

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора, доктора медичних наук, завідувача кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика **Волосовця Антона Олександровича** на дисертаційну роботу **Гриценко Олени Євгенівни** «Роль епігенетичних харчових чинників та мікробіоти кишківника в патогенезі, клінічному перебігу та профілактиці мігрені», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Мігрень залишається однією з найпоширеніших неврологічних патологій, яка суттєво знижує якість життя хворих, має високу соціальну та економічну значущість. Незважаючи на значні наукові досягнення останніх років, зокрема у вивченні нейропатофізіології мігрені та появу сучасних засобів фармакотерапії, захворювання продовжує залишатися однією з основних причин тимчасової непрацездатності, зниження якості життя та соціальної дезадаптації, особливо у працездатному віці. Суттєвою проблемою є не лише складність у встановленні точного патогенетичного механізму розвитку мігрені у конкретного пацієнта, але й обмежена ефективність стандартних методів профілактики та лікування, що обумовлено індивідуальними особливостями реагування організму на терапію, наявністю супутньої патології, психоемоційним фоном, а також впливом харчових чинників.

Актуальність обраної теми посилюється зростаючим науковим інтересом до ролі кишкової мікробіоти у формуванні неврологічної патології через вісь "кишківник – мозок", а також до впливу харчових продуктів на епігенетичні механізми регуляції генетичної експресії, що відкриває нові можливості для профілактики та індивідуалізованого підходу до терапії мігрені.

Враховуючи вищезазначене, дослідження патогенетичного значення взаємозв'язку мікробіоти, біохімічних маркерів та харчових чинників при мігрені є актуальним для сучасної науки та клінічної практики з метою вдосконалення діагностики та оптимізації підходів до профілактики і лікування цього захворювання.

2. ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота виконана у відповідності з індивідуальним планом аспіранта.

3. ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА В ОДЕРЖАННЯ НАУКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ЩО ВІНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ

Дисертація є самостійною завершеною науково-дослідною працею, у якій здобувачем особисто здійснено всі ключові етапи виконання роботи. Здобувачем самостійно проведено ґрунтовний аналіз сучасної наукової літератури за тематикою дослідження, здійснено патентно-інформаційний пошук, що дало змогу разом з науковими керівниками обґрунтувати актуальність обраної тематики, сформулювати мету та завдання дослідження, визначити методологічні підходи та обсяг обстеження, а також здійснити добір критеріїв включення та виключення пацієнтів до клініко-параклінічного аналізу.

Здобувачем самостійно сформовано електронну базу даних, проведено її статистичну обробку з використанням сучасних програмних засобів, здійснено інтерпретацію отриманих результатів та сформульовано висновки. Всі розділи дисертаційної роботи написані автором особисто. Провідна роль дисертанта підтверджується в реалізації результатів дослідження у практику, підготовці публікацій, виступах на науково-практичних конференціях, а також у впровадженні здобутих даних у клінічну та навчальну діяльність.

4. НАУКОВА НОВИЗНА ТА ТЕОРЕТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вперше комплексно досліджено патогенетичні механізми виникнення мігрені з урахуванням епігенетичних харчових факторів, порушень гомоцистеїнового обміну, рівнів фолієвої кислоти, вітаміну Д, а також характеристик кишкової мікробіоти. Вперше доведено наявність зв'язку між підвищеним рівнем гомоцистеїну, дефіцитом фолієвої кислоти та вітаміну Д і тяжкістю клінічного перебігу мігрені, що дозволяє трактувати ці біомаркери як потенційні предиктори перебігу хвороби. Вперше встановлено особливості складу мікробіоти кишківника у пацієнтів з мігренню, які мають достовірні відмінності від мікробного профілю здорових осіб. Це дозволило обґрунтувати участь вісі «кишківник–мозок» у патогенезі мігрені та надати нове бачення ролі мікробіоти в модуляції неврологічних процесів.

Теоретична значимість дисертаційної роботи полягає в поглибленні розуміння мультифакторної природи мігрені, зокрема в контексті взаємодії генетично детермінованих метаболічних шляхів, впливу харчових чинників та мікробіоти кишківника.

5. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати дисертаційної роботи мають суттєве практичне значення для удосконалення діагностики, профілактики та лікування пацієнтів з мігренню. Запропонований автором комплексний підхід, що включає оцінку рівнів фолієвої кислоти, гомоцистеїну, серотоніну, вітаміну Д та аналіз мікробіоти кишківника, а також використання епігенетично орієнтованої дієти та елімінаційної дієти, дозволяє підвищити ефективність індивідуалізованих схем терапії та вторинної профілактики мігрені.

