


ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Української медичної
стоматологічної академії
професор  П. П. Кайдашев
«30» червня 2020 р.

**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ
за результатами фахового семінару при Українській медичній
стоматологічній академії щодо попередньої експертизи дисертаційної
роботи аспіранта**

НІКІФОРОВОЇ ОЛЕНИ СЕРГІЇВНИ

**за темою «Клініко-патогенетичні особливості процесів хронізації мігрені та
шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням»,
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії**

за спеціальністю

222 – Медицина

(протокол № 7 від 30 червня 2020 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Литвиненко Н.В.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою: зав. каф., д.мед.н., професор Дельва М.Ю., к.мед.н., доцент Саник О.В, к.мед.н., доцент Силенко Г.Я., к.мед.н., доцент Пурденко Т.Й., к.мед.н., доцент Гладка В.М., к.мед.н., доцент Дельва І.І., к.мед.н., доцент Кривчун А.М., к.мед.н., асистент Паленка О.Є.; співробітники кафедри психіатрії, наркології та медичної психології: д.мед.н., професор Животовська Л.В., к.мед.н., доцент Рудь В.О.; співробітники кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами: зав. каф., д.мед.н., професор Бобирьова Л.Є., к.мед.н., доцент Дворник І.Л., к.мед.н., доцент Катеренчук В.І., к.мед.н., доцент Муравльова О.В.; співробітники кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини): зав. каф., д.мед.н., професор Казаков Ю.М., д.мед.н., професор Чекаліна Н.І.; співробітники кафедри акушерства та гінекології №1: д.мед.н., професор Тарасенко К.В.; співробітники кафедри фізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Міщенко І.В., д.мед.н., професор Весніна Л.Е., д.мед.н., професор Запорожець Т.М.

Всього присутніх: 23 особи.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою **Нікіфорової Олени Сергіївни** на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол № 27 від 27 вересня 2017 року).

Дисертація виконана на базі Української медичної стоматологічної академії.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Дельва Михайло Юрійович, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою.

Рецензенти:

Тарасенко Константин Володимирович, д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 Української медичної стоматологічної академії, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Гладка Вікторія Михайлівна, к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспіранта Нікіфорової Олени Сергіївни.

Текст доповіді:

Шановна голово та члени фахового семінару! Присутні!

Мігрень – одна з найбільш поширених форм первинного головного болю з відповідно величезним тягарем на пацієнтів та суспільство. Мігрень варто розглядати, як хронічний рецидивуючий розлад з епізодичними проявами і здатністю до прогресування в осіб із високою генетичною схильністю або тих, що піддаються хронічному впливу факторів ризику. Вивчення абдомінального ожиріння (АО), як фактору ризику хронізації мігрені, через патофізіологічні механізми центральної сенситизації та визначення шляхів патогенетично обґрунтованого попередження хронізації мігрені у пацієнтів з АО є актуальною науковою, медичною та соціально-економічною проблемою сучасної цефалгології.

Тому метою нашого дослідження було удосконалити діагностику, визначити патогенетичні механізми хронізації мігрени та шляхи їх попередження у пацієнтів з АО на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

Були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Вивчити соціально-демографічні та клінічні особливості у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрени.
2. Вивчити особливості продромальної фази мігрени у пацієнтів з АО.
3. Вивчити характеристики шкірної алодинії (ША) у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрени.
4. Вивчити нейрофізіологічні особливості функціонування ноцицептивного тригемінального шляху у пацієнтів з АО, які страждають на різні типи мігрени.
5. Визначити патогенетично обґрунтовані шляхи попередження хронізації мігрени у пацієнтів з АО.

