

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, професора кафедри неврології та нейрохірургії ОНМедУ Стоянова Олександра Миколайовича на дисертаційну роботу здобувача кафедри фізіології та біофізики Одеського національного медичного університету Єгоренко Ольги Сергіївни на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Патофізіологічні механізми розвитку експериментального епілептичного синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації

Епілепсія є одним із найбільш тяжких захворювань головного мозку, яке супроводжується глибокими порушеннями фундаментальних механізмів забезпечення як соматичної, так і автономної діяльності головного мозку, включаючи синтез макромолекулярних сполук, активність нейромедіаторних та нейромодуляторних систем, а також біоелектрогенез. Стійкість та прогресивний характер відповідних патологічних змін також забезпечують порушення генетичного апарату нейронів та глії.

Згідно даних ВООЗ, світова статистика включає близько 50 мільйонів хворих на епілепсію, з яких до 30% страждає на резистентну до фармакологічного лікування форму захворювання. Причому у 10% хворих цієї групи на тлі прогресивного розвитку хвороби наявними є протипоказання до хірургічних методів лікування, що є вкрай негативним прогностичним фактором, який межує з приреченістю пацієнтів. Зрештою загалом діагноз епілепсії є синонімічним до інвалідизації та соціальної дезадаптації пацієнтів. Важливо, що лікування хворих на епілепсію є високовартісним, і в США щорічні витрати на 2020 рік оцінювались в 11 млрд доларів, включаючи значно більш високі витрати на лікування фармакорезистентних форм захворювання.

В Україні зареєстровано близько 250 тисяч хворих на епілепсію, але, за оцінкою ВООЗ, дійсне число пацієнтів є вчетверо вищим, що є характерним і для інших країн, так як поширеність епілепсії оцінюється на рівні 1% населення. Серед дітей це доволі поширене хронічне неврологічне захворювання (за різними даними від 1,0 до 4,4%), особливо у перший рік життя. Дитячий вік постачає велику кількість тяжких форм епілепсії, які супроводжують людину усе життя з інвалідизацією, і це є серйозною проблемою охорони здоров'я.

Актуальність проблеми також підвищується із збільшенням віку пацієнтів, старінням населення, так як у віці 20 років поширеність оцінюється в 1 %, 75 років — 3 %, а в будинках догляду за престарілими поширеність епілепсії складає 5 %. Треба відмітити, що останні цифри пов'язані з розвитком так званої вторинної (симптоматичної) епілепсії в наслідок інсультів, ЧМТ, пухлин та ін.

Проблема дослідження патогенезу епілепсії та розробки нових підходів до її лікування є однією із пріоритетних в експериментальній нейропатології. Однією із продуктивних концепцій патогенетичного обґрунтування підходів до контролю епілептогенного збудження є дослідження ролі запалення нервової тканини, як базового процесу виникнення хронічної епілепсії.

Враховуючи вищенаведене та зважаючи на використання дисертантом моделі пентиленететразолового кіндлінгу, як такої, що відповідає саме проявам хронічної епілепсії, актуальність теми наукового дослідження Ольги ЄГОРЕНКО для сучасної експериментальної епілептіології, а також окреслення перспектив практичного застосування отриманих результатів в неврології не викликає сумнівів.

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

Матеріали дисертації є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри фізіології та біофізики Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Підвищення ефективності контролю епілептичної активності застосуванням фармакологічних препаратів та неінвазивного подразнення структур мозку» (номер держреєстрації №0121114510, 2022-2024 р.р.) та «Дослідити нейроповедінкові коморбідності при хронічній фармакорезистентній епілепсії на прикладі електростимуляційного та хімічного кіндлінгу з метою розробки фармакологічних методів їх корекції» (номер держреєстрації №0121U113811, 2022-2026 р.р.).

Дисертант є співвиконавцем вказаних науково-дослідних тем.

Наукова новизна одержаних результатів.

Дисертаційне дослідження має вагому наукову новизну. Вперше на моделі гострої вогнищевої активності, індукованої в корі головного мозку введенням пентиленететразолу (ПТЗ) дозою 50,0 мг/кг, в/очер, на моделях гострих генералізованих тоніко-клонічних поведінкових судом, індукованих застосуванням ПТЗ (80,0 мг/кг, в/очер), а також максимальних електрошокових судом встановлено протисудомну дію пітолізанту, а також прискорення пригнічення потужності епілептогенезу на тлі застосування агоністу проліфератора пероксисом гама типу (PARP-γ) піоглітазону. Вперше визначено посилення протисудомної дії сумісним застосуванням пітолізанту та піоглітазону.

