

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу ЄГОРЕНКО Ольги Сергіївни “Патофізіологічні механізми розвитку експериментального епілептичного синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку”, подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 41.600.058 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України, галузь 22 “Охорона здоров’я”, спеціальність 222 “Медицина”

Актуальність обраної теми дисертації. Епілепсія є одним із уражень головного мозку, нервової системи, а, за останніми уявленнями, – збудливих тканин в цілому, що, визначає необхідність дослідження стану міокарду, печінки, а також нейро-ендокринних регуляторних процесів. Незважаючи на значні досягнення з питань патогенетичного обґрунтування нових, більш ефективних підходів до лікування хворих на епілепсію, на сьогодні прояви епілепсії у близько третини пацієнтів не можуть бути ефективно контрольованими, що, зважаючи на життєво небезпечний характер судом, потребує подальших досліджень.

Тому тема дисертаційної роботи Єгоренко О.С. є актуальною. Її важливість також підкреслюють показники значної розповсюдженості захворювання на епілепсію, на яке в Україні страждає щонайменше півтора мільйони населення. Крім того, висока захворюваність на епілепсію, яка складає серед дітей 4,7–5,9 на 10000, а поширеність – 33,0–37,8 на 10000, свідчить про важливе соціальне значення захворювання. Також, значне збільшення числа хворих з черепно-мозковою травмою, яка має великий ризик виникнення посттравматичної форми епілепсії, перш за все за умов бойової травматизації, вказує на негативні тенденції очікувань та збільшення навантаження на державний бюджет задля надання допомоги хворим найближчим часом.

Таким чином, робота присвячена актуальним питанням, зокрема визначенню патогенетичних механізмів епілепсії, які здійснюються за участі гістамінергічної системи мозку, що складає основу подальшого розвитку патогенетично обґрунтованих методів лікування та підвищення його ефективності.

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

Дисертація містить результати науково-дослідних робіт кафедри фізіології та біофізики Одеського національного медичного університету

(ОНМедУ) МОЗ України: держбюджетної НДР МОЗ України «Підвищення ефективності контролю епілептичної активності застосуванням фармакологічних препаратів та неінвазивного подразнення структур мозку» (держреєстрація за №0121114510, 2022-2024 рр.) та НДР «Дослідити нейроповедінкові коморбідності при хронічній фармакорезистентній епілепсії на прикладі електростимуляційного та хімічного кіндлінгу з метою розробки фармакологічних методів їх корекції» (держреєстрація за №0121U113811, 2022-2026 рр.). Дисертантка є співвиконавцем вказаних науково-дослідних тем.

Особистий внесок автора в отримання наукових результатів, наведений в дисертації. Дисертація здобувачки Єгоренко О.С. є самостійним науковим дослідженням. Виходячи із контексту декларованого внеску авторів у спільні роботи, ролі керівника у визначенні напрямків досліджень, а також самостійно опублікованих праць дисертантки, визначено, що здобувачка особисто провела аналіз літератури, інформаційний пошук, розробила методiku досліджень. Дисертантка самостійно моделювала гострі та хронічні судомні синдроми, виконувала всі експериментальні дослідження, провела статистичну обробку результатів, сформулювала висновки. У наукових працях, які опубліковано у співавторстві, здобувачці належить провідна роль як у виконанні експериментальної частини роботи, так і в статистичній обробці, узагальненні результатів, підготовці матеріалів до друку. Таким чином, безсумнівним є вирішальний особистий внесок здобувачки в отримання наукових результатів, наведених в дисертації.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів, положень, висновків.