Методи дослідження: збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження та антропометрія; психо-емоційні дослідження – з використанням шкал та опитувальників: HADS (госпітальна шкала депресії та тривоги), LDQ (лідський опитувальник залежності від знеболюючих); клінічні – з використанням шкал та опитувальників: симптомів продромальної фази мігрени, розроблений нами, ВАШ, PSQI (пітсбургський опитувальник якості сну), ASC-12 (опитувальник симптомів алодинії), MIDAS (шкала оцінки дезадаптації, специфічної для мігрени); інструментальні – електронеуроміографічне дослідження ноцицептивного тригемінального шляху; статистичні методи (непараметричний критерій Манна-Уїтні, точний критерій Фішера, рангова кореляція Кендала, частота розвитку окремої події в групах оцінювалась за допомогою «відношення шансів»).

Робота була організована як проспективне, відкрите, порівняльне, моноцентрове клінічне двоетапне дослідження. Для створення умов статистичної однорідності в групі пацієнти відбирались на основі розроблених критеріїв включення та виключення. Пацієнти були розподілені в залежності від частоти мігренозних нападів на групи епізодичної мігрени (ЕМ) менше 15 нападів/міс та

хронічної мігрени (ХМ) 15 і більше нападів/міс. Критерієм наявності АО була окружність талії >102 у чоловіків та >88 см у жінок. Критерієм нормальної маси тіла (НМТ) – індекс маси тіла (ІМТ) менше 25 кг/м²

Усі пацієнти (96 осіб) були поділені на 4 групи в пацієнти з ЕМ та НМТ (група ЕМ та НМТ) – 27 пацієнтів; з пацієнти ЕМ та АО (група ЕМ та АО) – 25 пацієнтів; з пацієнти ХМ та НМТ (група ХМ та НМТ) – 22 пацієнти; з пацієнти ХМ та АО (група ХМ та НМТ) – 22 пацієнти.

Перший етап дослідження передбачав вивчення клінічних характеристик пацієнтів з мігренню, а також безпосередньо клінічних характеристик мігренозного пароксизму на фоні АО.

Другий етап дослідження включав вивчення нейрофізіологічних особливостей ноцицептивного тригемінального шляху у пацієнтів з мігренню та супутнім АО. 5-ти пацієнтам було проведено щоденну моніторингову ноцицептивну стимуляцію трійчастого нерва протягом всього мігренозного циклу (30 днів). 79-ти пацієнтам з мігренню (20-ти з ЕМ та НМТ, 19-ти з ЕМ та АО, 19-ти з ХМ та НМТ, і 21-у з ХМ та АО) вивчено нейрофізіологічні змін в міжіктальні періоди.

Згідно отриманих результатів ми спостерігали певні, статистично достовірні, відмінності характеристик групи пацієнтів з АО.

При ХМ, наявність АО асоціюється з достовірно меншою тривалістю захворювання та з достовірно нижчим віком пацієнтів, що може опосередковано свідчити про більш швидку хронізацію мігрени у пацієнтів, що мають АО.

У пацієнтів з ЕМ, при наявності АО виявляється достовірно вища частота субклінічних тривожних та депресивних розладів (за шкалою HADS), в порівнянні з пацієнтами з НМТ.

Питома частка пацієнтів з середньою залежністю від знеболюючих препаратів в групі ХМ та АО достовірно вища, порівняно з групою ХМ та НМТ.

Тому, на нашу думку, ожиріння слід вважати фактором ризику не тільки прогресування мігрени та розвитку ХМ, але і фактором ризику медикаментозно-індукованого головного болю (ГБ), що обтяжує перебіг мігрени та істотно ускладнює проблему її лікування.

Також нами виявлені і певні клінічні особливості мігренозного пароксизму у пацієнтів з АО.

При ЕМ тривалість та інтенсивність цефалгій у пацієнтів з АО достовірно вища, ніж у пацієнтів з НМТ, а сумарна питома частка випадків дезадаптації III та IV ст. (за шкалою MIDAS) в цій групі є достовірно вищою ($p < 0,01$), ніж питома частка відповідних випадків в групі ЕМ та НМТ.

