

ВІДГУК

**офіційного опонента, професора кафедри
загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна
Харківського національного медичного університету МОЗ України,
доктора медичних наук, професора Шевченка Олександра Миколайовича
на дисертаційну роботу Єгоренко Ольги Сергіївни на тему
«Патофізіологічні механізми розвитку експериментального епілептичного
синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку», представлену до
захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.058,
створену згідно з наказом ректора Одеського національного медичного
університету (№598-о від 30.10.2025 року) для розгляду та проведення
захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина**

1. Ступінь актуальності обраної теми

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, епілепсія – це хронічне захворювання нервової системи, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів. Епілепсія є хронічним неінфекційним захворюванням головного мозку, яке виникає незалежно від віку пацієнта. Це захворювання займає третє місце за поширеністю серед хвороб нервової системи, що становить 5-10 хворих на 1000 осіб. Середня захворюваність у світі епілепсією становить 50-70 випадків на 100000 осіб. У країнах з високим рівнем життя щорічно реєструють близько п'ятдесяти нових випадків на 100.000 населення, в той час як в країнах з низьким рівнем життя цей показник сягає майже втричі вищої величини.

Важливо зазначити, що частота фармакорезистентної епілепсії в розвинених країнах, що дотримуються сучасних стандартів лікування, досягає 30-40% від загальної кількості пацієнтів з епілепсією. В Україні на сьогодні офіційно зареєстровано близько чверті мільйона пацієнтів, що певною мірою співставно за світовими показниками. На жаль, у хворих на резистентну до фармакологічного лікування форму захворювання, яка спостерігається у третини всіх клінічних випадків, значно скорочується середня тривалість життя.

Проблема лікування хворих на епілепсію та пов'язаних з цим захворюванням розладів функціонування окремих органів і систем та регуляторних порушень не втрачає своєї актуальності, проте, набуває ще більшої важливості, що обумовлено низкою чинників. Слід відзначити незначне, але поступове зростання кількості хворих із судомним синдромом: статистичні дані у світі, в Європі та в нашій країні є практично співставними. Епілепсія є небезпечним для життя пацієнтів захворюванням, яке втричі підвищує ризик виникнення раптової несподіваної смерті пацієнта (SUDEP) порівняно до решти населення. Перебіг захворювання є прогресивним, пов'язаним із виникненням коморбідних станів, зокрема тривожності, депресії, когнітивних порушень. Тобто ми можемо сміливо говорити про системність індукованих судомним синдромом функціональних, регуляторних та органічних змін в організмі хворих, що потребує ретельного дослідження фундаментальних механізмів формування самого хронічного судомного синдрому та спричинених ним коморбідних розладів та порушень в організмі.

Впевнений в тому, що медична складність досліджуваної проблеми, на яку звернула увагу дисертантка, обумовлена незначною її дослідженістю в наукових розробках відповідних установ, практичною «відсутністю» в полі зору лікарів сімейної медицини, неврологів та психіатрів, а також через загальнофундаментальні уяви стосовно поліетіологічності, складності та комплексності її патогенетичних механізмів. Автор наукової роботи коректно акцентує увагу на тому, що повне виліковування від епілепсії можливе лише в окремих випадках і спостерігається при певних легких формах хвороби або при хірургічному усуненні першопричини. Також заслуговує на увагу низька ефективність контролю проявів епілепсії, яка на сьогодні є задовільною лише у двох третин хворих на епілепсію.

З цього, на мою думку, виходить інший складовий компонент актуальності цього напрямку наукової роботи – недостатня ефективність контролю судомної активності при маніфестуючому судомному синдромі та,

відповідно, неефективність лікування або медикаментозної корекції індукованих епілепсією коморбідних розладів та змін поведінки.

Додатково до зазначеного вище зауважу, що важливим методологічним аспектом дисертаційної роботи є вихідне положення про те, що недостатня ефективність фармакологічної корекції хронічного судомного синдрому значною мірою зумовлена обмеженою глибиною сучасного розуміння патогенетичних механізмів цієї патології. На підставі цього дисертантка обґрунтовано сформулювала необхідність поглибленого аналізу окремих ланок патогенезу зазначеного патологічного стану з метою подальшої розробки оригінальної схеми фармакологічної корекції, адаптованої до встановленого спектра виявлених порушень.