Дисертація включає результати, отримані на основі чіткого планування дизайну роботи, із залученням необхідного числа експериментальних серій, застосуванням адекватних груп контролю з кожного із напрямків досліджень. Для вирішення поставлених питань та досягнення мети дослідження автором залучено сучасні, високоінформативні та надійні методики. Застосовані патофізіологічні, нейроелектрофізіологічні, поведінкові та імуногістохімічні методи є достатніми для досягнення мети роботи та логічно доповнюють один одного. Вдало обрано модель пентиленететразолового кіндлінгу, яка є доволі поширеною в експериментальній епілептології, використовується для дослідження патогенетичних механізмів формування хронічної епілепсії, резистентності до впливу протисудомних препаратів, їх тестування, а також дослідження патогенезу міжнападкових порушень поведінки. До уваги,

обговорення та формулювання висновків дослідження залучено статистично достовірні результати, що свідчить про їх достатню обґрунтованість та репрезентативність.

Наукова новизна результатів дисертації. Отримані результати свідчать про встановлення принципово нових фактів – важливої ролі H3-гістамін-залежних механізмів контролю збудливості головного мозку, а також обмеження та припинення судомної активності. Причому, універсальність подібного впливу встановлена як на моделях гострих судом – вогнищевих та генералізованих, викликаних застосуванням пентиленететразолу та максимального електрошоку, так і на моделі хронічного епілептичного синдрому, індукованого повторним застосуванням підпорогової дози пентиленететразолу. Вперше визначено динаміку поведінкових, електрографічних проявів судом на тлі експериментального лікування із застосуванням антагоніста/оберненого агоніста H3-рецепторів пітолізанта, а також агоніста рецепторів гама-типу, які активує пероксисомний проліфератор (PARP- γ), – піоглітазону.

Автором вперше визначено синергію протисудомної дії пітолізанту на тлі застосування піоглітазону. Причому, ефект посилення протисудомного впливу визначається на моделях гострих та хронічних судом. На моделі хронічного епілептогенезу встановлено наявність процесів нейрозапалення – як в корі головного мозку, в якій визначається висока експресія колагену четвертого типу, так і в структурах гіпокампа, в зубчастій звивині якого реєструється висока представленість гіпоксія-індукованого фактора (HIF-1 α). Також новим та важливим є встановлений факт зниження експресії зазначених маркерів запалення на тлі експериментального лікування із застосуванням пітолізанту та піоглітазону.

Автором вперше доведено ефективність застосування пітолізанту щодо корекції поведінкових міжнападкових розладів, які складають групу коморбідних станів при хронічній епілепсії. Так, новими та важливими є встановлені результати зниження тривожності, відновлення локомоторної активності та пошукової поведінки кіндлінгових щурів у відкритому полі, відновлення больової чутливості щурів в післанападковому періоді, зниження депресії в тесті насильницького плавання Порсолта, а також відновлення когнітивних функцій в тестах активного уникнення та розпізнавання нових

об'єктів. Новим є факт посилення впливу пітолізанту на тлі застосування піоглітазону.

Новизна результатів, як і в цілому результати проведених досліджень, в повному обсязі висвітлені в наукових працях які опубліковано в рекомендованих фахових виданнях.

В цілому наукова новизна та її рівень відповідає чинним нормативним вимогам щодо наукової новизни результатів дисертаційних робіт.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів і рекомендацій щодо їх використання.

Наукові результати, отримані здобувачкою, дозволяють розширити сучасні уявлення щодо патогенетичних механізмів виникнення, розвитку та припинення проявів епілептичного синдрому. Зокрема, визначені механізми формування запалення в структурах мозку за умов моделювання хронічної епілепсії мають перспективне значення щодо тестування та пошуку нових підходів до більш ефективного лікування епілепсії. Встановлена роль НЗ-рецепторів в контролі збудливості мозку теж може розглядатись з позицій подальшої оптимізації протиепілептичної дії за участі гістамінергічних механізмів мозку. Важливим з науково-теоретичних та практичних позицій є встановлене в дослідженні посилення протисудомних впливів пітолізанту на тлі його спільного застосування із піоглітазоном, який також чинить протизапальну дію. Зазначені особливості стосуються визначеної в роботі корекції міжнападкових коморбідних станів, лікування яких на сьогодні у хворих на хронічну епілепсію потребує подальшого удосконалення.

Подана до захисту кваліфікаційна робота є істотним внеском у вивчення важливих патогенетичних механізмів хронічного епілептичного синдрому. Крім того, результати дослідження розкривають нові принципові механізми участі гістамінергічних структур мозку, гістамінергічної регуляції в цілому у виникненні запалення нервової тканини, що має значну перспективу для дослідження споріднених нейропатологічних синдромів, в патогенезі яких нейрозапалення відіграє провідну роль.

Крім того, визначене дисертанткою відновлення когнітивних функцій дозволяє припустити ефективність розробленого експериментального лікування при захворюваннях головного мозку, для яких подібні порушення є першочерговими, наприклад, при хворобі Альцгеймера.

Варто зазначити, що результати дисертаційного дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес на кафедрах патологічної фізіології низки медичних ЗВО України – на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, на кафедрах патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Львівського національного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Буковинського державного медичного університету, Полтавського державного медичного університету, на кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

. Повнота викладення матеріалів дисертації. Наукові результати досліджень повністю оприлюднено в опублікованих наукових роботах. За матеріалами дисертаційного дослідження опублікована 21 наукова праця, з яких сім статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з їх числа дві статті в наукометричних виданнях, які індексуються базою Scopus, а також одна одноосібна), 14 тез доповідей на науково-практичних міжнародних конференціях та конгресах за фахом дисертаційної роботи.

Оцінка структури дисертації. Дисертаційна робота викладена на 206 сторінках машинописного тексту, оформлена відповідно до чинних вимог та включає всі необхідні структурні компоненти.

Наведено анотації роботи – українською та англійською мовами загальним обсягом 15 сторінок, викладено список публікацій на чотирьох сторінках. Всього за темою дисертації представлені сім статей в періодичних наукових виданнях та 14 посилань на матеріали апробації на міжнародних конгресах, конференціях із зазначенням особистого внеску здобувача.

Зміст роботи та перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів займає п'ять сторінок, є вичерпним і дозволяє чітко визначитися зі структурою та логікою проведення досліджень.

У вступі (10 сторінок) містяться дані щодо обґрунтування актуальності проблеми, наведений зв'язок роботи з двома науково-дослідними роботами, одна з яких була профінансована МОЗ України і в яких дисертант була співвиконавцем, чітко виписано мету та вісім завдань дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, методи, які були застосовані для вирішення

відповідних завдань, наведена наукова новизна результатів дослідження, обґрунтовано достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, чітко представлені підрозділи наукового та практичного значення роботи, особистий внесок здобувача, наведені дані щодо апробації результатів роботи, публікацій, а також структури дисертації.

Перший розділ – огляд літератури – викладений на 22 сторінках та містить п'ять підрозділів. Зокрема, автор детально зупиняється на аналізі основних концепцій щодо сучасних підходів до обґрунтування лікування епілепсії, розглядає роль нейрозапалення в патогенезі епілепсії, окремо детально викладає аналіз ролі гістамін-залежних механізмів в розвитку та контролі епілептичної активності. Важливо зазначити, що окрім власне нейронального компартменту гістаміну в головному мозку, автором наведено аналіз сучасних даних щодо ролі тканинних базофілів в контролі збудливості головного мозку. Заключним підрозділом є аналіз механізмів участі НЗ-гістамінових рецепторів в контролі збудливості мозку, в якому розкриті також поєднання гістамінергічних механізмів із активністю, зокрема, PPAR-γ сигнальної системи. Із наведеного аналізу випливає загальний висновок перспективності застосування антагоніста/оберненого агоніста НЗ-гістамінового рецептора пітолзінта та агоніста PPAR-γ рецепторів піоглітазона в якості інструмента аналізу гістамінергічних механізмів та залежного сигнального PPAR-γ шляху в з'ясуванні їх патогенетичної ролі в механізмах формування судомних проявів.

