

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, старшого дослідника, завідувачки кафедри

неврології, психіатрії та фізичної реабілітації

ПВНЗ «Київського медичного університету»

Копчак Оксани Олегівни

на дисертаційну роботу Шкодіної Анастасії Дмитрівни «Вплив порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина галузі знань 22 Охорона здоров'я до разової спеціалізованої вченої ради Полтавського державного медичного університету МОЗ України, що створена відповідно до наказу ректора Полтавського державного медичного університету № 234 від 08 травня 2025 року.

Актуальність обраної теми дисертації.

Хвороба Паркінсона (ХП) є однією з найбільш поширених нейродегенеративних хвороб у світі і вражає близько 1-2% населення похилого віку. Відповідно до сучасних уявлень ХП належить до розладів з широким спектром моторних і немоторних проявів. Розуміння цього докорінно змінило підходи до діагностики та лікування цього прогресуючого захворювання.

Серед немоторних проявів, що трапляються навіть у продромальному періоді захворювання та значно впливають на якість життя пацієнтів, погіршують перебіг інших немоторних та рухових симптомів, варто зазначити феномен порушень циркадних ритмів і сну при хворобі Паркінсона, який спостерігається у переважної більшості пацієнтів. При хворобі Паркінсона до таких порушень належить інсомнія, парасомнії, синдром неспокійних ніг, розлади поведінки під час REM-фази сну та

надмірна денна сонливість. Слід зазначити, що такі немоторні прояви можуть бути віднесені до потенційних ранніх біомаркерів ХП, оскільки їх поява на 5-10 років випереджає рухові прояви захворювання.

Згідно з сучасними уявленнями, ХП характеризується значною клінічною гетерогенністю щодо різних моторних підтипів, які мають різну швидкість прогресування, відповідь на терапію та прогноз. Слід зазначити, що різні моторні підтипи ХП можуть характеризуватися відмінностями в патерні нейродегенерації, в результаті чого відбуваються порушення вироблення мелатоніну та інших нейротрансмітерів, що може здійснювати вплив на особливості порушень циркадних ритмів і сну. На сьогоднішній день потребує більш поглибленого вивчення зв'язок між моторними підтипами та характером порушень циркадних ритмів і сну у пацієнтів з ХП.

На особливу увагу також заслуговують нейропсихіатричні симптоми, до яких належить в депресія, тривога та когнітивні порушення, які є поширеними при ХП і значно погіршують як перебіг захворювання, негативно впливаючи на моторні симптоми, так і якість життя пацієнтів.

На жаль, сучасні методи лікування порушень сну при ХП мають обмежену ефективність та досить часто не враховують індивідуальні особливості пацієнтів, моторний підтип захворювання, присутність нейропсихіатричних проявів і, нерідко, викликають побічні ефекти.

Таким чином, комплексне дослідження взаємозв'язку між порушеннями циркадних ритмів і сну, моторними підтипами ХП та нейропсихіатричними синдромами є надзвичайно актуальним з наукової та практичної точок зору. Саме тому, дисертаційна робота Шкодінної Анастасії Дмитрівни «Вплив порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція», є перспективною та своєчасною та має на меті оптимізацію лікування пацієнтів з ХП шляхом виявлення специфічних патернів

порушень сну при різних моторних підтипах ХП та їх кореляції з нейропсихіатричними симптомами, що дозволить персоніфікувати підходи до діагностики та лікування, а відтак і сприятиме покращенню якості життя пацієнтів.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету «Клінічні, молекулярно-генетичні та нейрофізіологічні особливості перебігу різних форм хвороби Паркінсона» (номер державної реєстрації 0119U102848), науково-дослідної роботи, що фінансувалася Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету «Вивчення патогенетичної ролі циркадного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методів лікування цих процесів» (номер державної реєстрації 0120U101166), а також фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб і кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Полтавського державного медичного університету «Роль порушень сну та циркадного ритму у діагностиці, прогнозуванні перебігу, реабілітації та комплексному лікуванні розладів психіки та захворювань нервової системи» (номер державної реєстрації 0124U000094).

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації.

Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням аспіранта. За участю та супервізією наукових керівників визначено напрямки наукової роботи, сформульовані мета і завдання дослідження, визначено методичні підходи, написані основні висновки та рекомендації. Автором розроблено концепцію та дизайн дослідження, а також проведено детальне клінічне та молекулярно-генетичне дослідження.

Дисертант брала безпосередню активну участь у зборі та проведенні аналізу даних, написанні статей, які були опубліковані в наукових журналах, що входять до науково метричної бази Scopus. Ретельне виконання всіх етапів роботи з високою компетентністю свідчить на користь гарної наукової підготовки аспіранта.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Наукові положення та рекомендації, представлені в дисертації, є обґрунтованими і чітко фіналізують результати власних досліджень аспіранта. Використані автором сучасні методи, зокрема молекулярно-генетичні дослідження, оцінка циркадного ритму і сну та клінічні методи, дозволяють отримати об'єктивні й достовірні результати, що підтверджено релевантними методами статистичного аналізу. Таким чином, отримані автором висновки є науково обґрунтованими та достовірними.

Новизна результатів дисертаційного дослідження.

Дисертація містить достатню кількість новаторських результатів, зокрема, автором вперше були виявлені моторно-нейропсихіатричні кластери ХП, що дозволяє краще класифікувати пацієнтів за проявами нейропсихіатричних синдромів. Вперше було проведено порівняння стану системи циркадного ритму і сну та молекулярної експресії генів у пацієнтів з різними моторними підтипами ХП, що дало змогу виявити значні відмінності в їхньому функціонуванні.

В результаті дослідження було встановлено прогностичну значущість параметрів суб'єктивної оцінки стану системи регуляції циркадного ритму та сну щодо розвитку нейропсихіатричних синдромів. Вперше було ідентифіковано специфічні сомнологічні предиктори, які корелюють із наявністю та ступенем вираженості нейропсихіатричних порушень у

пацієнтів із хворобою Паркінсона.

Вперше було обґрунтовано доцільність та терапевтичну ефективність застосування препаратів мелатоніну як компонента сон-орієнтованої терапії для редукції нейропсихіатричної симптоматики у пацієнтів із хворобою Паркінсона через оптимізацію якісних характеристик сну.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.

Матеріали наукової роботи аспіранта висвітлені у достатній кількості публікацій, серед яких 16 наукових праць: 3 статті у фахових періодичних виданнях із переліку, затвердженого Міністерством освіти і науки України, 5 статей – у журналах, що індексуються наукометричною базою Scopus (2 – у журналах 1-го квартилю, 1 – у журналі 2-го квартилю, та 2 – у журналах 4-го квартилю), 5 тез, що включені до збірників науково-практичних конференцій, а також отримано 2 свідоцтва про авторське право на твір та 1 нововведення. Вище зазначені публікації демонструють наукову значущість роботи та її важливий внесок у розвиток сучасної медицини. Усі основні наукові положення дисертаційної роботи детально відображені дисертантом у цих наукових працях.

Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання.

У дисертаційній роботі запропоновано новий підхід до фенотипування ХП з урахуванням нейропсихіатричних синдромів. Автором продемонстровано важливість хронобіологічних та сомнологічних порушень для прогнозування нейропсихіатричних розладів при ХП, що вказує на доцільність використання порушень циркадного ритму і сну як терапевтичної мішені при даному нейродегенеративному захворюванні. Дисертантом створено схему сон-орієнтованої терапії з метою зменшення

нейропсихіатричних проявів у пацієнтів з ХП.

Практичне значення отриманих результатів полягає у впровадженні в практичну роботу нових підходів до лікування пацієнтів з ХП через застосування сон-орієнтованої терапії та мелатоніну, що дозволяє зменшити вираженість нейропсихіатричних синдромів і, відповідно, позитивно вплинути на якість життя пацієнтів. Рекомендації щодо корекції порушень циркадного ритму можуть бути використані в клінічній практиці для персоніфікації лікувальних потреб пацієнтів.

Ґрунтуючись на результатах проведених досліджень створено рекомендації щодо покращення фенотипування пацієнтів з хворобою Паркінсона, беручи до уваги порушення циркадного ритму і сну та наявність нейропсихіатричних симптомів. В результаті проведеної роботи здійснено прогнозування вираженості нейропсихіатричних синдромів на основі сомнологічних показників та імплементації сон-орієнтованої терапії в менеджменті хвороби Паркінсона, які впроваджено у вигляді 13 актів впровадження у лікувальний процес наступних закладів охорони здоров'я: неврологічного відділення КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»; реабілітаційного відділення КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»; неврологічного відділення КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»; відділення реабілітації КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»; неврологічного відділення КП «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»; неврологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»; Центру реабілітаційної медицини КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Отримані дисертантом результати також було впроваджено в освітній процес на кафедрі нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення.

Дисертаційна робота побудована за класичним принципом у відповідності до вимог МОН України. Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю. Основний текст дисертації викладено українською мовою на 197 сторінках. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури та додатків. Дисертація гарно проілюстрована 30 таблицями та 52 рисунками.

Анотація викладена українською та англійською мовами ідентично, за структурою та змістом відповідає існуючим вимогам. В анотації представлені основні результати наукового дослідження, їх наукова новизна та практична цінність, наведено ключові слова.

У **вступі** дисертант обґрунтовує актуальність теми, знайомить з метою та завданнями наукового дослідження, демонструє наукову новизну, практичне значення роботи.