Але ГБ - це не єдина клінічна характеристика мігренозних нападів. В сучасному розумінні, профіль атаки мігрени - це континуум трьох основних етапів: продрома, іктальної фази (або фази ГБ) і постдрома. Продром (або передвісники ГБ) в структурі мігрени грають важливу роль, з високою діагностичною, прогностичною і терапевтичною значимістю.

Ми оцінювали продромальні симптоми мігрени завдяки розробленому нами опитувальнику, що отримав авторське право на твір і представлений на цьому слайді.

Нами виявлено, що продромальні симптоми мігрени досить розповсюджене явище серед пацієнтів з мігренню і спостерігалися у 78% випадків. Загалом серед найбільш розповсюджених продромальних симптомів були: різкі зміни настрою (45%), позіхання (40%), відчуття збудження та ейфорії (34%), відчуття тривоги (34%), відчуття напруженості м'язів шиї (32%), підвищення апетиту (30%), зміна смакових вподобань (30%), порушення концентрації уваги (30%).

Наявність у пацієнтів з мігренню АО, незалежно від типу мігрени, асоціюється зі статистично вищою кількістю продромальних симптомів на одного пацієнта порівняно з групою НМТ.

Нами були виявлені позитивні асоціації між АО та підвищеною частотою змін харчової поведінки, як продромальних симптомів мігрени.

Крім того, нами знайдені достовірні кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та інтенсивністю і тривалістю ГБ за візуально аналоговою шкалою болю (ВАШ) у пацієнтів з ЕМ та АО.

Вищенаведені закономірності є клінічним відображенням складних, мультифакторіальних взаємозв'язків між ожирінням та мігренню, коли ці два

патологічні стани, через різноманітні феномени (біологічні, психологічні, поведінкові), обтяжують один одного.

Для кращого розуміння іктальних та міжіктальних дисфункцій при мігрені, ми дослідили збудливість тригемінального шляху стовбура мозку. Це стало можливим завдяки дослідженню специфічного ноцицептивного мигального рефлекса (нМР), який є аналогом всім відомого захисного корнеального рефлесу. Ми використовували, замовлений у Німеччині, спеціальний стимулюючий електрод, який здатен вибірково стимулювати ноцицептивні волокна без деполяризації соматичних волокон. На фото справа представлена техніка накладання стимулюючого електроду (проекція виходу надочного нерва) та відвідних електродів (круговий м'яз ока).

Параметри компоненту R2 нМР, а саме амплітуда та тривалість відображають збудливість інтернейронів стовбура, латентність - функції синаптичної передачі на рівні стовбура мозку. Ще один параметр, що вивчався нами – індекс габітуації – який відображає процес звикання результату повторної стимуляції.

5-ти пацієнтам, які чітко відчувають продромальну фазу мігрені, проводилась 30-денна стимуляція трійчастого нерва для вивчення циклічних змін збудливості стовбура мозку під час різних фаз мігренозного циклу. Аналіз значень кожного параметру нМР здійснювався шляхом побудови гістограми щоденних відхилень від медіани показників за 30-ти денний період спостереження. Ми спостерігали циклічні зміни всіх показників компоненту R2 нМР, які співпадали з клінічними проявами в різні періоди мігренозного циклу. Тобто функціональні аномалії в обробці сенсорної інформації при мігрені на рівні стовбура мозку не є постійними, а існують у вигляді безперервних коливань протягом різних фаз мігренозного циклу.

Наступним кроком було дослідження маркерів центральної сенситизації у пацієнтів з мігренню та АО.

Клінічним маркером центральної сенситизації є шкірна алодинія (ША) – відчуття болю або дискомфорту при дії звичайних невольових термічних та/або механічних стимулів на здорову шкіру.

Нами виявлено, що ША досить розповсюджене явище серед пацієнтів з мігренню. Вона фіксувалась у 80% і широко представлена в усіх групах пацієнтів, з тенденцією до збільшення її частоти у пацієнтів з ХМ.