Вперше на моделі хронічного епілептичного синдрому, індукованого повторним застосуванням ПТЗ (35,0 мг/кг, в/очер) визначено синергію протисудомного впливу пітолізанту та піоглітазону, вперше визначено попередження ангіогенезу – зниження щільності мікросудин у щурів з хронічним епілептичним синдромом, а також вмісту маркера запалення NF-1α в тканині мозку на тлі застосування пітолізанту, яке посилювалось сумісним застосуванням піоглітазону.

Вперше визначено попередження піоглітазоном порушень поведінки кіндлінгових щурів в тесті відкритого поля, які свідчать щодо відновлення пошукової активності, пригнічення тривожного стану, а також попередження рефлекторних порушень, усунення екзофтальму, м'язового гіпертонусу, відновлення больової чутливості, усунення депресивного плавання в тесті Порсолта.

Вперше визначено прискорення згасання навички під час формування кіндлінгу. Вперше встановлено попередження втрати навичок активного уникнення та індексу дискримінації на тлі застосування пітолізанту. Вперше визначено синергічний механізм усунення поведінкових кіндлінг-індукованих розладів, які спостерігаються в міжнападковому періоді застосуванням пітолізанту та піоглітазону.

Результати дисертаційного дослідження викладені в повному обсязі в опублікованих наукових працях.

Вважаю, що рівень наукової новизни є достатнім і відповідає вимогам, визначеним основними нормативними положеннями щодо написання та оформлення кваліфікаційних робіт.

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження.

Вперше за експериментальних умов досліджено особливості реалізації гістамінергічних механізмів формування хронічної епілептичної активності. Зокрема, встановлена роль залежних від стану H_3 гістамінових рецепторів порушень циркадіанних ритмів неспання-спання, динаміки когнітивних порушень за умови формування хронічного епілептичного синдрому за допомогою повторних уведень ПТЗ. Доведено синергію коригуючого впливу антагоніст/зворотного агоністу H_3 рецепторів пітолізанту та агоністу PARP- γ рецепторів піоглітазону у відношенні до корекції судомних проявів, що має перспективне значення при вивченні патогенезу нейрозапалення.

Доповнено уявлення щодо механізмів та особливостей реалізації нейротропного, протисудомного впливу пітолізанту, а також його коригуючого впливу на коморбідні стани за умов розвитку хронічного епілептичного синдрому. Доповнено уявлення щодо ролі гістамінергічної системи у формуванні гострих та хронічних форм епілептичного синдрому.

Практичне значення наукового дослідження.

Результати дозволяють визначити перспективність подальшого покращення протисудомної дії комплексу препаратів за рахунок модуляції гістамінергічних та залежних від PARP- γ - механізмів.

Практичне значення підтверджують акти впровадження результатів в освітній процес восьми ЗВО - провідних медичних університетів України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Ольги Єгоренко виконана на високому науково-методичному рівні. Автором розв'язані поставлені завдання, досягнута мета дослідження. На основі отриманих результатів дисертаційної роботи сформульовано наукові положення, зроблено висновки та окреслено перспективні напрямки подальших досліджень. Достовірність результатів підтверджено використанням високоінформативних та відтворювальних моделей епілепсії, сучасних методів дослідження, достатньої кількості спостережень, формулюванням висновків на основі статистично достовірних відмінностей з ретельно обраними групами контролю. Всі результати в роботі описані коректно, вичерпно ілюстровані таблицями та рисунками.

Первинна документація наявна і перевірена комісією з перевірки первинної документації відповідно до наказу ОНМедУ від 26.08.2025 р. за №456-о.

Використані методи виконання патофізіологічного експерименту проводились із застосуванням загальноновизнаних методик та дотримання вимог біоетики.

Всі основні наукові положення, висновки дисертаційного дослідження є науково обґрунтованими, відповідають меті, завданням і отриманим результатам.

Основні положення дисертаційного дослідження оприлюднено на конференціях різного рівня. Спрямованість науково-практичних конференцій, де відбувалась апробація результатів дисертаційного дослідження, матеріал статей, тез та виступів дисертанта, у яких відображено положення дисертації, повною мірою розкривають дослідницьку проблему та свідчать про достатній рівень наукової комунікації автора.

Структура дисертації

Кваліфікаційна робота має традиційну структуру, логічно побудовані розділи та їх рубрифікація. Робота написана чіткою академічною мовою, містить достатній за числом перелік сучасних джерел літератури, який авторка проаналізувала та залучила до цитування у відповідних розділах роботи, викладена на 198 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст займає 157 сторінок) і містить 10 таблиць та 19 рисунків. Рукопис дисертації включає анотації, зміст, перелік умовних позначень (символів, одиниць, позначень, термінів), вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів, два розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів роботи, висновки, список використаних літературних джерел (із 265 найменувань 47 викладено кирилицею, решта - латиницею), додатки.