Розроблений алгоритм клінічного ведення пацієнтів з урахуванням даних нейропсихологічного тестування, соматичного статусу та біохімічних маркерів

сприяє ранньому виявленню патогенетично значущих факторів, що впливають на перебіг захворювання та дозволяє обґрунтовано підійти до вибору персоналізованих профілактичних і лікувальних стратегій, знижуючи частоту та інтенсивність нападів головного болю.

6. ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗДІЛІВ ТА ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю, яка відповідає вимогам до наукових досліджень клінічного спрямування. Дисертація викладена державною мовою на 193 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу з аналізом і узагальненням результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків; містить 10 таблиць і 6 рисунків. Перелік посилань містить 215 джерел латиницею.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, а також у вступі наведено дані щодо структури, обсягу дисертації, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та значний особистий внесок здобувача.

У першому розділі обґрунтовано вибір теми дисертаційного дослідження на основі аналізу великого масиву сучасних джерел. Автором висвітлено актуальні уявлення щодо патогенезу, клінічних проявів, а також сучасних підходів до діагностики та профілактики мігрені. Особливу увагу приділено ролі кишкової мікробіоти в механізмах формування й загострення мігренозного головного болю. Окремим важливим аспектом є аналіз впливу різноманітних типів дієт на мігрень. Опрацьований літературний матеріал свідчить про високий рівень обізнаності здобувача з темою дослідження та підтверджує його здатність до глибокого критичного аналізу наукових джерел.

У другому розділі «**Матеріали та методи дослідження**» автором детально викладено характеристику клінічного матеріалу та методологію дослідження. Докладно описано критерії включення та виключення пацієнтів, методи клінічного, нейрофізіологічного, біохімічного, мікробіологічного та статистичного аналізу. Для обробки отриманих даних використано сучасні методи статистичного аналізу з застосуванням програмного забезпечення Microsoft® Excel 2021. Обробка даних здійснювалась за допомогою програми GraphPad Prism, версії 9.3.0, що забезпечило достовірність та надійність результатів.

Розділ третій досліджує вплив коморбідних захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи на клінічну картину мігрені, рівень серотоніну та психоемоційний стан пацієнтів. Рівень серотоніну у пацієнтів з мігренню знаходиться в межах норми як у групі з коморбідними захворюваннями ($245,3 \pm 72,6$ мкг/л), так і в групі без них ($219,4 \pm 32,7$ мкг/л). Однак наявність коморбідної патології супроводжується більш вираженим психічним дискомфортом, високими показниками тривоги, депресії та болю, а також збільшенням частоти нападів мігрені ($p < 0,05$).

Четвертий розділ дисертації присвячений оцінці ефективності елімінаційної дієти як методу управління мігренозним головним болем. Результати дослідження показали, що у пацієнтів, які дотримувалися елімінаційної дієти, відбулося суттєве зменшення як частоти ($p = 0,003$), так і інтенсивності головного болю ($p = 0,03$), що підтверджує ефективність цього підходу в лікуванні мігрені. Дослідження також виявило специфічні харчові тригери, такі як шоколад (підгрупа А - $p = 0,028$, підгрупа Б - $p = 0,037$), цитрусові (підгрупа А - $p = 0,041$, підгрупа Б - $p = 0,052$), жирна та смажена їжа (підгрупа А - $p = 0,008$, підгрупа Б - $p = 0,014$), які викликали головний біль у пацієнтів обох груп.

Особливу увагу було приділено алкоголю, зокрема червоному вину, як потенційному тригеру мігрені ($p = 0,005$), що знову ж таки підкреслює важливість

індивідуального підходу до розробки харчових рекомендацій. Також виявлено, що голод і пропуск їжі є значними тригерами ($p=0.033$).

Вживання свіжих овочів ($\chi^2=9,05$, $p=0,001$), зелені ($\chi^2=7,27$, $p=0,007$), риби ($\chi^2=4,58$, $p=0,032$) та цільнозернового хліба ($\chi^2=5,85$, $p=0,015$) спостерігалось в основному серед пацієнтів без супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи

Загалом, елімінаційна дієта продемонструвала свою ефективність як інструмент для зниження інтенсивності головного болю та покращення якості життя .

У п'ятому розділі дисертаційної роботи було визначено особливості мікробіому кишківника у пацієнтів з мігренню та його можливого впливу на клінічний перебіг захворювання. Встановлено значні зміни кількісного складу окремих бактеріальних та грибкових представників, зокрема підвищення рівнів *Alcaligenes spp* ($p = 0,0061$), *Clostridium coccoides* ($p = 0,0021$), *Clostridium propionicum* ($p = 0,0287$), *Eggerthella lenta* ($p = 0,0138$), а також мікроскопічних грибів (*Candida spp* ($p=0,0079$), *Micromycetes spp* з вмістом кампестеролу ($p=0,0011$) та *Micromycetes spp* з вмістом ситостеролу ($p=0,0010$)). Підвищена присутність цих мікроорганізмів асоціюється з інтенсивністю болю, частотою мігренозних нападів і психоемоційними порушеннями ($p<0,05$).