Другий розділ – матеріали та методи дослідження – викладений на 15 сторінках, містить три рисунки. Авторкою послідовно, за розробленим дизайном розкрито особливості застосованих моделей судом, методик визначення поведінкових реакцій, зокрема оцінки тяжкості судом, проведення електронеурофізіологічних досліджень, методики гістоморфологічних, імуногістохімічних досліджень, а також оцінки когнітивних порушень, циклу неспання-спанья. Належну увагу дисертантка приділяє статистичним методам оцінки отриманих результатів.

Третій розділ роботи містить результати дослідження патогенезу гострих та хронічних форм епілептичної активності за умов застосування пітолізанта та піоглітазону і викладений на 37 сторінках машинописного тексту, має 11 рисунків та 6 таблиць. Автором послідовно викладено результати досліджень динаміки вогнищевої форми епілептогенезу за показниками електрографічних

проявів, яку відтворювали застосуванням пентилентетразолу (ПТЗ) дозою 50,0 мг/кг, в/очер., динаміки генералізованих поведінкових та електрографічних проявів судом, відтворюваних ПТЗ дозою 80,0 мг/кг, а також гострих судом, індукованих максимальним електрошоком. Наведено особливості ПТЗ-індукованих хронічних кіндлінгових судом – в трьохтижневій динаміці відтворення моделі, як за показниками поведінкових, так і електрографічних судомних проявів. Особливості зазначених гострих та хронічної моделей епілептогенезу детально описано та проаналізовано за умови застосування різних доз пітолізанту та піоглітазону – як при самостійному застосуванні препаратів, так і при поєднаному їх використанні. Окремо визначено особливості представленості імуногістохімічних маркерів – колагену IV типу та фактора, індукованого гіпоксією, 1-альфа – в структурах мозку кіндлінгових тварин. Автор завершує розділ чотирма висновками стосовно особливостей стану НЗ-залежних механізмів в контролі епілептогенезу та їх внеску в патогенез гострих та хронічних судомних проявів.

Четвертий розділ дослідження присвячений викладенню результатів дослідження патогенезу міжнападкових порушень поведінки щурів із ПТЗ-індукованим хронічним судомним синдромом. Він займає 28 сторінок машинописного тексту, містить 6 рисунків та 4 таблиці. Перший підрозділ присвячений вивченню особливостей циклу неспання-спання за умов застосування пітолізанту. Зважаючи на те, що пітолізанти в клінічній практиці застосовують з метою попередження розладів циклу, а саме лікування нарколепсії, результати дослідження підтверджують адекватність самої моделі ПТЗ-кіндлінгу для дослідження патогенетичного значення гістамінергічних, а саме НЗ-залежних механізмів, у контролі збудливості головного мозку. Здобувачка провела ретельний аналіз рефлексорних реакцій, опіатергічних та нейролептичних компонентів в їх забезпеченні у кіндлінгових щурів. Окремо визначено зниження больової чутливості кіндлінгових щурів, ефективність усунення проявів тривожності в тесті відкритого поля, а також депресії в плавальному тесті Порсолта за умов застосування експериментального лікування.

Важливими з точки зору патогенезу хронічної епілептизації мозку є підрозділи з вивчення стану когнітивних функцій кіндлінгових щурів, яке здійснювали в тестах активного уникнення та дискримінації нових об'єктів (дискримінативного тесту).

Розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження викладено на 20 сторінках. Автор належним чином приділяє увагу детальному аналізу кожного із основних результатів, який відповідає на завдання роботи та обґрунтовує висновки дослідження.

Висновки роботи (всього вісім) займають дві сторінки тексту. Вони є цілком обґрунтованими, свідчать про розв'язання поставлених в роботі завдань та досягнення мети дослідження в цілому.

Список використаних джерел – всього 265 з них 47 – викладено кирилицею, займає 27 сторінок; переважна більшість джерел, особливо англomовних, датовані останнім часом видання, який не перевищує глибини в п'ять років.

Додатки містять список публікацій здобувача за темою дисертації на п'яти сторінках.

Відомості щодо апробації результатів дисертації займають дві сторінки.