У **вступі** автор наводить сучасні погляди на проблему патогенезу епілептичного синдрому, обґрунтовуючи актуальність роботи з позицій ролі гістамінергічної системи мозку в контролі збудливості, а також розвитку нейрозапалення, розкриває мету та завдання дослідження. Висвітлено зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, серед яких НДР з

фінансуванням МОЗ України, наведено особистий внесок дисертанта у проведенні досліджень, аналізі та узагальненні результатів, написанні наукових праць та їх публікації.

У **першому розділі** представлено детальний аналіз сучасних літературних джерел щодо характеристик моделей епілептичного синдрому, детально представлено переваги моделі, викликаной методом ПТЗ-індукованого кіндлінгу, описано останні досягнення вивчення елементів патогенезу, пов'язаного із контролем збудливості нейрональних структур головного мозку, яке реалізується за умови формування нейрозапалення, активації мікроглії тканини головного мозку. Особлива увага приділена устрою та функціональним особливостям гістамінергічної системи мозку, взаємозв'язків з іншими нейромедіаторними та нейромодуляторними системами. Проведений аналіз висвітлює перспективні напрямки проведення експериментальних досліджень, зокрема перспективність застосування модуляторів гістамінових рецепторів третього типу, а також пов'язаних з ними модуляторів рецепторів, активованих рецепторів PARP-γ.

У **другому розділі** описано дизайн та наведені необхідні характеристики матеріалів та методів дослідження. Авторка наводить характеристики експериментальних груп у відповідності до завдань дослідження, особливу увагу автор приділяє формуванню відповідних груп контролю, детально описує кожен з них у окремих серіях спостережень. Детально описано методики досліджень електрографічних показників, поведінки експериментальних тварин, а також імуногістохімічні та статистичні методи.

У **розділі 3** наведено результати досліджень впливу антагоніста/оберненого агоністу H_3 гістамінового рецептора пітолізанту, а також агоністу PARP-γ піоглітазону на моделях епілептичного синдрому. Автор описує вплив пітолізанту, застосованого в різних дозах, а також його поєднаного застосування на прояви вогнищевої активності, викликаной в корі головного мозку щурів застосуванням ПТЗ (50,0 мг/кг). Визначено доза-залежний ефект пригнічення потужності вогнищ епілептогенезу і за умов сумісного застосування препаратів виявлено синергічний протекторний вплив, виразність якого достовірно перевищує вплив окремого застосування пітолізанту (5,0 мг/кг) та піоглітазону (50,0 мг/кг). На моделі гострих генералізованих судом, викликаних ПТЗ (80,0 мг/кг) протисудомна ефективність була менш виразною, але синергічний протисудомний вплив проявлявся у подовженні латентного періоду іктальних потенціалів. Таблиця 3.3. містить помилку – слід залишити лише «контроль», оскільки йдеться про моделювання гострих судом. Також автор наводить результати впливу досліджуваних препаратів на прояви максимальних електрошокових судом у відношенні до яких також визначені як доза-залежність впливів, так і їх синергію.

Ретельно описані результати впливу пітолізанту та піоглітазону на розвиток ПТЗ-індукованого кіндлінгу, а також на розвинені прояви кіндлінгу. Визначено відносно більш виразний вплив препаратів на кіндлінг-провоковані судомні прояви порівняно до гострих ПТЗ-викликаних судом. Завершує розділ 3 опис результатів імуногістохімічних досліджень маркеру нейрозапалення - числа мікросудин, які верифікували забарвленням колагену четвертого типу. А також імуногістохімічного маркеру HIF-1 α .

Визначено редукцію проявів запального ангіогенезу, представленості HIF-1 α в структурах гіпокампа за умов застосування пітолізанту (5,0 мг/кг, в/очер) та піоглітазону (50,0 мг/кг, в/очер).

Четвертий розділ присвячений опису результатів спостереження поведінки щурів з кіндлінгом при експериментальному лікуванні.

Автор детально описує порушення циклу неспання-спанню у кіндлінгових щурів, а також наводить ефективність пітолізанту, що доводить адекватність самої моделі до відомого коригуючого впливу пітолізанту щодо порушень циркадіанного ритму при нарколепсії.

Автор ретельно описує рефлекторні реакції та їх динаміку за умов модуляції Н₃ гістамінових рецепторів, доводить можливість запобігання больовим реакціям, викликаним механічним подразненням. За умов моделювання розвинених кіндлінгових судом наведені результати ефективного коригуючого впливу досліджуваних нейромодуляторів на показники тривоги та депресії в тестах відкритого поля і Порсолта, а також у відношенні до кіндлінг-викликаних когнітивних порушень в тестах активного уникнення та дискримінації нових об'єктів.

