

ВІДГУК офіційного опонента

професора кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового інституту стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професора Соловйової Галини Анатоліївни
на дисертаційну роботу **Жигаль Юлії Володимирівни**

на тему: «Функціональні ураження кишечника у підлітків і молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування», на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»)

подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.264 створеної на підставі рішення вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від 17.12.2025 (протокол № 10)

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ФЗШКТ), які ми сьогодні називаємо розлади «brain-gut interaction», зокрема синдром подразненої кишки (СПК) та функціональний закреп (ФЗ), є глобальною медико-соціальною проблемою через високу поширеність (до 50% населення іноді має симптоми) та суттєве зниження якості життя. ФЗ є розладом, який погіршує якість життя навіть більше, ніж інші функціональні захворювання.

В Україні ці патології набувають актуальності через хронічний стрес, що загострює симптоми, дефіцит ефективної діагностики. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження не викликає сумнівів. Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) є однією з провідних причин абдомінальних скарг у підлітків та молодих дорослих і суттєво впливають на рівень їхньої фізичної активності, навчальну успішність і психосоціальну адаптацію. Незважаючи на високу поширеність цієї патології, багато аспектів перебігу та патогенезу ФЗК у молодіжній когорті залишаються недостатньо вивченими, що ускладнює своєчасну діагностику та оптимізацію лікувальної тактики. Слід зазначити, що більшість наявних клінічних рекомендацій і наукових даних базуються переважно на дослідженнях дорослого населення та не повною мірою враховують вікові, біологічні й генетичні особливості підлітків. Сучасні наукові дані свідчать про важливу роль дисбіотичних змін кишкової мікробіоти, синдрому надмірного бактеріального росту, а також генетично детермінованих особливостей імунної відповіді, зокрема поліморфізмів Toll-подібних рецепторів, у формуванні клінічних проявів ФЗК. Водночас комплексні дослідження зазначених механізмів саме у підлітків і молодих дорослих є поодинокими. У зв'язку з цим дисертаційна робота, спрямована на всебічне вивчення ролі кишкового мікробіому, ентеротипів та генетичних чинників у розвитку функціональних захворювань кишечника з подальшим обґрунтуванням персоналізованих підходів до лікування, є своєчасною та науково обґрунтованою. Результати дослідження Жигаль Ю.В. мають

важливе теоретичне та практичне значення і можуть сприяти вдосконаленню сучасних підходів до менеджменту пацієнтів із ФЗК та підвищенню ефективності їх терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота аспірантки Жигаль Ю.В. виконана відповідно до напрямів науково-дослідної діяльності кафедр терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика в межах планових НДР: «Клініко-патогенетичні особливості мікробіому шлунково-кишкового тракту та синдрому надмірної епітеліальної проникності, їх вплив на перебіг захворювань внутрішніх органів та можливості корекції» (реєстраційний № 0122U200997), а також «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих із поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)» (реєстраційний код 0119U101507). Дисертантка брала безпосередню участь у виконанні відповідного фрагмента зазначених науково-дослідних робіт.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. У дисертаційній роботі Жигаль Ю.В. поставлено мету — підвищити ефективність діагностики та лікування функціональних захворювань кишечника у підлітків і молодих дорослих шляхом поглибленого вивчення ролі кишкового мікробіому, синдрому надмірного бактеріального росту та генетичних чинників імунної відповіді з подальшим обґрунтуванням персоніфікованих терапевтичних підходів. Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та базується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі. Для розв'язання поставлених у роботі завдань авторкою використано комплекс адекватних і взаємодоповнювальних методів дослідження. Клінічні методи включали збір скарг та анамнестичних даних, оцінку клінічних проявів функціональних захворювань кишечника відповідно до сучасних діагностичних критеріїв, аналіз перебігу захворювання та якості життя пацієнтів. Лабораторні методи охоплювали дослідження кишкової мікробіоти, визначення маркерів синдрому надмірного бактеріального росту, а також аналіз показників, що характеризують стан імунної відповіді. Молекулярно-генетичні методи застосовувалися для виявлення поліморфізмів Toll-подібних рецепторів та оцінки їх асоціації з клінічними проявами захворювання. Статистичні методи використовувалися для обробки отриманих результатів, перевірки їх достовірності та визначення статистичної значущості виявлених відмінностей між досліджуваними групами. Усі дослідження проведені з дотриманням принципів біоетики, схвалені відповідною комісією та відповідають сучасним етичним вимогам.