Наявність ША асоціюється як з певними характеристиками пацієнтів (тобто підвищує ризик виявлення субклінічних тривожних і депресивних розладів, за шкалою HADS), так і певними особливостями перебігу мігрені (зменшення тривалості захворювання, подовження та посилення мігренозного ГБ).

В групі пацієнтів з ЕМ та АО достовірно збільшувалась частота ША (за рахунок термічної модальності) в порівнянні з групою ЕМ та НМТ і практично відповідала кількості в обох групах пацієнтів з ХМ. Більше того, у пацієнтів з ЕМ та АО інтенсивність ША, як явища загалом, так і її термічної складової є статистично вищою, ніж у пацієнтів з ЕМ та НМТ.

Тобто, у пацієнтів з АО рівень сенситизації при ЕМ наближається до такого, як при ХМ. В розрізі нашого дослідження, АО слід розглядати, як фактор ризику хронізації мігрені, який може брати участь в патогенезі прогресування мігрені шляхом посилення центральної сенситизації.

Підсумовуючи усе вищенаведене, стала зрозумілою необхідність встановлення нейрофізіологічних механізмів, що лежать в основі ША у пацієнтів мігренню при наявності АО.

Нами виявлені достовірно знижені больові пороги в міжпападні періоди ЕМ у осіб із АО в порівнянні з НМТ, що може свідчити про порушення больової модуляції внаслідок антиноцептивного дефіциту.

Ми спостерігали достовірні відмінності параметрів компоненту R2 нМР у пацієнтів з ЕМ та АО. Відмічалось полегшення (фасилітація) в трійчастій ноцицептивній обробці, про що свідчили зменшення середньої латентності та підвищення середньої амплітуди компоненту R2 нМР саме у пацієнтів з ЕМ та АО в порівнянні з ЕМ та НМТ. Ці явища пов'язані з мігрень-специфічною гіперзбудливістю на рівні стовбура мозку, яка у пацієнтів із АО найбільш виражена, створюючи передумови для розвитку більш частих мігренозних пароксизмів.

Цікавою нейрофізіологічною особливістю пацієнтів з ЕМ та АО стала відсутність дефіциту звикання в міжпадних фазах. На лівому слайді ми бачимо явище звикання (габітуації) R2, коли протягом 10-кратної стимуляції амплітуда відповіді знижувалась. На правому слайді представлений дефіцит габітуації, коли фізіологічного звикання не відбувається.

Явище габітуації, що спостерігалось в міжпадні періоди ЕМ у пацієнтів з АО, характерне для ХМ або іктальних періодів ЕМ. Ці зміни у звиканні можуть бути пов'язані з переходом від ЕМ до ХМ у пацієнтів з АО.

Особливої уваги заслуговує наявність кореляційних зв'язків між інтенсивністю ША та тривалістю компоненту R2 нМР, що виявлена лише в групі ЕМ та АО. Тобто, підвищену тривалість компоненту R2 нМР можна використовувати, як нейрофізіологічний маркер хронізації мігрени саме у осіб з АО.

Це дослідження дало електрофізіологічні докази того, що ноцицептивні шляхи стовбура мозку можуть бути по особливому змінені у пацієнтів з мігренню та АО. Феномен АО здатен впливати на нормальну сенсорну обробку шкідливих та нешкідливих стимулів на рівні стовбура головного мозку та надсегментарних структур, сприяючи процесам сенситизації та швидкої хронізації мігрени.

За результатами проведених досліджень були зроблені висновки та надані практичні рекомендації. Оскільки вони вам роздані, дозвольте на них не зупинятися. Дякую за увагу.

Було задано 21 запитання, на які дисертант надав вичерпну відповідь.

В дискусії взяли участь: к.мед.н., доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Рудь В.О., д.мед.н., професор кафедри фізіології Весніна Л.Е., к.мед.н., доцент кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами Катеренчук В.І, к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Санік О.В, к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Силенко Г.Я., к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Гладка В.М., к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Дельва І.І., д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 Тарасенко К.В., д.мед.н.,

професор кафедри фізіології Міщенко І.В., д.мед.н., професор кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Литвиненко Н. В.