Вважаю особливо важливим і науково цінним обраний авторкою підхід, спрямований на виявлення, опис та патогенетичне обґрунтування ролі запального синдрому в механізмах хронічної епілептизації мозку. Хоча відповідні дослідження в іноземній науковій літературі зустрічалися наприкінці ХХ століття, подальший інтерес до цього напрямку в експериментальній епілептології поступово зменшився. Інтерпретація отриманих результатів, подана дисертанткою, надає, на мою думку, переконливий приклад формування комплексної патологічної дизрегуляції центральної нервової системи, окремих мозкових структур та регуляторних систем організму. Це, безумовно, робить обраний у дисертації науковий напрямок актуальним для патологічної фізіології, клінічної патофізіології, біохімії, неврології та низки суміжних клінічних дисциплін.

Обраний напрямок наукової роботи відповідає тематиці виконання роботи, схваленої МОЗ України, а також рекомендаціям Міжнародної Протиепілептичної Ліги щодо розробки нових, більш ефективних підходів до лікування тяжких форм епілепсії.

Таким чином, актуальними є питання патогенетичного обґрунтування нових підходів до лікування епілепсії та контролю судомної активності. Представлена до захисту дисертаційна робота присвячена одній із ключових

проблем сучасної нейропатології – вивченню патогенезу епілептичного синдрому з позицій визначення механізмів контролю судом та поведінкових коморбідних порушень, залежних від функціонального стану гістамінергічної системи мозку.

Враховуючи викладене, актуальність теми дисертаційного дослідження Єгоренко Ольги Сергіївни для сучасної фундаментальної медицини та її перспективність для практичної неврології й епілептології не викликає сумнівів.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувачки

Дисертаційна робота є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри фізіології та біофізики Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України в межах виконання таких наукових тем: «Підвищення ефективності контролю епілептичної активності застосуванням фармакологічних препаратів та неінвазивного подразнення структур мозку» (номер державної реєстрації 0121114510, роки виконання 2022- 2024) та «Дослідити нейроповедінкові коморбідності при хронічній фармакорезистентній епілепсії на прикладі електростимуляційного та хімічного кіндлінга з метою розробки фармакологічних методів їх корекції» (номер державної реєстрації 0121U113811, роки виконання 2022-2026).

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні. Назва дисертаційної роботи повністю відповідає її змісту. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, логічними, чітко сформульованими, містять низку нових наукових положень та відповідають меті і завданням роботи.

За темою дисертації опубліковано 21 наукову працю, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях України (2 – у наукових виданнях, які індексується наукометричною базою SCOPUS, одна стаття є розділом колективної монографії) та 14 тез доповідей на науково-практичних міжнародних конференціях та конгресах за фахом дисертаційної роботи, з яких п'ять абстрактів надруковано в

журналах, індексованих наукометричною базою SCOPUS (Q3-Q1). В опублікованих працях належним чином і в повному обсязі представлені результати досліджень, що мають закономірні наукові висновки та аргументовані узагальнення.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачкою досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Проведення низки експериментальних досліджень, поведінкових спостережень та імуногістохімічних вимірювань з використанням патофізіологічних, поведінкових, імуногістохімічних, фармакологічних та статистичних методів дослідження дозволило отримати нові дані та поглибити існуючі уявлення стосовно патогенетичних механізмів хронічного судомного синдрому з точки зору ролі гістамінергічної нейромедіаторної системи, а також патогенетичного внеску запалення. Результати досліджень розкривають особливості реалізації гістамінергічних механізмів формування хронічної епілептичної активності і на підставі чіткого розуміння патогенетичних механізмів створюють передумови до розробки патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції виявлених судомних порушень та інтеріктальних змін поведінки за умов хронічного судомного синдрому.

Дисертантка вперше дослідила вплив пітолізанту на моделях гострих судом, індукованих введенням пентилентетразолу (ПТЗ), а також максимальним електрошоком. Отримані результати дозволили визначити доза-залежність виникнення протисудомної дії, а також визначити особливості ефектів на моделях осередкової та генералізованої клоніко-тонічної форми захворювання.