Особливої уваги заслуговує виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем певних бактерій (*Alcaligenes spp.*, *Clostridium coccoides*, *Eggerthella lenta*) та показниками за шкалами ВАШ, MIDAS, BDI й тривоги Гамільтона ($p<0,05$), що свідчить про їх можливу участь у нейроімунних механізмах формування мігрені. Що стосується вірусного навантаження, то під час аналізу виявлено статистично значуще підвищення рівня Herpes simplex ($p=0,0305$) у пацієнтів із мігренню та спостерігалось статистично достовірне збільшення рівня ендотоксину ($p=0,0459$). Таким чином, результати дослідження демонструють

тісний зв'язок між станом кишкового мікробіому та клінічними проявами мігрені.

Шостий розділ присвячено аналізу впливу епігенетичної дієти, збагаченої фолієвою кислотою, на клінічні, біохімічні та психоемоційні параметри у пацієнтів з мігренню.

Насамперед, встановлено, що застосування епігенетичної дієти призводить до нормалізації рівня фолієвої кислоти ($p=0,001$) в сироватці крові та достовірного зниження концентрації гомоцистеїну ($p=0,003$) — амінокислоти, яка асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, прозапальними процесами та підвищеним ризиком судинних порушень, що мають безпосередній вплив на патогенез мігрені.

Що стосується характеристик головного болю, пацієнти підгрупи А відзначили значне зниження інтенсивності та частоти мігрені ($p=0,02$; $p=0,04$) порівняно з пацієнтами підгрупи Б, у яких ці показники залишались незмінними, що свідчить про позитивний ефект епігенетичної дієти на характер мігренозних нападів.

Окрім того, показано прямий кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та показниками тривоги, а також з рівнем соціально-побутової дезадаптації за шкалою MIDAS ($r = 0,697$, $p = 0,001$; $r = 0,557$, $p = 0,02$). Не менш значущим є встановлення негативного кореляційного зв'язку між рівнем фолієвої кислоти та проявами депресії ($r = -0.54$, $p = 0.025$). Це вказує на епігенетичний вплив фолатів через механізми метилювання ДНК на регуляцію нейропсихічного стану пацієнтів. Таким чином, фолієва кислота постає не лише як нутрієнт, а й як потенційний регулятор молекулярних процесів, що впливають на емоційний статус.

Загалом, одержані результати свідчать про багатовекторний позитивний ефект епігенетичної дієти при мігрені: від поліпшення соматичного стану до зменшення психоемоційної дезадаптації.

Сьомий розділ розкриває тему вивченню ролі вітаміну Д у патогенезі та клінічному перебігу мігрені, з особливим акцентом впливу на характеристики головного болю та психоемоційний стан пацієнтів. Дослідження ґрунтується на комплексному підході, що включає біохімічний моніторинг, клінічне обстеження та психоемоційне тестування хворих з мігренню.

Результати аналізу свідчать про високий рівень поширеності дефіциту вітаміну Д серед пацієнтів з мігренню — понад 74% випадків. Встановлено, що зниження рівня вітаміну Д тісно асоційоване з більш тяжким клінічним перебігом хвороби: підвищеною частотою нападів ($p=0,027$), більш вираженими болісними симптомами ($p=0,009$), переважанням хронічного типу мігрені ($p=0,04$), а також більш частим виникненням мігрені з ауурою ($p=0,06$). Особливу наукову цінність має встановлений зв'язок між рівнем вітаміну Д та психоемоційним станом хворих. Пацієнти з дефіцитом вітаміну демонстрували вищі показники депресивних проявів ($p=0,03$) і значну соціально-побутову дезадаптацію ($p=0,08$).

Кореляційний аналіз виявив залежність між віком та рівнем вітаміну Д ($r = 0.65$, $p = 0.003$), підкреслюючи необхідність урахування вікових особливостей при діагностиці та терапевтичному супроводі пацієнтів. Також виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну Д та наявністю хронічної мігрені ($r = -0.87$, $p = 0.03$) та рівнем депресії за шкалою Бека ($r = -0.54$, $p = 0.007$).

Восьмий розділ присвячено актуальному та малодослідженому питанню — впливу пандемії COVID-19 на клінічний перебіг мігрені та психоемоційний стан пацієнтів. Представлені результати свідчать про те, що перенесена коронавірусна інфекція асоціюється зі значним погіршенням перебігу мігрені,

зокрема з підвищенням частоти нападів ($p=0,01$), збільшенням потреби в антимігренозній терапії ($p=0,04$) та зростанням рівня тривожності ($p=0,002$).