1. Актуальність теми

Мігрень - одна з найбільш поширених форм первинного ГБ. За даними ВООЗ (Global Burden of Disease Study, 2017) мігрень визнана 3-м за поширеністю захворюванням у світі, на яке страждає 14,4% всієї популяції дорослого населення. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність мігрені у жінок досягає близько 18%, в той час як у чоловіків цей показник становить всього 6%. На жаль, до теперішнього часу відсутній аналіз соціально-економічної значущості мігрені в масштабах України, що призводить до недооцінки важливості проблеми ГБ в нашій державі. З практичної точки зору, недостатня увага держави до проблеми ГБ виражається у відсутності відповідних загальносвітовим стандартів діагностики і терапії ГБ, частому встановленні лікарями неправильних діагнозів та, відповідно, призначенні необґрунтованого і малоефективного лікування з різноманітними негативними наслідками.

Разом з тим, тягар мігрені може суттєво відрізнятись, залежно від спадкових, коморбідних, соціально-економічних та багатьох інших характеристик. Дослідження останніх років показали, що серед факторів, що значно обтяжують перебіг мігрені, сприяють її хронізації та збільшують ступінь дезадаптації пацієнтів є ожиріння. Ожиріння – це складне, багатofакторне та значною мірою курабельне захворювання, яке, разом з надлишковою масою тіла, вражає понад третину населення світу. Якщо ці тенденції продовжуватимуться, до 2030 року, за оцінками ВООЗ, 38% дорослого населення світу буде мати надлишкову вагу, а ще 20% - ожиріння. Однак, до теперішнього часу не проведено системних досліджень, присвячених вивченню особливостей ЕМ та ХМ у пацієнтів з АО.

Багатьма авторами мігрень розглядається як складний первинний неврологічний процес, ГБ в якому є основною характеристикою і єдиною терапевтичною метою. Але ж, профіль атаки мігрені - це континуум трьох основних етапів: продрома, іктальної фази (або фази ГБ) і постдрома. Міжнародна класифікація

головного болю (МКГБ-3) визначає продром, як симптоматичну фазу, що триває до 48 годин, яка виявляється до настання болю при мігрені без аури або перед аурою при мігрені з аурою. Вивчення продромальної симптоматики мігрені допоможе поглибити розуміння патофізіологічних механізмів мігренозної атаки і, можливо, буде мати значення у виборі ранньої abortивної терапії.

Особливе значення в хронізації мігрені відіграють процеси сенситизації (зворотного неспецифічного зменшення порога чутливості за рахунок стійкого зсуву мембранного потенціалу на більший рівень деполяризації) різних відділів центральної і периферичної нервової системи. Центральна сенситизація - стійке підвищення збудливості нейронів ядер трійчастого нерва і підкоркових утворень головного мозку. У наш час ША розглядається як клінічний маркер центральної сенситизації та незалежний предиктор хронізації мігрені, що може бути легко ідентифікований в рутинній клінічній практиці. Разом з тим, не з'ясовані якісні та кількісні характеристики ША у пацієнтів з АО, залежно від типу мігрені.

На сьогоднішній день існують поодинокі електрофізіологічні дослідження, присвячені різноманітним аспектам нейронної пластичності, пов'язаної з хронізацією ГБ. При мігрені ж залишаються повністю невизначеними нейрофізіологічні маркери хронізації захворювання. Разом з тим, ідентифікація нейрофізіологічних маркерів хронізації мігрені у пацієнтів з АО може сприяти ранньому визначенню групи високого ризику прогресування захворювання та сприяти, відповідно, оптимізації раннього менеджменту захворювання.

Тому дисертаційне дослідження Нікіфорової О.С. вирішує важливе теоретичне та практичне завдання.

2. Тема дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії (протокол № 2 від 25 жовтня 2017 року) та засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол №14 від 27 вересня 2017 року).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою: «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (номер державної реєстрації 0116U004190). Автор був відповідальним співвиконавцем цієї роботи.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії під науковим керівництвом завідувача кафедри, д.мед.н., проф. Дельви М.Ю.

Автором особисто проведений літературний пошук і узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження, сформульовані мета, завдання дослідження та методичні підходи до їх вирішення, проведений підбір пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів.

Автором самостійно проведені електрофізіологічні дослідження тригемінального чутливого шляху пацієнтів на кафедрі нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою УМСА.

Автором, під керівництвом наукового керівника проаналізовані результати дослідження, виконана статистична обробка матеріалу, особисто сформульовані основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, оформлена дисертаційна робота, підготовлені до друку наукові праці, які відображають основні положення дисертаційної роботи. У наукових розробках, які відображені в публікаціях спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною. Запозичених ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Автором самостійно підготовлені всі матеріали розділів наукової роботи, за рецензування наукового керівника написаний її текст.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій

Дисертаційна робота Нікіфорової О.С. ґрунтується на аналізі процесів хронізації мігрени у пацієнтів з абдомінальним ожирінням з використанням сучасних клінічних та інструментальних методів досліджень, які відповідають меті і завданням дослідження. Організація дослідження і методи статистичного аналізу є методологічно вірними. Статистична обробка проведена коректно і в повному обсязі, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень.

6. Характеристика первинної документації

Комісія, затверджена наказом №31-н від 15 червня 2020 року у складі Бобирьова Л. Є. - д.мед.н., професора, завідувача кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами (голова комісії), Похилько В.І. - д.мед.н., професора кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією, Силенко Г.Я. - к.мед.н, доцента кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою та Скрипник В.П. - головного метролога академії, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Нікіфорової Олени Сергіївни та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених Нікіфоровою О.С. досліджень. Достовірність результатів підтверджується цифровим матеріалом статистичної бази даних.

7. Висновок комісії з питань етики

Структура, дизайн, зміст і документальний супровід дослідження були визнані локальною комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (№ 89 від 26.02.2020 р.) як такі, що відповідають вимогам Гельсінської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", прийнятою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (м. Гельсінкі, Фінляндія, 1964 р.) з подальшими переглядами, Етичному кодексу лікаря України, Етичному кодексу науковця України. Відповідно цим вимогам до включення у дослідження у всіх законних представників новонароджених була отримана інформована згода на участь у дослідженні, яка була оформлена у вигляді письмового акту за їх підписом. Порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи

В дисертаційній роботі отримала подальший розвиток важлива наукова проблема цефалгології, яка стосується патогенетичних механізмів, удосконалення діагностики та визначення шляхів корекції хронізації мігрени у пацієнтів з АО.

Вперше серед української популяції вивчені особливості перебігу ЕМ та ХМ у пацієнтів з АО.

Вперше вивчена розповсюдженість мігренозного продрому у пацієнтів з АО.

Вперше досліджені якісні і кількісні характеристики ША, як клінічного маркера центральної сенситизації у пацієнтів з мігренню та АО.

Вперше виявлені нейрофізіологічні особливості функціонування ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази мігренозного циклу (продром, іктальна фаза, постдром, міжіктальна фаза) та проаналізовано функціональні аномалії в обробці сенсорної інформації при мігрени.

Вперше виявлені електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку в міжіктальні періоди змінений у пацієнтів з мігренню та супутнім АО.

9. Теоретичне значення

Дисертаційна робота розкриває важливу наукову задачу в галузі цефалгології, яка полягає в удосконаленні діагностики, визначенні патогенетичних механізмів хронізації мігрени та шляхів їх корекції у пацієнтів з АО на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації

Дисертація є рукописом, викладеним на 177 сторінках комп'ютерного тексту і складається із анотації українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу про загальну характеристику пацієнтів, методи їх обстеження та лікування, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 71 таблицею, 2 фотографіями, 19 гістограмами, 3 рисунками. Бібліографічний список викладений на 20 сторінках та включає 210 джерел.

Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

11. Практичне значення роботи

Розроблено та впроваджено в практику нові методи діагностики та корекції процесів хронізації мігрени у пацієнтів АО (патент на корисну модель «Спосіб клінічної оцінки та профілактики мігрени в продромальній фазі» № 138773, науковий твір «Опитувальник симптомів продромальної фази мігрени» №80051).

Виявлено ряд особливостей клінічного перебігу та хронізації мігрени у пацієнтів з АО, а також особливості продромальної симптоматики у цієї категорії пацієнтів, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Виявлено ряд нових патогенетичних механізмів (посилення процесів центральної сенситизації, антиноцицептивний дефіцит, порушення больової

модуляції), що лежать в основі більш важкого клінічного перебігу мігрени у осіб, що страждають на АО.

Виділені специфічні нейрофізіологічні дисфункціональні зміни в обробці больових імпульсів на рівні стовбура мозку при мігрени у пацієнтів з АО, що можуть вважатися ранніми маркерами хронізації захворювання.

Визначені патогенетично обґрунтовані шляхи корекції процесів хронізації мігрени у пацієнтів з АО.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою УМСА, кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту СумДУ та в лікувальний процес процес КП «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» та КП «5-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

12. Повнота опублікування результатів дисертації

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них – 3 у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, з них 1 - у науковому періодичному виданні, включеному до науково-метричної бази Web of Science, 1 стаття у закордонних виданнях бази даних Scopus, 3 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, отримано 1 патент на корисну модель, 2 авторських права на науковий твір.

Публікації результатів дисертаційної роботи відповідають вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р.

13. Апробація результатів дисертації

Результати дисертаційної роботи оприлюднені на таких наукових форумах: Науково-практичній конференції «Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров'я» (Запоріжжя, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2018» (Полтава, 2018), Науково-практичній конференції (Київ, 2018), Всеукраїнській науково-практичній

конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2019), Науково-практичному симпозиумі «Профілактика і чинники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів» (Тернопіль, 2019), XVII з'їзді лікарського товариства (Полтава, 2019), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології». (Харків, 2020).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті, надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України

1. Дельва М. Ю. Хроническая мигрень: современные принципы менеджмента (обзор литературы) / М. Ю. Дельва, Е. С. Никифорова // Международный неврологический журнал. — 2016. — Т. 2(80). С. 126—132. *(Особистий внесок здобувача: : пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел стосовно процесів хронізації мігрени)*
2. Нікіфорова О. С. Особливості клінічного перебігу та прогресування мігрени у пацієнтів з абдомінальним ожирінням / О. С. Нікіфорова, М. Ю. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2018. — Т. 2(62). С. 75—79. *(Особистий внесок здобувача: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, написання тексту)*
3. Нікіфорова О. С. Нейрофізіологічні особливості ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази епізодичної мігрени / О. С. Нікіфорова, М. Ю. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2019. — Т. 19 (1). — С. 31—38. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка та аналіз результатів, написання тексту)*

Статті у періодичних наукових виданнях інших держав. Статті, що надруковані в наукометричних базах Scopus, Web of Science.

1. Nikiforova O. S. Migraine prodromal features in abdominally obese patients / O.S. Nikiforova, M.Yu. Delva // Світ медицини та біології. — 2019. — Т. 3(69). С.

128—133. *(Особистий внесок здобувача: : концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, аналіз результатів, написання тексту)*

2. Nikiforova Olena. S. Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in abdominally obese migraineurs / Olena S. Nikiforova, Mykhaylo Yu. Delva // Wiadomosci Lekarskie. — 2020. — Т. LXXIII(4). Р. 674—678. *(Особистий внесок здобувача: дизайн дослідження, проведення експерименту, аналіз результатів, написання тексту)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Нікіфорова О.С. Особливості клінічного перебігу мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Журнал науково-практичної конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології», с. Паляниця, Буковель, Івано-Франківська область, 13-15 березня 2018 – С.5-6
2. Нікіфорова О.С. Клінічні особливості мігренозного продрому у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Медична наука- 2018: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 16 лис 2018 року / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2018; с. 26-27.
3. Нікіфорова О.С. Нейрофізіологічні особливості мігренозного циклу. Медична наука в практику охорони здоров'я : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 22 лис 2019 року / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2019; с. 21.