Авторкою наукової роботи вперше на моделі хронічного епілептичного синдрому визначено протисудомну ефективність застосування пітолізанту на формування ПТЗ-викликаних судом, а також на моделі розвинених генералізованих кіндлінгових судом.

Дисертанткою вперше доведено посилення протисудомного впливу пітолізанту на тлі застосування піоглітазону, який є агоністом PPAR- γ -рецепторів, які активує проліфератор пероксисом гама типу. При цьому встановлено посилення протисудомного впливу як у відношенні до електрографічних, так і поведінкових проявів судомної активності.

У дисертації вперше на моделі хронічного епілептичного синдрому визначено попередження ангіогенезу у фронтальних відділах кори мозку, а також вмісту гіпоксія-індукованого фактора (HIF-1 α) в структурах гіпокампу на тлі застосування впливу досліджуваних нейромодуляторів. Цей результат вказує на протизапальну дію пітолізанту та піоглітазону як механізму протисудомної ефективності препаратів.

Новими та перспективними є результати дослідження поведінкових розладів, які зареєстровані у кіндлінгових щурів у міжнападному періоді. Авторкою доведено попередження викликаних ПТЗ-кіндлінгом рефлекторних позо-тонічних реакцій, зниження больової чутливості, попередження депресивно-тривожних розладів, а також порушень навичок активного уникнення та дискримінативного індексу в тесті розпізнавання нових об'єктів.

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

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

Обґрунтованість і достовірність положень та висновків дисертаційної роботи базується на результатах експериментальних досліджень, які були виконані на 172 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г. Всі маніпуляції з тваринами виконувались згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (ETS №123, Страсбург, 18.03.1986), «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з

біоетики (Київ, 2013), з дотриманням норм Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 440-IX від 14.01.2020 р).

У дисертаційній роботі для отримання основних результатів та формулювання висновків дисертанткою були застосовані адекватні методи дослідження (патофізіологічні, поведінкові, імуногістохімічні, фармакологічні та статистичні), які є високоінформативними, відтворюваними та дозволяють отримати надійні показники стану збудливості структур головного мозку, поведінки щурів, а також імуногістохімічних показників формування нейрозапалення тканини головного мозку як патогенетично визначальним щодо механізмів формування епілептичної активності.

Відзначу, що загальне число експериментальних груп, а також груп контролю є достатнім для обґрунтування основних положень та висновків дисертації.

Проведений статистичний аналіз виділених дисертанткою експериментальних груп досліджень за основними показниками засвідчує релевантність груп та можливість статистичної оцінки та співставлення отриманих результатів. У дисертаційній роботі використані сучасні загальноприйняті методи статистичної обробки отриманих результатів. Статистичну обробку результатів досліджень автор провела із застосування он-лайн ресурсу “Statistics Kingdom”, який є у відкритому доступі (<https://www.statskingdom.com>), а також пакету статистичних програм SPSS-21.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні. Здобувачка якісно опанувала методику проведення експерименту на дослідних тваринах (відтворення моделі пентиленететразол-спричиненого хронічного судомного синдрому), вміє проводити дослідження та аналізувати дані при модуляції активності гістамінергічної нейромедіаторної системи, володіє

методикою дослідження моторної та емоційної поведінки, процесів пам'яті та навчання.

Усі положення, висновки роботи є науково обґрунтованими, при їх формулюванні використано достатнє число спостережень, а також статистично достовірні результати. Дизайн дослідження розроблений у співпраці із науковим керівником. Авторкою наукової роботи особисто виконано бібліографічний аналіз доступних джерел літератури, зроблено узагальнення перспективних напрямків подальших досліджень, сформульовано мету та завдання роботи. Здобувачка самостійно розробила та створила первинну електронну базу результатів досліджень, провела статистичний аналіз результатів електрофізіологічних, поведінкових та імуногістохімічних досліджень за допомогою пакетів прикладних програм, зокрема MS Excel, дисертанткою особисто проведено кількісний аналіз імуногістохімічних зображень тканини мозку експериментальних тварин.

Достовірність результатів роботи впливає із чіткого дизайну досліджень, застосування надійних моделей епілептичного синдрому, виважених та сучасних методичних підходів проведення патофізіологічного експерименту, достатнього числа експериментальних, результатів статистичної обробки отриманих даних.