Інформативним є також порівняння стану пацієнтів, які перенесли COVID-19, з тими, хто не мав в анамнезі цієї інфекції. У останніх відзначено зниження рівня депресії ($p=0,003$) та покращення якості життя після завершення локдауну ($p=0,007$), що свідчить про потенційно адаптивний ефект зміни соціального ритму життя. Така дихотомія результатів підкреслює складність взаємозв'язку між зовнішніми стресовими подіями, нейропсихічною сферою та соматичними проявами хвороби.

У дев'ятому розділі автор розробив інтегрований алгоритм діагностики та профілактики нападів мігрені з урахуванням коморбідної патології шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, а також даних клінічного обстеження, харчового щоденника, тригерних чинників, мікробіоти кишківника та біохімічних показників. Запропонований підхід базується на принципах персоналізованої медицини, що дозволяє підвищити ефективність профілактики мігрені, зменшити частоту та інтенсивність нападів, а також покращити якість життя пацієнтів. Особливу увагу приділено міждисциплінарному співробітництву між неврологами, гастроентерологами та дієтологами, що є ключовим для комплексного ведення пацієнтів з мігренню та супутніми захворюваннями. Одержані результати підтверджують доцільність використання індивідуалізованих алгоритмів, які дозволяють адаптувати профілактичні заходи відповідно до змін у клінічному стані та лабораторних показниках. Таким чином, запропонована модель є перспективною для впровадження в практику, оскільки забезпечує цілісний, доказовий та адаптивний підхід до ведення пацієнтів з мігренню.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором чітко та логічно викладено основні положення і проведено всебічний аналіз

отриманих даних, що стосуються впливу мікробіоти, біохімічних маркерів та дієтичних втручань на перебіг мігрені.

Висновки є обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи, ґрунтуються на достовірному фактичному матеріалі з урахуванням статистичної достовірності результатів.

Практичні рекомендації викладено чітко, вони мають прикладний характер і підтверджують клінічну значущість дослідження, зокрема щодо покращення діагностики, індивідуалізації профілактичних підходів у пацієнтів з мігренню на тлі коморбідної патології.

7. ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Основні положення, результати та висновки дисертаційної роботи знайшли належне відображення у наукових публікаціях здобувача. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць. Серед них — 4 стаття у журналі, що індексується в міжнародній наукометричній базі Scopus, 3 статі у наукових фахових виданнях України, а також 7 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Представлені публікації свідчать про достатню повноту викладення основних результатів дослідження, їх апробацію у науковому середовищі та підтверджують самостійність і наукову зрілість здобувача.

8. НЕДОЛІКИ ЩОДО ЗМІСТУ ТА ОФОРМЛЕННЯ

У дисертації наявні окремі незначні недоліки, зокрема стилістичні помилки, повтори, невдалі мовні звороти та поодинокі друкарські недоліки.

Також в окремих місцях оформлення малюнків і таблиць потребує покращення для уніфікації з вимогами до наукових робіт. Разом із тим, зазначені

зауваження мають технічний характер, не є принциповими та не знижують наукової цінності, обґрунтованості результатів і висновків дослідження.

ПРИ РЕЦЕНЗУВАННІ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ ВИНИКЛИ ПЕВНІ ЗАПИТАННЯ:

Яку роль відіграє серотонін у патогенезі мігренозного нападу, зокрема в контексті нейроваскулярних і нейрозапальних механізмів?

Які саме продукти харчування найбільш ефективно сприяють позитивній модуляції мікробіому кишківника у пацієнтів із мігренню?

Чому до епігенетичної дієти для пацієнтів з мігренню доцільно включати продукти, багаті на фолієву кислоту?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота "Роль епігенетичних харчових чинників та мікробіоти кишківника в патогенезі, клінічному перебігу та профілактиці мігрені", подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», виконана при науковому керівництві д.мед.н., проф. Копчак Оксани Олегівни та д.мед.н., проф. Тріщинської Марини Анатоліївни, є завершеною, кваліфікаційною та самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

Виходячи з актуальності, обсягу та рівня проведених досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної і практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, а також враховуючи особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Гриценко О.Є. на тему «Роль епігенетичних харчових чинників та мікробіоти кишківника в патогенезі, клінічному перебігу та профілактиці мігрені» повністю відповідає вимогам пунктів 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування

рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44; Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 (у редакції від 12.07.2019 року) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», та заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

Завідувач кафедри медицини невідкладних станів
НУОЗ України імені П. Л. Шупика

д.мед.н., професор

А.О.Волосовець

