

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, завідувача відділу
судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут
неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина НАМН України»

Міщенко Владислава Миколайовича

на дисертацію Шкодіної Анастасії Дмитрівни «Вплив порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція», подану до разової спеціалізованої вченої ради Полтавського державного медичного університету МОЗ України, створеної відповідно до наказу ректора № 234 від 08.05.2025 на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

1. Актуальність теми.

Хвороба Паркінсона (ХП) залишається однією з найпоширеніших нейродегенеративних патологій у світі, щорічно діагностуючи понад 1 мільйон нових випадків. У контексті зростання тривалості життя проблема немоторних проявів, зокрема порушень сну й циркадного ритму, стає дедалі критичнішою. Порушення сну в пацієнтів із ХП реєструються у понад 60 % випадків і часто передують класичним моторним симптомам, що відкриває перспективи ранньої діагностики та інтервенцій. Незважаючи на значний прогрес у вивченні моторного дефіциту, механістичні аспекти взаємодії циркадних годинників та нейропсихіатричних синдромів залишаються недостатньо дослідженими.

Різні моторні підтипи ХП характеризуються відмінностями у патогенезі: переважання брадикинезії й порушень рівноваги асоціюється з ушкодженнями ланцюга дофамінергічних проєкцій, тоді як тремор-домінантні варіанти мають інші нейрофізіологічні кореляти. Водночас циркадні ритми, регульовані годинниковими генами *bmal1* та *per2*, відіграють ключову роль у підтриманні гомеостазу центральної нервової системи. Комплексне дослідження цих аспектів окремо для різних моторних фенотипів є необхідним для формування цільової терапевтичної стратегії.

У клінічній практиці лікування пацієнтів із ХП переважно зосереджено на корекції моторних симптомів шляхом фармакологічної заміщення дофаміну. Однак немоторні розлади значно знижують якість життя, підвищують ризик падінь і погіршують соціальну адаптацію. Традиційні методи управління сном не враховують індивідуальні хронобіологічні особливості хворих та можуть бути малоефективними або мати побічні ефекти.

Важливим науковим питанням сучасної неврології є встановлення прогностичної ролі сомнологічних і циркадних маркерів у формуванні нейропсихіатричних синдромів: депресії, тривожності, когнітивних порушень. Раннє виявлення факторів ризику може допомогти своєчасно коригувати терапію та запобігати погіршенню стану пацієнтів. Узагальнення цих даних підвищить розуміння мультисистемної природи ХП, сприятиме створенню міждисциплінарних клініко-молекулярних моделей захворювання й дозволить впровадити нові стандарти ранньої діагностики та лікування.

2. 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).

3. Ступінь обґрунтованості наукових досліджень, висновків та рекомендацій.

Дисертаційне дослідження Шкодіної А. Д. вирізняється високим рівнем методологічного опрацювання. Обрана проблематика – дослідження зв'язку між циркадною дисрегуляцією, порушеннями сну та нейропсихіатричними симптомами в різних моторних підтипах ХП – ґрунтується на всебічному огляді сучасних наукових джерел. Постановка мети й завдань чітко відображає проблематику: кожен підпункт завдань логічно витікає з критичного аналізу літератури та спрямований на отримання репрезентативних даних для груп PIGD і non-PIGD.

Обсяг клінічної вибірки достатній для проведення статистично обґрунтованих порівнянь і гарантує внутрішню валідність результатів. У роботі детально описано процедуру формування когорти: чітко окреслено критерії включення й виключення, наведено процес поділу на групи та принципи вибору методів дослідження.

Методологічне забезпечення базується на сучасних клініко-неврологічних шкалах, нейропсихологічних інструментах, сомнологічних тестах і молекулярно-генетичному аналізі експресії годинникових генів (*bmal1*, *per2*).

Надійні статистичні підходи дозволили отримати об'єктивні та достовірні дані щодо предикторів нейропсихіатричних проявів у пацієнтів різних підтипів ХП. На їхній основі запропоновано комплексну сон-орієнтовану терапію, що поєднує гігієну сну та призначення мелатоніну. Ефективність втручання підтверджена статистично. Запропонований підхід продемонстрував значуще зниження рівня вираженості нейропсихіатричних синдромів, покращення якості сну та загальної якості життя, що свідчить про високу практичну цінність і можливість впровадження рекомендацій у клінічну неврологічну практику.