Проведення експериментальних спостережень здійснено відповідно до сучасних біоетичних норм, які було затверджено на засіданні комісії з біоетики ОНМедУ. Завдяки цьому дисертантка обґрунтувала і достовірно сформулювала положення дисертаційного дослідження, виконавши тим самим сформульовані завдання наукової роботи.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Дисертантка визначила патогенетичне значення залежних від H_3 гістамінергічної регуляції механізмів припинення гострої та хронічної судомної активності, а також корекції коморбідних поведінкових когнітивних, тривожно-депресивних розладів, больової чутливості, порушень циркадіанного ритму.

Також визначено залежність виразності коригуючого впливу модуляції H_3 рецепторів від стану PARP- γ рецепторів, що має важливе значення з позицій їх ролі в багатьох захворюваннях нервової системи. У цьому ж контексті слід підкреслити визначення протизапальної ефективності сумісного застосування пітолізанту та піоглітазону, яку авторка довела на моделі хронічного епілептичного синдрому.

Робота є фундаментальним дослідженням і отримані результати відкривають нові перспективні підходи в частині апробації комбінованого застосування модуляторів гістамінергічної системи рецепторів, які активують проліфератор пероксисом гама типу при різних нейропатологічних синдромах, у патогенезі яких важливу роль відіграє запалення нервової тканини.

Дисертанткою поглиблені існуючі уявлення про патофізіологічні механізми формування хронічного судомного синдрому з точки зору патогенетичного внеску запалення та модуляції активності гістамінергічної нейромедіаторної системи, а також розроблено теоретичні підстави для сумісного застосування модуляторів гістамінергічної системи рецепторів та протисудомних препаратів з метою відновлення нормальної біоелектричної активності мозку та поведінки при хронічній епілептизації мозку.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями основних положень дисертаційної роботи О.С. Єгоренко до навчального процесу кафедр медичних університетів України з питань патогенезу порушень збудливості нервової системи, ролі запалення нервової тканини в формуванні нейропатологічних синдромів.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація Ольги Єгоренко оформлена відповідно до чинних вимог МОН України, є рукописом і містить анотації українською і англійською мовами, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділ узагальнення та обговорення результатів роботи, висновки, список використаних джерел літератури, який

включає 265 найменувань, з яких 47 викладено кирилицею, та 238 – латиницею, а також додатків. Дисертацію викладено українською мовою на 206 сторінках комп'ютерного тексту, з чітким і послідовним науковим викладом матеріалу. Робота ілюстрована 20 рисунками та 10 таблицями. Наукові положення та висновки впливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими, які логічно завершують роботу, достовірні та мають теоретичне та практичне значення.

У вступі авторка обґрунтовує актуальність обраного напрямку досліджень, зазначає мету та завдання дослідження, методи, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, зв'язок з науково-дослідними роботами кафедри фізіології та біофізики Одеського національного медичного університету.

Перший розділ – огляд літератури – містить дані щодо ролі гістамінергічної системи в контролі збудливості головного мозку, формуванні нейропатологічних синдромів. Наведено результати та механізми впливу нейромодуляторів на стан гістамінергічної системи та збудливість нейрональних структур мозку. Детально представлено аналіз моделей, які є найбільш інформативними в експериментальній епілептології і використовуються науковою спільнотою з метою дослідження патогенезу епілепсії. Зокрема, визначено переваги використання хронічного експериментального епілептичного синдрому, викликаного методом фармакологічного (пентиленетеразолового) кіндлінга.

Другий розділ роботи присвячений опису експериментальних процедур, які дозволяють вирішити поставлені в дослідженні завдання. Авторкою наведено дизайн, методики моделювання гострого та хронічного епілептичного синдрому, детально описані електрофізіологічні, поведінкові та імуногістохімічні процедури. У кінці розділу наведені критерії статистичної оцінки отриманих результатів.

У третьому розділі роботи авторка наводить результати вивчення вогнищевої епілептичної активності в корі головного мозку, спричиненої системним застосуванням ПТЗ дозою 50,0 мг/кг, в/очер та особливостей динаміки

за умов модуляції гістамінергічної системи застосуванням пітолізанту, а також його поєднання з агоністом PARP-γ піоглітазоном. Визначено, що потужність вогнищевої активності зростає за механізмом синергії за умови поєднаного застосування нейромодуляторів.