Ксерокопії актів впровадження – всього вісім – свідчать про широке впровадження результатів дисертаційного дослідження в навчально-педагогічну діяльність профільних патофізіологічних кафедр восьми провідних медичних ЗВО України.

Дотримання академічної доброчесності. У тексті дисертації та наукових публікаціях здобувачки Єгоренко О.С. не визначено наявності академічного плагіату, а також самоплагіату чи фальсифікації результатів роботи. Текст дисертації є оригінальним, зауваження відсутні. Результати перевірки на плагіат показали, що, згідно протоколу перевірки за №8 від 14 жовтня 2025 року за підписом голови комісії, відповідальної за технічну експертизу наукових, навчально-методичних документів на предмет плагіату доц. Рудинської Олени Володимирівни, секретаря Остапчук Катерини Володимирівни та завіреного в.о. проректора з науково-педагогічної роботи доц. Ніточко Катериною Олександрівною, рівень оригінальності рукопису дисертації становить 95,35%.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації: Дисертація Єгоренко О.С. відповідає всім вимогам до наукових робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії. В процесі роботи з дисертацією виникли окремі зауваження, які носять виключно рекомендаційний характер і не впливають на достатній рівень наукової цінності роботи.

1. Для обґрунтування положень актуальності роботи, а також при обговоренні результатів більш доцільно було б використати менше (до трьох, максимум – чотирьох) посилань.

2. Краще було б уніфікувати подання результатів в таблицях у вигляді $\pm SD$, або $\pm m$, що сприяє сприйняттю тексту.

3. Рис. 3.8. показує характер іктальних потенціалів для кіндлінгових щурів, що викликали дозою ПТЗ 35,0 мг/кг, на той час як вказана доза епілептогену 80 мг/кг.

4. Рис. 4.2. (стор. 127) для зручності сприйняття краще було б надати в горизонтальній площині. Те саме стосується таблиці 4.1 (стор. 121).

5. На стор. 132 перший абзац містить підпис рисунка 4.5 і мав би бути розташований під рисунком, а не передувати йому.

Подібні технічні недоліки, а також зроблені зауваження більше за все не впливають на цінність дослідження та його позитивну оцінку.

У дискусійному порядку хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. В роботі зроблено наголос на провідному патогенетичному значенні нейрозапалення у механізмах формування хронічного епілептичного синдрому. Чи є подібний механізм значущим щодо моделей гострих судом?

2. Чому при дослідженні когнітивних функцій, зокрема в тесті активного уникнення, а також в дискримінативному тесті, Ви використовуєте модель електрошокових судом та ПТЗ-кіндлінгу, а не порівняння гострих та хронічних ПТЗ-індукованих судом?

3. Яким чином можна трактувати порушення рефлексорних реакцій щурів з точки зору патогенезу міжнападкових коморбідних станів?

4. У дослідженні Ви робите наголос на поєднаному застосуванні пітолізанту та піоглітазону. Чому Ви обрали саме ці препарати?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертація Єгоренко Ольги Сергіївни “Патофізіологічні механізми розвитку експериментального епілептичного синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку”, подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, в якій наведено теоретичне узагальнення та вирішення сучасного науково-теоретичного завдання, а саме – визначено патогенетичну роль НЗ- гістамінових механізмів в розвитку судомної

активності та коморбідних міжнападкових станів, отримано результати синергічної взаємодії модуляторів гістамінергічної системи з PARP-γ рецепторами у формуванні синергічного протисудомного протизапального впливу, зменшенні збудливості мозку та відновленні поведінкових порушень.

Виходячи з вищезазначеного, дисертаційна робота Єгоренко Ольги Сергіївни “Патофізіологічні механізми розвитку експериментального епілептичного синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку” 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, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
проректор з науково-педагогічної роботи
та питань розвитку, професор кафедри
медико-біологічних дисциплін
Чорноморського національного університету
імені Петра Могили МОН України



Микола КЛИМЕНКО



Микола КЛИМЕНКО
завісав
Назарович С. Горелов