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

Наукові положення, висновки й рекомендації дисертації ґрунтуються на результатах власних досліджень і ретельно обґрунтовані. Використання молекулярно-генетичних методів, інструментів для оцінки циркадних ритмів і сну, а також клінічних

шкал забезпечило об'єктивність і достовірність даних, що підтверджено відповідними статистичними розрахунками. Логічність висновків про вплив порушень циркадного ритму на нейропсихіатричні синдроми підтверджується отриманими доказами.

Дисертантка продемонструвала високий рівень володіння методологією: самостійно провела пошук патентної та наукової інформації, проаналізувавши понад 180 сучасних джерел. Спільно з науковими керівниками вона спроектувала чітку дослідницьку схему та сформулювала мету, завдання й гіпотези роботи. Здобувачка організувала набір пацієнтів і їхній розподіл за моторними підтипами, провела всі етапи клініко-неврологічного, нейропсихологічного й сомнологічного тестування, а також молекулярно-генетичний аналіз експресії циркадних генів. Вона підготувала всі розділи рукопису, сформулювала висновки й практичні рекомендації для неврологів, зробила комплекс сон-орієнтованої терапії та аргументувала її впровадження у клінічну практику. Отримані результати опубліковано у наукових публікаціях, а також представлені на національних і міжнародних конференціях, що свідчить про активну наукову комунікацію щодо отриманих результатів.

5. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що проведене дослідження уточнює дані щодо взаємозв'язку між моторними та немоторними проявами ХП.

По-перше, дослідження уточнює взаємозв'язок моторних і немоторних симптомів хвороби Паркінсона, вперше ідентифікуючи моторно-нейропсихіатричні кластери, які демонструють особливо виражені нейропсихіатричні синдроми у пацієнтів із PIGD-підтипом.

По-друге, уперше встановлено, що моторні підтипи ХП відрізняються за експресією годинникових генів: у non-PIGD-групі рівень *bmal1* під час темної фази не змінюється, тоді як у PIGD-підтипі спостерігається його суттєве підвищення, що свідчить про глибшу циркадну дисрегуляцію на молекулярному рівні в цій групі.

По-третє, доведено прогностичну значущість суб'єктивних показників циркад-

ної регуляції та якості сну для розвитку нейропсихіатричних синдромів. Уперше визначено конкретні сомнологічні маркери, які передбачають вираженість та наявність нейропсихіатричних порушень у хворих на ХП.

Нарешті, вперше продемонстровано клінічну ефективність включення мелатоніну до складу сон-орієнтованої терапії для пацієнтів з ХП. Завдяки поліпшенню параметрів сну спостерігається достовірне зниження вираженості нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів із ХП.

6. Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.

Дисертантка всебічно й вчасно оприлюднила основні наукові результати своєї роботи. Загалом під її авторством вийшло 16 публікацій: 3 статті в фахових виданнях, включених до Переліку МОН України; 5 статей у журналах, індексованих у Scopus (з них 2 — у виданнях I квартилю, 1 — у II квартилі та 2 — у IV квартилі); 5 тез у збірниках науково-практичних конференцій; а також 2 свідоцтва про авторське право на твір і 1 документ про нововведення. Таким чином, всі ключові положення дисертації Шкодіної А. Д. отримали гідне висвітлення в провідних наукових виданнях та на професійних форумах. Такий рівень і своєчасність публікацій забезпечують доступність результатів для подальших наукових досліджень і їхнє практичне впровадження.

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

Удосконалено розуміння мультисистемного механізму хвороби Паркінсона, показавши взаємозв'язок між моторними підтипами, порушеннями циркадного ритму і сну та нейропсихіатричними синдромами. Вперше сформульовано концепцію моторно-нейропсихіатричних кластерів у ХП, що відкриває нові напрями для фундаментальних досліджень, а також визначено прогностичну роль показників стану системи циркадного ритму і сну при ХП відносно вираженості нейропсихіатричних синдромів. Створено детальні практичні рекомендації для лікарів щодо індивідуалізації оцінки клінічного перебігу ХП.

Розроблено та успішно апробовано програму сон-орієнтованої терапії (гігієна сну і мелатонін), який довів свою ефективність у зниженні депресивних та тривожних

симптомів і покращенні якості життя. Розроблено рекомендації із проведення сонорієнтованої терапії таким пацієнтам, які вже впроваджено в неврологічні та реабілітаційні відділення 13 лікувально-профілактичних закладів Полтавської області.