Отримані дані статистично обґрунтовані, визначена перспективність корекції поведінкових порушень за умови сумісного застосування пітолізанту та піоглітазону.

Розділ аналізу та обговорення результатів досліджень містить детальне обговорення отриманих статистично достовірних даних із залученням посилань на сучасні, новітні результати досліджень. Зроблено акцент на важливому значенні гістамін-залежного поєднання активності Н₃-рецепторів та агоністів PARP- γ рецепторів щодо корекції судом та поведінкових порушень при хронічному судомному синдромі.

У **висновках** наведено узагальнення основних результатів, які повністю відповідають поставленим завданням та свідчать щодо досягнення мети роботи. При формулюванні висновків використано лише статистично достовірні дані.

Список літератури оформлено відповідно до чинних вимог.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях.

Наукові результати досліджень повністю оприлюднено в опублікованих наукових роботах. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 21 наукова праця, 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з їх числа дві статті в

наукометричних виданнях, які індексуються базою Scopus, а також одна одноосібна), одна стаття є розділом колективної монографії у зарубіжному виданні, яке включене до міжнародних каталогів наукових праць і наукометричних баз, 14 тез доповідей на науково-практичних міжнародних конференціях та конгресах за фахом дисертаційної роботи, з яких п'ять абстрактів надруковано в журналах індексованих базою Scopus (Q1-Q3).

Наявність ознак академічного плагіату та порушень академічної доброчесності: фактів порушення академічної доброчесності дисертанткою під час виконання автором дисертаційного дослідження та написання роботи не виявлено. Дисертаційне дослідження містить посилання на першоджерела цитованої інформації. Виконано усі вимоги щодо дотримання прав на інтелектуальну власність.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Принципових зауважень щодо змісту, оформлення та стилю дисертаційної роботи немає. Структура відповідають вимогам МОН.

Із зауважень можна відмітити, що робота містить незначну кількість орфографічних помилок.

Зауваження не впливають на науковий рівень дисертаційної роботи. В процесі рецензування виникли наступні запитання до дисертанта, які носять дискусійний характер та не зменшують її теоретичне та практичне значення.

1. В чому полягають, на Вашу думку, відмінності ефективності застосування досліджуваних фармакологічних агентів на гострі та хронічні судомні прояви?

2. Який механізм може забезпечувати покращення когнітивних функцій на тлі застосування пітолізанту та піоглітазону і чи можливо передбачати їх ефективність за умови розвитку інших форм порушень когнітивних функцій, зокрема при хворобі Альцгеймера?

3. Чому дослідження циклу неспання-спанья було проведено лише із застосуванням пітолізанту?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів у науковій та практичній діяльності

Отримані результати можуть бути використані в якості рекомендацій щодо перспективної розробки комплексної фармакотерапії епілепсії шляхом комбінування досліджених нейромодуляторів з антиепілептичними препаратами, а також подальших фундаментальних досліджень можливостей контролю епілептогенного збудження шляхом комплексного застосування нейротропних засобів зниження нейрозапалення.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота здобувача кафедри фізіології та біофізики Одеського національного медичного університету Єгоренко Ольги Сергіївни на тему «Патофізіологічні механізми розвитку

експериментального епілептичного синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку” є завершеною науковою працею, яка дозволяє визначити ефективність модуляції гістамінових рецепторів третього типу а також рецепторів, активованих проліфератором пероксисом гама типу (PARP-γ) в контролі епілептогенного збудження за умов моделювання гострих та хронічної форм епілептичного синдрому. В роботі використані сучасні новітні методи дослідження, проведено якісний досконалий статистичний аналіз отриманих даних, на основі визначених достовірних відмінностей обґрунтовано висновки, які свідчать щодо вирішення поставлених в дослідженні завдань та досягнення поставленої мети роботи.

Таким чином, дисертаційна робота Ольги ЄГОРЕНКО, що подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, що має наукову новизну і перспективне рекомендаційне фундаментальне значення та вирішує актуальне сучасне науково-теоретичне завдання, а саме - визначає можливість застосування модуляторів гістамінергічної системи мозку та функціонально залежних PARP-γ рецепторів в формуванні синергічного протисудомного ефекту.

Виходячи з вищезазначеного, дисертаційна робота Єгоренко Ольги Сергіївни повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 6-8 «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 за №44 від 12.01.2022 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент:

Заслужений винахідник України
д.мед.н., професор, професор кафедри
неврології та нейрохірургії ОНМедУ



Олександр СТОЯНОВ
ЗАСВІДЧУЮ
Заслужений секретар Одеського
національного медичного університету