Отримані результати є достовірними, логічно обґрунтованими та підтверджують досягнення поставленої мети дисертаційного дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

У дисертаційному дослідженні вперше проведено оцінку поширеності провідних форм функціональних захворювань кишечника серед підлітків і молодих дорослих, що дало змогу визначити вікові особливості їх клінічного перебігу. Вперше доведено роль змін складу кишкової мікробіоти та одонуклеотидних поліморфізмів генів Toll-подібних рецепторів у реалізації патогенетичних механізмів функціональної патології кишечника в молодіжній когорті. На підставі отриманих результатів обґрунтовано діагностичні підходи до ідентифікації різних патогенетичних варіантів функціональних захворювань кишечника у підлітків і молодих дорослих. Запропоновано персоніфіковані лікувальні стратегії з урахуванням особливостей кишкової мікробіоти та генетичних характеристик пацієнтів, що сприяє підвищенню ефективності терапії та підтверджує доцільність індивідуалізованого підходу в сучасній клінічній практиці.

Практичне значення одержаних результатів дослідження.

Отримані в ході дослідження результати мають вагоме практичне значення та дали змогу сформувані обґрунтовані підходи до діагностики функціональних уражень кишечника у підлітків і молодих дорослих. Авторкою аргументовано доцільність використання сонографії прямої кишки для оцінки її наповненості та діаметра як допоміжного методу підтвердження функціонального закрепку. Показано значущість проведення водневого дихального тесту з лактулозою у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепком для своєчасного виявлення синдрому надмірного бактеріального росту, який може розглядатися як клінічний маркер порушень кишкового мікробіому. У роботі удосконалено терапевтичні підходи до лікування функціональних захворювань кишечника. Продемонстровано ефективність комплексної терапії із застосуванням рифаксиміну в дозі 1200 мг на добу протягом 14 днів у хворих на синдром подразненого кишечника з діарейним та змішаним типами, що сприяє ерадикації синдрому надмірного бактеріального росту та нормалізації показників кишкової мікробіоти. Для пацієнтів із функціональним закрепком, зокрема за наявності синдрому надмірного бактеріального росту та дисбіотичних змін, обґрунтовано застосування комбінованої терапії препаратами інуліну та мультисштамового пробіотика, що сприяє відновленню балансу кишкової мікрофлори та зменшенню клінічних проявів захворювання.

Обґрунтованість та достовірність положень Робота виконана на високому методичному рівні. Обстежено достатню кількість пацієнтів: 62 підлітки віком від 14 до 19 років і 73 молодих дорослих віком від 19 до 25 років із функціональними захворюваннями кишечника. Як контрольну групу було обстежено 20 підлітків і 20 молодих дорослих того ж віку, у яких не виявлено жодної патології.

Дані клінічних спостережень були статистично оброблені за допомогою програми статистичної обробки даних Excel Microsoft Office 2010 и Статистика-7 (StatSoft). Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро-Уїлка. Для оцінки вірогідності різниць середніх величин був застосований критерій Стьюдента. В інших випадках використовували непараметричні критерії (U-критерій Мана-Уїтні, критерій Краскала-Уоліса). Для порівняння якісних показників використовували критерій хі-квадрат. Розподіл генотипів за дослідженими поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга (РХВ) за допомогою точного критерію Фішера. Для аналізу асоціації маркерів досліджуваних генів порівнювали частоти алелей і генотипів в групах хворих і здорових індивідів, використовуючи критерій χ^2 з поправкою Єйтса на безперервність, а також із застосуванням двостороннього точного критерію Фішера.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках друкованого тексту та оформлена відповідно до чинних вимог. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, що налічує 193 найменування (у тому числі 26 джерел кирилицею та 167 — латиницею). Робота ілюстрована 26 рисунками та 23 таблицями, що полегшує сприйняття й аналіз представленого матеріалу. Структура дисертації є логічною, послідовною та повністю відповідає класичним вимогам до наукових кваліфікаційних праць, що підтверджується змістом роботи.

У вступі коректно викладено всі необхідні структурні елементи, зокрема обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету й завдання дослідження, визначено його наукову новизну та практичне значення. У першому розділі (огляд літератури) здійснено ґрунтовний аналіз сучасних наукових даних щодо функціональних захворювань кишечника, висвітлено питання класифікації, діагностики та лікування, що логічно підводить до необхідності проведення власного дослідження.

Другий розділ («Матеріали та методи дослідження») містить чіткий опис дизайну дослідження, критеріїв включення та виключення пацієнтів, використаних методик, а також підходів до статистичної обробки отриманих результатів.

У третьому розділі наведено узагальнену характеристику контингенту обстежених пацієнтів, обґрунтовано критерії включення та виключення, детально описано клінічну симптоматику та особливості перебігу захворювань, а також представлено результати статистичного аналізу. Наведено дані щодо застосування додаткових методів обстеження, що забезпечили комплексну оцінку стану пацієнтів.