8. Повнота та якість викладення матеріалів дисертації.

Рукопис виконано українською мовою та займає 221 сторінку машинописного тексту. Він містить 30 таблиць і 52 ілюстрації, що наочно відображають результати проведених досліджень та їх аналізу. Основна частина дисертації охоплює 151 сторінку і має традиційну структуру: вступ, огляд літератури, опис матеріалів і застосованих методик, чотири розділи з авторськими результатами, розділ обговорення та узагальнення результатів, а також висновки з практичними рекомендаціями для лікарів. Бібліографічний список налічує 181 джерело і оформлено відповідно до вимог ДСТУ з єдиною системою нумерації, коректними вихідними даними та уніфікованим стилем цитування. Повнота викладених матеріалів забезпечена детальними описами методик, кількісним аналізом результатів і достатньою кількістю таблиць та рисунків для візуалізації даних. Логічна та чітка структура рукопису відображає послідовність виконання наукових завдань, що гарантує цілісність викладу й сприяє кращому сприйняттю змісту.

9. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Структура дисертаційної роботи відповідає вимогам щодо оформлення наукових робіт на здобуття ступеня доктора філософії згідно наказу МОН України від 12.01.2017 № 40, зі змінами, внесеними згідно наказу МОН України від 31.05.2019 № 759.

Дисертаційна робота починається з **анотації** українською та англійською мовами, в якій стисло висвітлені основні наукові досягнення. Анотація дисертації побудована чітко та структуровано. Вона починається із короткого обґрунтування актуальності теми – зв'язку циркадних порушень та нейропсихіатричних синдромів при хворобі Паркінсона – і одразу формулює мету дослідження. Далі стисло наведено основні завдання, описані методи: клініко-неврологічні шкали, психодіагностичні опитувальники, сомнологічні тести та молекулярно-генетичний аналіз експресії годин-

никових генів. У центрі анотації – ключові результати. Завершується анотація висновком про практичну цінність розроблених рекомендацій і коротким переліком ключових слів.

Вступ дисертації Шкодіню А. Д. побудований за класичною структурою, яка забезпечує логічний і цілісний перехід від загального до конкретного. Спочатку обґрунтовано актуальність теми на фоні епідеміології та особливостей ХП, із акцентом на значущості немоторних проявів (порушення сну, циркадна дисрегуляція, нейропсихіатричні синдроми). У розділі мети та завдань чітко сформульовано головну мету дослідження та перелік конкретних завдань, спрямованих на ідентифікацію фенотипів PIGD і не-PIGD, оцінку циркадної експресії генів, аналіз сомнологічних маркерів і перевірку ефективності сон-орієнтованої терапії. Вступ також містить стислий виклад наукової новизни й практичного значення, опис апробації результатів на міжнародних і всеукраїнських конференціях, а також власний внесок здобувачки. Завершується вступ характеристикою дисертації та додатків.

Розділ 1 дисертації присвячений ґрунтовному теоретичному узагальненню ключових аспектів немоторних проявів ХП та механізмів циркадної регуляції, що визначають їхню інтенсивність. Він складається з чотирьох послідовних підрозділів, які логічно впливають один із одного. Спочатку авторка окреслює класифікацію моторних підтипів ХП, деталізуючи їхні патофізіологічні особливості і ступінь вираженості моторних розладів. Далі подано огляд нейропсихіатричних синдромів при ХП, зокрема когнітивних дисфункцій, алексимії, депресивних і тривожних станів, із посиланням на провідні роботи у цій галузі. У третьому підрозділі розглянуто молекулярно-генетичні основи циркадного годинника, зокрема функціонування генів *bmal1* та *per2*, та їхній вплив на підтримання емоційного й когнітивного гомеостазу. Завершується розділ аналізом сомнологічних порушень у хворих на ХП.

З погляду якості викладу, матеріал викладено академічною українською мовою, насиченою науковими термінами й посиланнями на сучасні джерела, що підвищує довіру до поданої інформації та створює відчуття глибини дослідження. Логічна послідовність підрозділів дозволяє читачеві поступово зануритися в проблематику: від загальних положень до молекулярних і клінічних аспектів. Водночас деякі абзаци

містять довгі складнопідрядні речення, що може знижувати швидкість сприйняття тексту й викликати необхідність повторного прочитання. Загалом розділ 1 ефективно виконує свою функцію як теоретичної основи дисертації, створюючи міцний фундамент для подальшого аналізу та формування прикладних рекомендацій.

Розділ 2 детально висвітлює організацію та методологію всіх етапів дослідження, спрямованого на виявлення взаємозв'язку циркадних порушень і сну з нейропсихіатричними синдромами в різних моторних підтипах хвороби Паркінсона. До основної вибірки увійшли 64 пацієнти з діагнозом ХП (38 – RIGD-підтип, 26 – не-RIGD) та 30 осіб контрольної групи, зіставлених за віком і статтю. Надано чіткі критерії включення та виключення, а також наведено розрахунок потужності дослідження й обґрунтування достатності вибірки.

На другому візиті із 64 хворих було відібрано 34 із поганою якістю сну (PSQI > 5) і рандомізовано по 17 осіб у дві групи: інтервенційну (комплексна сон-орієнтована терапія – гігієна сну та мелатонін) та контрольну (тільки гігієна сну). Обидві групи повторно обстежено через 30 днів.

Для оцінки моторних симптомів використано Уніфіковану шкалу оцінки хвороби Паркінсона, а стадію захворювання визначено за класифікацією Хен-Яра. Когнітивні функції досліджували за Монреальською шкалою оцінки когнітивних здібностей, а рівень депресії – за опитувальником депресії Бека. Для аналізу тривожних проявів застосовано опитувальник Спілбергера-Ханіна, а схильність до алекситимії – за Торонто шкалою алекситимії з двадцятьма пунктами. Сомнологічні характеристики вивчали через Пітсбургський індекс якості сну, шкалу денної сонливості Епворта та Мюнхенський хронотиповий опитувальник.

Молекулярно-генетичний компонент реалізовано за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції для вимірювання рівнів експресії ключових циркадних генів *bmal1* та *per2* у клітинах букального епітелію, взятому у пацієнтів перед нічним сном і після пробудження. Такий багатоаспектний підхід забезпечив інтегровану оцінку взаємозв'язку клінічних, психологічних, сомнологічних та біомолекулярних показників.

Методична частина розділу 2 поєднує чітко описані клініко-психологічні, сомнологічні та молекулярно-генетичні процедури із репрезентативними статистичними підходами, що забезпечує високу достовірність і відтворюваність отриманих результатів.

Розділи 3-6 логічно побудовані та взаємопов'язані: починаючи з опису фенотипових відмінностей і якості життя, через детальний аналіз циркадних механізмів і прогностичних маркерів до практичної апробації хронобіологічного втручання. Використання комплексних методів – від кластерного та кореляційного аналізів до молекулярно-генетичних вимірювань і регресійного моделювання – забезпечило високу достовірність результатів та заклало міцний фундамент для практичного впровадження сон-орієнтованої терапії.

У розділі 3 здійснено порівняльний аналіз клінічних, нейропсихологічних і суб'єктивних показників якості життя у пацієнтів із різними моторними підтипами ХП та у контрольній групі. Хоча інтенсивність моторних симптомів за UPDRS була подібною в PIGD- і non-PIGD-підтипах, пацієнти з PIGD підтипом мали статистично вищі стадії за Hoehn–Yahr через домінування порушень постуральної стабільності. Обидві групи хворих продемонстрували значно вищі рівні тривожності, депресії, когнітивних порушень та алекситимії порівняно з контрольною групою, проте PIGD-підтип супроводжувався більш вираженими проявами депресивного й тривожного синдромів. За допомогою кластерного аналізу було виявлено чотири характерні моторно-нейропсихіатричні фенотипи, що підтверджує тісний зв'язок між моторними порушеннями та психологічним станом, а також вказує на вищу частоту нейропсихіатричних проявів у пацієнтів із PIGD підтипом. Кореляційний аналіз засвідчив, що ступінь депресії й тривожності є вагомими факторами, що негативно впливають на якість життя незалежно від моторного підтипу.