Також вивчено та проілюстровано особливості динаміки генералізованої епілептичної активності - іктальних потенціалів, викликаних застосуванням вищої дози ПТЗ (80,0 мг/кг, в/очер) та особливостей проявів гострих судом за умови застосування досліджуваних препаратів. Визначено протисудомні ефекти, виразність яких зростає на тлі сумісного застосування пітолізанту та піоглітазону.

Досліджено вплив нейромодуляторів на формування ПТЗ-індукованого кіндлінгу, а також на прояви розвиненого кіндлінга. Слід підкреслити, що йдеться про вивчення судомних проявів за умови формування хронічної епілептичної активності, в патогенезі якої, на відміну від гострих форм епілептичного синдрому, задіяні механізми запалення нервової тканини.

Наведені результати свідчать про відносно високу протисудомну ефективність застосування досліджуваних препаратів порівняно до гострих судом. На завершення розділу автор наводить кількісну оцінку імуногістохімічного маркування структур мозку щурів із хронічним епілептичним синдромом - колагену IV та HIF-1α, як маркерів запального процесу. Визначено зниження експресії зазначених маркерів запалення у фронтальній корі головного мозку, а також у структурах гіпокампу.

Викладення результатів і з'ясування механізмів реалізації протисудомного впливу пітолізанту та піоглітазону є логічним, вичерпно відповідає завданням дослідження.

У цьому розділі дисертантом виділено 5 підрозділів. Усі результати подані у вигляді 5 таблиць та 11 рисунків.

У кінці розділу автор наводить 5 висновків, в яких підсумовує отримані дані стосовно підсилення ангіогенезу в структурах кори головного мозку. Вона акцентує увагу на проявах активного нейрозапалення як провідного елемента патогенезу хронічного епілептичного синдрому.

Результати цього розділу висвітлені в 10 наукових роботах.

Четвертий розділ роботи містить результати, присвячені вивченню поведінкових компонент, які в щурів з ПТЗ-індукованим кіндлінгом носять сталий характер і присутні тривалий час в інтеріктальному періоді.

На початку розділу авторка наводить результати вивчення впливу пітолізанту на кіндлінг-викликані порушення циклу неспання-спанья. Встановлено, що на тлі застосування пітолізанту усувається фрагментарність парадоксально сну, зменшується латентний період його появи та збільшується представленість у загальному континуумі фаз циклу. Авторка наводить характеристику тестів, спрямованих на вивчення рухових реакцій щурів, утримання пози, також деяких специфічних проявів - екзофтальму, тону хвоста. Отримані дані засвідчують що під впливом комбінованого застосування препаратів відновлюються відповідні компоненти до рівня контролю. Причому, больова реакція у відповідь на механічне подразнення хвоста також зменшується на тлі застосування досліджуваних нейромодуляторів. Також авторка наводить результати застосування нейромодуляторів на показники рухової активності кіндлінгових щурів у тесті відкритого поля.

У цьому розділі дисертантом виділено 4 підрозділи. Усі результати подані у вигляді 3 таблиць та 5 рисунків.

У кінці розділу автор наводить 3 висновки, в яких підсумовує отримані дані стосовно ефективності роздільного та сумісного введення пітолізанту та піоглітазону в аспекті реалізації протисудомної дії.

Результати цього розділу висвітлені в 10 наукових роботах.

Розділ аналізу та обговорення результатів містить низку логічно пов'язаних між собою положень, результатів автора в співставленні з сучасними дослідженнями, які підтверджують висновки та відповідають змісту дисертаційного дослідження.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів проведено дисертанткою ретельно, що свідчить про повне оволодіння нею тематикою наукової роботи в патофізіологічному аспекті. Результати проведених досліджень доповнюються

аналізом сучасних наукових даних, з охопленням існуючих патофізіологічних, біохімічних та клінічних даних стосовно патогенетичних механізмів хронічного судомного синдрому та перспектив їх ефективної фармакологічної корекції.

Вважаю, що цей розділ написаний грамотно і фахово та свідчить про добру наукову кваліфікацію здобувачки.