Перший розділ присвячений огляду літератури, в ньому наведено глибокий аналіз 181 сучасної наукової праці та відображено стан наукової проблеми, що вивчається та окреслено питання, які потребують подальшого уточнення. Використані джерела літератури є сучасними. Огляд літератури в цілому демонструє, що порушення сну та циркадного ритму відіграють важливу роль у формуванні клінічної картини ХП, оскільки пов'язані з іншими немоторними проявами. Разом з цим автор вказує на недостатність даних щодо особливостей зв'язку між порушеннями сну і циркадного ритму та нейропсихіатричними симптомами ХП, а також підкреслює ключові не вивчені аспекти терапії цих проявів, тим самим визначає місце та актуальність власного дослідження. Даний розділ написаний добре і демонструє гарний аналітичний потенціал дисертанта.

У другому розділі автор детально описує матеріали та методи дослідження, наводить дані щодо дизайну дослідження, критеріїв відбору пацієнтів та обґрунтування розміру досліджуваної вибірки. Дисертант зазначає методи оцінки стану пацієнтів, що включали клінічне інтерв'ю, що було проведено для оцінки вираженості ХП та її моторних проявів, оцінку неврологічного статусу, уніфіковану шкала оцінки ХП (UPDRS), шкалу Хен-Яра; для оцінки порушень когнітивної сфери – Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA); для аналізу вираженості депресивного синдрому – опитувальник депресії Бека (BDI-II); для визначення вираженості проявів тривожного синдрому – опитувальник Спілбергера-Ханіна (STAI); для встановлення рівня алекситимії – Торонтську шкалу алекситимії (TAS-20); для оцінки якості життя – шкалу оцінки якості життя при ХП (PDQ-39); для оцінки якості сну – Пітсбургський індекс якості сну (PSQI); для аналізу добового функціонування та циркадних особливостей – Мюнхенський опитувальник хронотипу (MCTQ), шкала сонливості Епворта (ESS), дослідження експресії часових генів *bmal1* та *per2*; а також комплекс методів математико-статистичного аналізу.

Розділ 3 складається з 5-ти підрозділів. У підрозділі 3.1, автор, провівши аналіз клінічних особливостей різних моторних підтипів хвороби Паркінсона, зазначає, що останні не різняться щодо вираженості різних доменів клінічних проявів при уніфікованій оцінці, однак вказує, що вони мають тенденцію до більш тяжких стадій за рахунок постуральної нестабільності. В підрозділі 3.2 дисертантка описує стан когнітивної сфери у пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона і зазначає, що частота виявлення когнітивних порушень не залежала від моторного підтипу захворювання, в той же час пацієнти обох моторних підтипів ХП більш схильні до когнітивних порушень, порівняно з особами контрольної групи. В підрозділі 3.3 аспірант аналізує стан афективної сфери у пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона та приходить до

висновку, що пацієнти з обома моторними підтипами ХП більш схильні до розвитку депресивного синдрому та його вищого ступеню. Автор також зазначає, що при ХП виявляється підвищення рівня алекситимії незалежно від моторного підтипу. В підрозділі 3.4 дисертант наводить результати оптимізації фенотипування хвороби Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та психіатричних синдромів та зазначає існування тісного зв'язку між нейропсихіатричними синдромами та моторним підтипом ХП. Автором відзначає, що обидва моторні підтипи можуть асоціюватися з тривожним синдромом, депресивним синдромом та когнітивними порушеннями, але підтип PIGD частіше супроводжується тривожним синдромом. Автором показано, що пацієнти з моторним фенотипом, який характеризується переважанням постуральної нестабільності та порушеннями ходи, демонструють статистично значуще вищі показники тривожно-депресивної симптоматики, суттєве зниження якості життя та виразніші порушення циркадної ритміки і сну порівняно з іншими клінічними підтипами захворювання. В підрозділі 3.5 автор проводить оцінку якості життя пацієнтів із різними моторними підтипами хвороби Паркінсона та приходить до висновку, що при різних моторних підтипах має місце порушення різних доменів якості життя, зокрема «мобільності» та «емоційного благополуччя» при PIGD підтипі, та «стигматизація» при не-PIGD підтипі. Крім того, тривожний та депресивний синдроми є вагомими факторами, які впливають на якість життя при обох моторних підтипах.

Розділ 4, який складається з 5 підрозділів, присвячений оцінці стану циркадного ритму та сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона. Дисертантом виявлено у пацієнтів з ХП гіршу якість сну, більш пізній час початку сну, що може бути пов'язано із збільшеною латентністю сну, встановлено схильність до більш пізньої середини сну і, як наслідок, до більш пізніх хронотипів, порівняно з контрольною групою осіб відповідного віку без ХП. Автор підкреслює, що більш пізні хронотипи можуть

обумовлювати втрату ранкової світлової експозиції, а пізніша світлова експозиція протягом дня може зміщувати середину сну вперед, яка при RIGD підтипі настає пізніше. При RIGD підтипі ХП спостерігався вищий ризик надмірної денної сонливості та більш виражені порушення денного функціонування, порівняно з не-RIGD підтипом. На особливу увагу заслуговує аналіз експресії генів молекулярного годинника *bmal1* та *per1* при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона, в результаті якого лише при RIGD підтипі встановлено наростання експресії *bmal1* в букальному епітелії впродовж сну під час темної фази. Розділ написано ґрунтовно, добре ілюстрований малюнками, зауважень немає.

В розділі 5 дисертантом детально представлена характеристика та описані особливості зв'язку між станом циркадного ритму і сну та нейропсихіатричними синдромами при ХП з урахуванням моторного підтипу. Встановлено предикторну значущість параметрів якості сну та циркадного ритму щодо інтенсивності нейропсихіатричних проявів. Важливим досягненням даного розділу є побудовані аспірантом регресійні моделі прогнозування впливу стану циркадного ритму і сну на ступінь вираженості чи наявності нейропсихіатричних синдромів при ХП.

В розділі 6, що складається з 3-х підрозділів, автором проаналізовано вплив сон-орієнтованої терапії на клінічну тяжкість та моторні прояви захворювання та зазначено, що додаткове застосування мелатоніну в складі комплексної сон-орієнтованої терапії сприяє не лише оптимізації характеристик сну та циркадної ритміки, але й опосередковано призводить до редукції нейропсихіатричної симптоматики. Дисертант підкреслила важливість застосування гігієни сну для покращення емоційного благополуччя і суб'єктивної оцінки якості життя пацієнтів з ХП.

Результати всіх розділів власних досліджень підкріплені цифровими табличними даними із відповідною статистичною обробкою.

Розділ аналіз та узагальнення результатів дослідження

підготовано на високому рівні, з детальним порівнянням даних між групами. Обговорення результатів у контексті існуючих теорій дозволяє краще зрозуміти значення виявлених закономірностей та їх практичну цінність. Крім того, автор робить обґрунтовані припущення щодо подальших досліджень у цій сфері.

У **висновках**, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані статистично-достовірні закономірності. На підставі отриманих даних сформульовано та імплементовано в клінічну практику науково обґрунтовані практичні рекомендації. Рукопис завершується **додатками** до дисертаційного дослідження.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

В результаті перевірки дисертаційної роботи та публікацій Шкодінної Анастасії Дмитрівни внутрішньою системою Полтавського державного медичного університету, що базується на чинному законодавстві України, виявлено, що останні не містять виявлених текстових та інших запозичень.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота написана українською літературною мовою, але деякі речення мають лексичне перевантаження, що утруднює сприйняття матеріалу. Робота не позбавлена деяких стилістичних та друкарських помилок, але це не впливає на високу оцінку дисертаційної роботи, не зменшує її наукової новизни та практичної значимості. Принципових зауважень до роботи немає.

Разом з тим, у порядку наукової дискусії, бажано одержати відповіді дисертанта на такі запитання:

1. Яке практичне значення має фенотипування хвороби

Паркінсона з урахуванням моторного підтипу та психіатричних синдромів?

2. Чому Ви вимірювали рівень експресії генів саме о 7:00 та 21:00?

3. Чи використовували Ви специфічну медикаментозну корекцію (антидепресанти, анксиолітики та препарати для покращення когнітивних функцій) нейропсихіатричних синдромів та когнітивних порушень у обстежених Вами хворих?

Слід відмітити, що дисертаційна робота Шкодінної Анастасії Дмитрівни «Вплив порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція» виконана на сучасному методологічному рівні, дослідження проведені з використанням релевантних інформативних методик, що дозволило зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Завершеність дисертації в цілому та її відповідність встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Шкодінної Анастасії Дмитрівни за темою «Вплив порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція», є самостійною і завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові обґрунтовані результати щодо розв'язання актуальної наукової задачі, а саме підвищення ефективності комплексної терапії для пацієнтів з різними моторними підтипами хвороби Паркінсона та порушеннями циркадного ритму і сну, що в сукупності є суттєвим як для теоретичної, так і для практичної медицини. За своєю актуальністю, метою і завданнями дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичним значенням дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня

2022 р. № 44, та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 (зі змінами), а її авторка Шкодін Анастасія Дмитрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент

завідувач кафедри неврології,
психіатрії та фізичної реабілітації
Київського медичного університету,
д.мед.н., ст. дослідник

Підпис Копчак 

Олег БАЗИЧ

„ „ 20__ р.



Оксана КОПЧАК