У розділі 4 проведено всебічний аналіз хронотипових та сомнологічних особливостей осіб із ХП. Пацієнти демонстрували більш пізній час початку сну та зменшену загальну тривалість нічного відпочинку, що пояснюється підвищеною латентністю засинання. Середній час початку сну у хворих також був зміщений уперед порівняно з контролем, при цьому пацієнти з PIGD-підтипом мали пізніші хронотипи. Більше

того, у RIGD-групі виявлено затримку моменту вставання з ліжка після пробудження, яка не корелювала з використанням будильника, але ймовірно пов'язана з ранковою брадикінезією. Молекулярний аналіз кількісної полімеразної ланцюгової реакції показав, що експресія гену *per2* у букальному епітелії не змінюється в залежності від темної фази або моторного підтипу. Натомість у RIGD-підтипі спостерігалось нетипове наростання рівня експресії *bmal1* протягом сну, що вказує на інверсію добового патерну цього годинникового гена.

Розділ 5 присвячений побудові регресійних моделей і вивченню прогностичної ролі хронобіологічних і сомнологічних параметрів стосовно нейропсихіатричних синдромів. За допомогою мультиваріантного регресійного аналізу виявлено, що погана якість сну збільшує ймовірність розвитку більш вираженого депресивного синдрому, а також ситуаційної й особистісної тривожності. Середина сну асоціювалася з інтенсивністю депресії та тривожності, а рівень денної світлової експозиції впливав передусім на показники ситуаційної тривожності. Надмірна денна сонливість суттєво підвищувала ризик когнітивних порушень. Особливо чітко роль моторного підтипу проявилася у збільшенні ймовірності вираженої ситуаційної тривожності в RIGD-групі.

У розділі 6 оцінено клінічну ефективність сон-орієнтованої терапії, що складається з гігієни сну та призначення мелатоніну, у хворих із поганою якістю сну при ХП. Дані показали, що сама гігієна сну без медикаментозного втручання не впливає на тяжкість моторних симптомів і загальний клінічний статус хвороби, але сприяє збільшенню ефективної тривалості сну при зменшенні часу перебування в ліжку, зміщенні початку і середини сну в бік більш раннього хронотипу, що відповідає фізіологічним змінам у літньому віці, а також покращенню емоційного стану й самооцінки якості життя. Додаткове введення мелатоніну знижувало латентність засинання та покращувало суб'єктивне сприйняття затримки сну, що зменшувало частоту виявлення порушень сну та призводило до достовірного зниження вираженості депресивних і тривожних проявів.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» побудовано структу-

ровано й зрозуміло, з вичерпним науковим супроводом. Дані кожної групи показників розглянуті як окремо, так і в комплексі, що дає змогу застосувати багаторівневу інтерпретацію результатів. Авторка вміло інтегрувала результати різних етапів роботи, виокремивши основні зв'язки між моторним підтипом, якістю сну та нейропсихіатричними проявами, що стало базою для обґрунтованих висновків і практичних порад.

Висновки викладені коротко, але всебічно, безпосередньо відповідаючи меті та завданням дисертації; кожне сформульоване положення підтверджене статистичною обробкою, що свідчить про високу внутрішню валідність дослідження.

Практичні рекомендації подано чітко й поетапно. Вони доцільні для застосування в освітній роботі кафедр та в лікувально-профілактичних закладах. Загалом зміст дисертації повністю розкриває сутність дослідження, його основні результати та науковий напрям.

10. Дотримання принципів академічної доброчесності.

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті текстових документів - дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Публікації та дисертаційна робота Шкодінної Анастасії Дмитрівни на тему «Вплив порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція» не містить виявлених текстових та інших запозичень.

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

Дисертаційна робота Шкодінної Анастасії Дмитрівни є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає, проте прошу автора надати деякі роз'яснення:

1. Чому Ви обрали саме таку класифікацію поділу на моторні підтипи як оцінка переважання постуральної нестабільності та розладів ходи, а не, наприклад, поділ на тремор-домінуючу та акінетико-ригідну форми?

2. Чому для покращення якості сну у ваших пацієнтів обрано саме мелатонін?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Шкодінної Анастасії Дмитрівни на тему «Вплив порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є завершеною науковою працею в якій отримані сучасні науково обґрунтовані результати спрямовані вирішувати важливі наукові задачі медицини в сучасній неврології.

По сукупності нових отриманих результатів, актуальності, теоретичної і практичної значущості дисертаційна робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. з останньою редакцією від 12.07.2019р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» щодо дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а дисертантка – Шкодінна Анастасія Дмитрівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі Анастасії Дмитрівни знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:

завідувач відділу судинної патології
головного мозку та реабілітації
ДУ «Інститут неврології, психіатрії
та наркології імені П. В. Волошина
НАМН України», доктор медичних наук



Владислав МІЩЕНКО