Висновки роботи в кількості 8 сформульовано на основі статистично достовірних результатів відповідно до завдань та мети дослідження.

Список літературних джерел оформлено відповідно до чинних вимог.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практичній діяльності

Матеріали дисертаційної роботи О.С. Єгоренко можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення в навчальній діяльності вищих медичних закладів при викладанні розділів загальної патофізіології, особливо, загальні механізми ушкодження клітини, а також патофізіології нервової системи.

Встановлені дисертанткою закономірності та наведені результати можливо застосувати при обранні шляхів покращення лікувальних заходів у пацієнтів, які страждають на епілепсію, особливо у фармакологічно резистентних випадках. Також перспективним є застосування модуляторів гістамінергічної системи і агоністів PARP-γ рецепторів з метою припинення проявів невропатологічних синдромів, в основі яких знаходиться запалення нервової тканини.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Оцінюючи в цілому позитивно дисертаційну роботу Єгоренко Ольги Сергіївни, слід зауважити присутність окремих недоліків, які є характерними

для наукових праць аналогічного характеру, не є принциповими та стосуються окремих стилістичних та орфографічних помилок, а не її суті і змісту, тому не знижують наукової цінності та значущості даної наукової роботи.

При аналізі дисертаційної роботи виникли питання, які потребують уточнення, і на які хотілося б почути відповідь безпосередньо дисертантки:

1. Чому Ви вибрали саме пентилентетразол-індуковану модель хронічного судомного синдрому, а не інші моделі хронічного епілептичного синдрому? Наскільки ця модель відтворює клінічні прояви епілепсії у людини?
2. Маркер колагену четвертого типу є достатнім щодо верифікації запального процесу. Чому Ви досліджували також експресію гіпоксія-індукованого фактору HIF-1 α ?
3. Який механізм може, на Вашу думку, пояснити зниження больової чутливості щурів за умов застосування пітолізанту та піоглітазону?
4. Цікавим є питання стосовно патогенетичної ролі запалення при хронічному судомному синдромі. Первинним чи вторинним ланцюгом патогенезу є нейрозапалення при виникненні та розповсюдженні надмірної судомної активності по нервовій системі?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак порушень академічної доброчесності. Дисертаційне дослідження містить посилання на першоджерела цитованої інформації. Виконано всі вимоги щодо дотримання прав на інтелектуальну власність.

Унікальність дисертаційної роботи Єгоренко Ольги Сергіївни на тему «Патофізіологічні механізми розвитку експериментального епілептичного синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку» становить 95,35% (експертний висновок комісії щодо запобігання академічного плагіату

Одеського національного медичного університету від 14.10.2025 року, протокол №8).

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота пошукувача кафедри фізіології та біофізики Одеського національного медичного університету Єгоренко Ольги Сергіївни на тему «Патофізіологічні механізми розвитку експериментального епілептичного синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина, є самостійною завершеною науковою працею, у якій отримані науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову задачу щодо вивчення патогенетичних механізмів хронічного судомного синдрому, залежних від модуляції активності гістамінергічної нейромедіаторної системи.

У роботі доведено протисудомну ефективність модуляції H_3 -гістамінових рецепторів пітолізантом, а також синергії із агоністом рецепторів, активованих проліфератором пероксисом гама типу - піоглітазоном на моделях гострих та хронічної форм епілептичного синдрому. У роботі використані сучасні новітні методи дослідження, проведено адекватний статистичний аналіз отриманих даних, на основі визначених достовірних відмінностей обґрунтовано висновки, які свідчать про досягнення поставленої мети дослідження.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, рівнем проведених досліджень та обґрунтованістю наукових положень дисертаційна робота «Патофізіологічні механізми розвитку експериментального епілептичного синдрому, залежні від гістамінергічної системи мозку» 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 № 44 від 12 січня 2022 року щодо дисертацій на здобуття

ступеня доктора філософії та наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її авторка Єгоренко Ольга Сергіївна заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент,

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри загальної та
клінічної патофізіології

імені Д.О. Альперна

Харківського національного

медичного університету МОЗ України

Олександр ШЕВЧЕНКО

Підпис професора О.М. Шевченка засвідчую:

