

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри
неврології, декана медичного факультету №1 Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця,

професора Мельника Володимира Степановича

на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії

Гриценко Олени Євгенівни

на тему: «Роль епігенетичних харчових чинників та мікробіоти
кишківника в патогенезі, клінічному перебігу та профілактиці мігрені»,
представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду з правом прийняття
до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня
доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації.

Мігрень є однією з найпоширеніших форм первинного головного болю, що істотно знижує якість життя осіб працездатного віку. У дисертації обґрунтовано важливість ролі кишкової мікробіоти, психоемоційного стану та епігенетичних чинників у патогенезі, перебігу та профілактиці мігрені. Актуальність дослідження визначається інтердисциплінарним підходом, який охоплює неврологію, гастроентерологію, психіатрію та нутриціологію, що відповідає сучасним тенденціям розвитку персоналізованої медицини.

Зв'язок теми з державними і галузевими науковими програмами.

Дисертаційне дослідження виконано в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації ПВНЗ «Київський медичний університет» згідно з темою №0120U104835. Це забезпечує відповідність теми пріоритетним напрямкам розвитку медичної науки в Україні.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Гриценко Олени Євгенівни є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке відзначається високим рівнем науково-методичної підготовки, широким міждисциплінарним охопленням і актуальною проблематикою.

Здобувачкою зібрано значний клінічний матеріал — 112 пацієнтів із мігренню, які пройшли комплексне обстеження з використанням верифікованих клініко-неврологічних методик, біохімічних маркерів, психоемоційного тестування та аналізу мікробіоти кишківника, що засвідчує високу дослідницьку компетентність і здатність реалізовувати багатоетапні наукові дослідження.

У процесі виконання дослідження автор продемонструвала належний рівень володіння сучасними інструментами статистичної обробки даних, включаючи використання програмного забезпечення GraphPad Prism, аналіз кореляційних залежностей та порівняльних статистичних тестів. Отримані результати є статистично значущими, що підтверджує їх наукову обґрунтованість.

Науковий рівень дисертації також підтверджується опублікуванням результатів дослідження в сучасних наукових виданнях. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з яких: 3 наукових статей у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України та 4 у виданнях, що індексуються у міжнародних наукометричній базі Scopus, представлено матеріали на міжнародних конференціях. Публікації відображають ключові результати дослідження: ефективність елімінаційної та епігенетичної дієти, зміни мікробіоти у пацієнтів із мігренню, вплив вітаміну D, гомоцистеїну та фолієвої кислоти

на клінічний перебіг захворювання, а також оцінку впливу пандемії COVID-19 на пацієнтів з мігренню.

Особистий внесок здобувачки чітко задекларований в усіх публікаціях і охоплює ключові етапи наукової діяльності: формування гіпотези, підбір пацієнтів, проведення обстеження, аналіз результатів, інтерпретація даних, написання наукових текстів.

Таким чином, дисертаційна робота та наукові публікації Гриценко Олени Євгенівни відповідають вимогам до наукових кваліфікаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії та відповідає вимогам «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМУ від 12 січня 2022 року №44.

Наукова новизна дослідження та представлених результатів.

Дисертант вперше в Україні провела комплексний аналіз взаємозв'язку між мігренню, станом кишкової мікробіоти, рівнями епігенетично значущих нутрієнтів та психоемоційним статусом пацієнтів. Робота представляє нові підходи до розуміння патогенезу мігрені з позицій концепції «вісь кишківник–мозок» і відкриває нові можливості для розробки персоналізованих профілактичних стратегій. Вперше проведено співставлення аналізу мікробіому кишківника, низки біохімічних маркерів (серотоніну, фолієвої кислоти, гомоцистеїну, вітаміну D) з особливостями клінічної картини та перебігу мігрені, що дозволило виявити низку статистично значущих взаємозв'язків між цими змінними. Встановлено, що підвищення рівня гомоцистеїну корелює з більшою частотою та інтенсивністю головного болю, а також з гіршими результатами за шкалами MIDAS і HAM-A. Натомість зростання рівня фолієвої кислоти асоціюється з покращенням психологічного стану пацієнтів та зниженням частоти нападів. Вперше на українському матеріалі продемонстровано вплив

елімінаційної та епігенетичної дієти на перебіг мігрені з урахуванням виявлених харчових тригерів, рівня вітаміну D та психоемоційного статусу. Запропоновано ефективний алгоритм виявлення індивідуальних тригерів за допомогою харчових щоденників.

Отже, результати дисертаційної роботи значно розширюють уявлення про механізми розвитку та профілактики мігрені і мають перспективне значення для клінічної неврології та превентивної медицини.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення та результати, сформульовані у дисертаційній роботі Гриценко Олени Євгенівни, ґрунтуються на ретельно спланованому, статистично достовірному та репрезентативному клінічному дослідженні. Автором використано комплексний підхід, який включає клініко-неврологічну, нейропсихологічну, лабораторну, біохімічну та мікробіологічну оцінку пацієнтів із мігренню з наступною валідацією даних методами кількісного аналізу. В дослідження включено 112 пацієнтів з мігренню та 35 здорових осіб контрольної групи, що дозволило здійснити порівняльний аналіз із відповідною статистичною потужністю. Усі пацієнти пройшли стандартизоване клінічне обстеження, а оцінка параметрів проводилася з використанням міжнародно визнаних шкал, що забезпечує високу достовірність отриманих результатів. Зібрані дані були оброблені за допомогою професійного статистичного програмного забезпечення, що дало змогу використовувати сучасні методи аналізу — t-критерій Стюдента, χ^2 -тест, кореляційний аналіз за Пірсоном. Практичні рекомендації сформульовані на підставі результатів власних досліджень, та являються логічним підсумком дослідження та можуть бути адаптовані для застосування у клінічній практиці невролога.

Таким чином, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, є методологічно

обґрунтованими, статистично вивіреними та повністю відповідають поставленим меті й завданням дослідження.

Виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертаційна робота Гриценко Олени Євгенівни демонструє повне і послідовне виконання поставленої наукової мети та завдань дослідження, що свідчить про високий рівень оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Усі вісім визначених завдань дослідження логічно реалізовані у відповідних розділах дисертації.

Здобувачка самостійно здійснила комплексний огляд вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, що дозволило їй чітко сформулювати наукову гіпотезу та обґрунтувати актуальність обраної теми. Продемонструвала здатність до побудови якісного дизайну дослідження з урахуванням принципів біоетики, академічної доброчесності та сучасних підходів до аналізу клінічного матеріалу.

Здобувачка опанувала сучасні методи дослідження: клініко-неврологічні (використання шкал ВАШ, MIDAS, ID Migraine), нейропсихологічні (BDI, HAM-A), біохімічні (визначення рівнів серотоніну, фолієвої кислоти, гомоцистеїну, вітаміну D), мікробіологічні (оцінка мікробіоти кишечника за допомогою імуноферментного аналізу, хроматографії, ПЛР) та статистичні. Це дозволило ефективно провести усі етапи клінічного обстеження.

Особливістю дослідження є мультидисциплінарний підхід, який вимагає глибокого розуміння суміжних галузей знань — нутриціології, психіатрії, гастроентерології та мікробіології. Усі зібрані дані автор самостійно проаналізувала із застосуванням сучасних статистичних методів, що підтверджує її аналітичні здібності та дослідницьку зрілість.

Результати дослідження апробовані на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях, а також впроваджені в навчальний і

лікувально-діагностичний процес провідних закладів охорони здоров'я та вищої медичної освіти.

Таким чином, здобувач у повному обсязі опанувала методологію наукової діяльності, продемонструвавши вміння самостійно здійснювати пошук, аналіз, інтерпретацію та узагальнення наукової інформації, що відповідає кваліфікаційним вимогам до здобувача наукового ступеня доктора філософії.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційної роботи Гриценко Олени Євгенівни мають вагоме теоретичне значення, оскільки розширюють сучасні уявлення про патогенез та клінічний перебіг мігрені у контексті взаємодії між мікробіотою кишківника, епігенетичними нутрієнтами та психоемоційним станом пацієнтів. Теоретичне значення також полягає у міждисциплінарному підході до вивчення мігрені як неврологічного захворювання з гастроентерологічними, психоемоційними та метаболічними компонентами. Робота підтверджує важливість концепції «вісь кишківник–мозок» у формуванні симптоматики та перебігу мігрені, що відкриває нові напрями для майбутніх досліджень у сфері нейрогастроентерології та нейропсихіатрії.

Результати дослідження також мають високу практичну цінність. Автором запропоновано алгоритм діагностики та профілактики нападів мігрені, який поєднує клінічні, психоемоційні, дієтологічні та мікробіологічні параметри. Такий підхід дозволяє індивідуалізувати медичне спостереження та лікування пацієнтів, орієнтуючись на персоналізовані фактори ризику, тригери та біомаркери. Важливою практичною цінністю роботи є доведена ефективність елімінаційної та епігенетичної дієт у зниженні частоти й інтенсивності нападів головного болю, покращенні психоемоційного стану та зменшенні медикаментозного навантаження на пацієнтів.

Таким чином, результати дисертаційного дослідження є значущими як для поглиблення фундаментальних уявлень про мігрень, так і для практичного вдосконалення алгоритмів її діагностики, профілактики та лікування з орієнтацією на потреби конкретного пацієнта.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертація написана українською мовою на 193 сторінках друкованого тексту, має чітку структуру, вичерпне розкриття теми та побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. 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; включає 10 таблиць і 6 рисунків. Перелік посилань складається з 215 джерел латиницею.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, чітко визначено мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, окреслено наукову новизну, практичне значення роботи, а також зв'язок із науковими програмами.

Розділ 1 містить глибокий аналіз літератури щодо сучасних уявлень про патофізіологію мігрені, роль мікробіоти, епігенетичних чинників, впливу дієти та COVID-19 на перебіг головного болю, що підтверджує високу теоретичну обізнаність здобувачки. У розділі вдало систематизовано результати останніх міжнародних досліджень, що дозволило чітко окреслити наукову нішу роботи.

В розділі 2 дисертант описує дизайн дослідження, методи клінічного, психометричного, лабораторного та мікробіологічного обстеження, що забезпечує відтворюваність і прозорість експериментальної частини роботи. Описані методи є сучасними, валідованими і відповідають міжнародним стандартам медичних досліджень. Розділи власних досліджень (3–8) містять детальний опис результатів обстеження пацієнтів

із мігренню в залежності від наявності супутніх гастроентерологічних порушень, застосування дієтичних втручань, особливостей мікробіоти кишківника, показників біомаркерів (серотонін, гомоцистеїн, вітамін D, фолієва кислота), а також впливу пандемії COVID-19 на перебіг захворювання. Кожен із цих розділів має чітку структуру: постановка задачі — метод — результат — інтерпретація, що значно полегшує сприйняття обсягу матеріалу. Дев'ятий розділ присвячений розробці інтегрованого алгоритму діагностики та профілактики мігрені, що є практичним підсумком дослідження та свідчить про прикладну орієнтацію роботи. Авторка запропонувала структурований, багатоетапний підхід до клінічного ведення пацієнтів, що може бути реалізований у щоденній практиці невролога.

Висновки чітко структуровані, відповідають поставленим завданням і є логічним підсумком отриманих результатів. Кожне з восьми завдань дослідження відображене у відповідному висновку, що свідчить про завершеність і цілісність наукової роботи.

Практичні рекомендації є обґрунтованими, доступними для реалізації у клінічній практиці та мають міждисциплінарну цінність. Містять конкретні інструменти щодо виявлення тригерів, ведення харчового щоденника, корекції дієти та оцінки психоемоційного стану пацієнтів.

Таким чином, дисертація характеризується повнотою, завершеністю, внутрішньою логікою і послідовністю викладу, що свідчить про високий рівень її виконання.

Відсутність (наявність) академічної доброчесності.

Ознак академічного плагіату не виявлено. Оформлення посилань коректне, виявлені збіги мають технічний або загальнонавчальний характер. Таким чином, дисертаційна робота виконана з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауважень принципового характеру щодо представленої дисертаційної роботи немає. В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та граматичні описки. В переліку літературних джерел відсутні посилання на україномовні джерела. В розділах з результатами власних досліджень варто наводити менше посилань на літературні джерела, акцентуючи увагу на власних роздумах та інтерпретаціях отриманих даних.

Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову, теоретичну та практичну цінність.

Після ознайомлення з дисертаційною роботою залишились окремі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Який із біомаркерів, на вашу думку, має найвище предикторне значення, щодо частоти та інтенсивності нападів мігрені?
2. Які труднощі виникали при використанні щоденників харчування та як ви забезпечували достовірність записів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Гриценко Олени Євгенівни «Роль епігенетичних харчових чинників та мікробіоти кишківника в патогенезі, клінічному перебігу та профілактиці мігрені» є завершеним самостійним дослідженням, яке відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії згідно з постановою КМУ №44 від 12.01.2022 р.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої

вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

Декан

медичного факультету №1,

професор кафедри неврології

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця,

д.мед.н., професор

Мельник В.С.