Четвертий розділ присвячено аналізу однонуклеотидних поліморфізмів генів Toll-подібних рецепторів 2, 3 та 4 у підлітків і молодих дорослих із синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом. У розділі детально викладено методологію дослідження, представлено результати статистичної обробки та сформульовано обґрунтовані висновки щодо ролі генетичних варіантів TLR у патогенезі та перебігу функціональних захворювань кишечника.

У п'ятому розділі подано результати дослідження особливостей кишкового мікробіому у підлітків і молодих дорослих із синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом. Проаналізовано поширеність синдрому надмірного бактеріального росту, охарактеризовано бактеріальні енетротипи та родовий склад мікробіоти з урахуванням вікових і клінічних особливостей.

Шостий розділ присвячено аналізу сучасних підходів до терапії синдрому подразненого кишечника та функціонального закрепу з урахуванням особливостей перебігу цих станів у підлітків і молодих дорослих. Висвітлено комплексні терапевтичні стратегії, що включають модифікацію способу життя, дієтичні рекомендації та обґрунтований вибір медикаментозної терапії залежно від клінічного типу захворювання. Підкреслено значущість персоніфікованого підходу до лікування з урахуванням наявності синдрому надмірного бактеріального росту, характеристик кишкового мікробіому та генетичних варіантів TLR, які істотно впливають на ефективність терапії. Наведено доказові дані щодо результативності запропонованих схем лікування та їх впливу на клінічну динаміку й стан мікробіоти.

На підставі аналізу та узагальнення отриманих результатів сформульовано висновки й практичні рекомендації, що повністю відповідають меті та завданням дисертаційного дослідження.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації фальсифікації) не виявлено.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.

Основні теоретичні, наукові та практичні положення дисертаційної роботи Жигаль Ю.В. на тему: «Функціональні ураження кишечника у підлітків і молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування» відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертація представляє собою завершене та цілісне наукове дослідження, у якому чітко сформульовано мету та завдання та успішно досягнуто їх реалізацію. Використані методологічні та методичні підходи обґрунтовані, а науковий пошук проводився послідовно з виконанням всебічного порівняльного аналізу отриманих результатів. Надані дані відзначаються високою достовірністю і не викликають сумнівів. Особливо імponує клінічний підхід до дослідження, детальний клінічний опис скарг, анамнезу та об'єктивних даних пацієнтів.

Суттєвих зауважень до представлених матеріалів немає.

1. Однак слід зауважити, що в дисертації зустрічається повторення матеріалу, наприклад у розділі 3 «Загальна характеристика обстежених хворих» зберігається такий самий опис пацієнтів і методів дослідження, як і в розділі «Матеріали та методи дослідження». Бажано було б у розділах, які стосуються результатів дослідження, одразу їх описувати.

2. В різних розділах описуються різні субстанції (лактоза, лактулоза) для виконання дихального водневого тесту та немає пояснень, коли використовувалися ці різні субстанції.

3. В розділі 4 «Однонуклеотидний поліморфізм генів TOLL-подібних рецепторів 2, 3 і 4 типів у підлітків і молодих дорослих із синдромом подразненого кишечника та функціональним закрепом» незавершений перший висновок.

Але ці зауваження не впливають на позитивну оцінку та не знижують загальну наукову цінність роботи.

В процесі аналізу роботи виникли наступні питання:

1. Яку класифікацію розподілу людей за віком Ви використовували у своїй роботі?
2. Відомо, що основними типами бактерій кишківника є Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrumicroba. Чому Ви надавали перевагу вивченню Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria? Яке клінічне значення має індекс F/B? Чи є інші індекси співвідношень бактерій, які можуть мати клінічне значення?

3. Ви порівнювали вміст бактерій у пацієнтів з СПК та ФЗ? Як Ви вважаєте, якби ми окремо вивчали склад бактерій при СПК із закрепом і СПК з діареєю, чи не змінились би порівняльні дані?
4. Ви отримали дані про ефективність рифаксиміну в лікуванні всіх варіантів функціональних розладів. Як Ви вважаєте, чи можемо ми рекомендувати рифаксимін не тільки для лікування функціональних розладів із діареєю, але й також при закрепі?

Висновок

Дисертаційна робота Жигаль Юлії Володимирівни на тему «Функціональні ураження кишечника у підлітків і молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування», представлена для здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним та комплексним дослідженням, у якому здійснено вдосконалення підходів до діагностики та лікування функціональних захворювань кишечника з урахуванням генетичної схильності та особливостей кишкової мікробіоти. За своєю актуальністю, науковою новизною, висновків, їхньою достовірністю і практичним значенням одержаних результатів, впровадженням їх у практику, повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях дисертаційне дослідження повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 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 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Жигаль Юлія Володимирівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «14.01.02 – Внутрішні хвороби»).

Офіційний опонент:

Професор кафедри
внутрішньої медицини
Навчально-наукового
інституту стоматології
Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук,
професор