Патенти, свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

1. Нікіфорова О.С., Дельва М.Ю. Опитувальник симптомів продромальної фази мігрені: авторське право на науковий твір № 80051 Мінекономрозвитку України 06.07.2018. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та технічне виконання)*
2. Нікіфорова О.С. та ін, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, власник;Спосіб клінічної оцінки та профілактики мігрені в продромальній фазі Україна, пат. на корисну модель UA № 138773. 2018 10.12.2019. *(Особистий внесок здобувача: : ідея та експериментальне обґрунтування)*

3. Нікіфорова О.С., Дельва М.Ю. Пам'ятка для пацієнта: мігрень та ожиріння: авторське право на науковий твір № 100221 Мінекономрозвитку України 06.10.2020. (*Особистий внесок здобувача: : ідея та технічне виконання*)

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту

Дисертаційна робота Нікіфорової Олени Сергіївни відповідає спеціальності 222 – Медицина.

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо

Нікіфорова Олена Сергіївна, 1985 року народження, освіта вища. У 2008 році закінчила медичний факультет Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». З 2006 по 2008, під час навчання в ВДНЗУ «УМСА», працювала акушеркою фізіологічного відділення Полтавського міського клінічного пологового будинку. З 2008 по 2010 роки проходила інтернатуру з очною частиною на кафедрі нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» і заочною частиною в Першій міській клінічній лікарні м. Полтави. По закінченні інтернатури, з 2010 по 2011 рік працювала черговим лікарем-невропатологом неврологічного відділення Першої міської клінічної лікарні м. Полтави, з 2011 по 2017 роки – лікарем-ординатором неврологічного відділення Першої міської клінічної лікарні м. Полтави. У 2013 р. пройшла курси стажування у відділенні функціональної діагностики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. Ромоданова НАМН України». З 2013 р. працює за сумісництвом лікарем функціональної діагностики (електронеуроміографія) ТОВ Лікувально-діагностичний центр «Медіон». З вересня 2017 року навчається в аспірантурі кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії за очною денною формою навчання. З 2018 року асистент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії.

За період навчання в аспірантурі здобувач набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії зі спеціальності 222 – Медицина, оволоділа необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою інструментальних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментальних та клінічних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з неврології, нейрофізіології, суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників кафедри, студентів, пацієнтів, колег з практичної охорони здоров'я. За період наукової діяльності Нікіфорова була автором 18 наукових праць з яких 14 - безпосередньо за темою дисертаційної роботи.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень

Українська медична стоматологічна академія має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Українській медичній стоматологічній академії текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Публікації та дисертаційна робота Нікіфорової О.С. «Клініко-патогенетичні особливості процесів хронізації мігрени та шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням», не містять виявлених текстових та інших запозичень.

ПОСТАНОВИЛИ

На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії вважають, що дисертаційна робота аспіранта Нікіфорової О.С. «Клініко-патогенетичні особливості процесів хронізації мігрени та шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним

ожирінням» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає в удосконаленні діагностики, визначенні патогенетичних механізмів хронізації мігрені та шляхів їх попередження у пацієнтів з абдомінальним ожирінням на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167, та вимогам затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 і може бути представлена до офіційного захисту за спеціальністю 222 Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,
д. мед. н., професор

Н.В. Литвиненко

Рецензенти:
д. мед. н., професор

К.В. Тарасенко

к. мед. н., доцент

В.М. Гладка

Секретар фахового семінару,
к. б. н., доцент

В.М. Соколенко