

РЕЦЕНЗІЯ

Офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента закладу вищої освіти кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Полтавського державного медичного університету Кидоня Павла Володимировича на дисертаційну роботу Шкодінної 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 підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 07 травня 2025 року, протокол №8, на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

Актуальність обраної теми дисертації.

Хвороба Паркінсона (ХП) є однією з найпоширеніших нейродегенеративних патологій, що має значний вплив на якість життя пацієнтів. Дисертаційне дослідження присвячене актуальній проблемі вивчення немоторних проявів ХП, зокрема порушень циркадного ритму та сну, які є важливими предикторами тяжкості перебігу захворювання. Враховуючи, що порушення сну можуть передувати моторним симптомам і погіршувати когнітивне та емоційне функціонування, дослідження зв'язку між циркадною регуляцією, хронотипом і нейропсихіатричними синдромами є надзвичайно важливим.

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 здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням автора. За допомогою наукових

керівників визначено напрямок наукової роботи, сформульовані мета і завдання дослідження, методичні підходи, основні висновки, рекомендації. Автором самостійно проведено формулювання концепції, клінічну оцінку стану пацієнтів, нейропсихологічне тестування та забір матеріалу для молекулярно-генетичного дослідження, обробку статистичних даних і підготовку наукових публікацій. Дисертанткою розроблено методичні підходи до оцінки циркадного ритму та його взаємозв'язку з нейропсихіатричними синдромами у пацієнтів з різними підтипами ХП, що свідчить про високий рівень її наукової самостійності.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. Клінічні дослідження проведені на достатній кількості пацієнтів, що обґрунтовано розрахунком мінімального обсягу вибірки та потужності дослідження. Для виконання наукового завдання було обрано дизайн змішаного клінічного дослідження, що складалося з 2-х етапів: 1-й етап – скринінг пацієнтів та крос-секційне дослідження особливостей нейропсихіатричних синдромів та розладів сну і циркадного ритму у пацієнтів з ХП, 2-й етап – моноцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження в паралельних групах щодо оцінки ефективності комплексного підходу сон-орієнтованої терапії.

Дисертаційна робота базується на комплексному аналізі пацієнтів з ХП, що дало змогу отримати клінічно значущі результати. Автор використала широкий спектр сучасних методів – від клінічного інтерв'ювання та шкальних оцінок до молекулярно-генетичних досліджень, що дозволило досягти поставленої мети дослідження.

Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження. Робота присвячена вивченню оптимізації лікування пацієнтів з ХП шляхом проведення корекції немоторних проявів із застосуванням сон-орієнтованої терапії на підставі оцінки клінічного перебігу і визначення прогностичної ролі порушень циркадного ритму і сну та моторного підтипу на вираженість нейропсихіатричних синдромів. Проведене дослідження уточнює дані щодо взаємозв'язку між моторними та немоторними проявами ХП, зокрема вперше виявлено моторно-нейропсихіатричні кластери ХП, які демонструють більш виражену тяжкість нейропсихіатричних синдромів при PIGD підтипі. Уперше виявлено, що різні моторні підтипи ХП мають відмінності в експресії генів молекулярного годинника, а саме відсутність зниження рівня експресії *bmal1* впродовж темної фази при не-PIGD підтипі та її наростання експресії при PIGD підтипі, що відображає більш виражену циркадну дисрегуляцію на молекулярно-генетичному рівні. Показано, що показники суб'єктивної оцінки стану циркадного ритму і сну мають прогностичну роль щодо нейропсихіатричних синдромів. Уперше було визначено чіткі сомнологічні предиктори тяжкості та наявності нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП.

Уперше продемонстровано ефективність застосування мелатоніну в

складі сон-орієнтованої терапії для зниження вираженості нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП за рахунок покращення якості сну.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації. Матеріали з теми дисертації 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 у збірниках науково-практичних конференцій, а також отримано 2 свідоцтва про авторське право на твір та 1 нововведення.

Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання. В роботі обґрунтований новий підхід фенотипування ХП з урахуванням нейропсихіатричних синдромів. Досліджена необхідність аналізу хронобіологічних та сомнологічних синдромів для прогностичної оцінки перебігу нейропсихіатричних порушень при ХП, що демонструє доцільність використання порушення циркадного ритму і сну в якості терапевтичної мішені. Запропоновано схему сон-орієнтованої терапії, що дозволяє знизити вираженість нейропсихіатричних синдромів у пацієнтів з ХП.

На підставі отриманих результатів розроблено практичні рекомендації для лікарів щодо удосконалення менеджменту ХП з урахуванням моторного підтипу та порушень сну і циркадного ритму. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальний процес неврологічного та реабілітаційного відділень КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного відділення та відділення реабілітації КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного відділення КП «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», неврологічного відділення та Центру реабілітаційної медицини КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики» та в освітній процес кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету у вигляді 13 актів впровадження.

Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення. Дисертаційна робота традиційно структурована, 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. Робота проілюстрована 30 таблицями та 52 рисунками.

Для ознайомлення зі змістом та результатами дисертації подається **анотація**, яка знайомить із ключовими розділами та етапами дослідження.

У вступі обґрунтована актуальність теми, усі розділи вступу

викладені аргументовано та повно.

Перший розділ присвячений огляду літератури. Використані джерела літератури є достатньо сучасними. Зміст відповідає тематиці дослідження. 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 продемонстровано недостатність даних щодо направленості зв'язку між порушеннями сну і циркадного ритму та нейропсихіатричними синдромами ХП, а також розкрито ключові невивчені аспекти терапії цих проявів.

У **другому розділі** подано дані щодо дизайну дослідження, критеріїв відбору пацієнтів та обґрунтування розміру досліджуваної вибірки, охарактеризовано методи оцінки стану когнітивної та афективної сфер, хронотипу, добового функціонування, якості життя, молекулярно-генетичні дослідження та методи математико-статистичного аналізу.

Розділи 3-6 послідовно і детально викладають результати клінічних та лабораторних досліджень, хоча текст дещо перенасичений статистичними показниками. Представлені диференційовані відмінності нейропсихіатричних проявів, якості життя, хронотипових особливостей, денної сонливості та якості сну при різних моторних підтипах ХП. Здійснено кластеризацію пацієнтів за моторно-нейропсихіатричними фенотипами, що демонструє тісну кореляцію між вираженістю нейропсихіатричних синдромів та моторними підтипами захворювання. Розглянуто особливості експресії генів молекулярного годинника протягом темної фази при різних моторних підтипах, що вказує на потенційно вищу тяжкість підтипу з переважанням постуральної нестабільності та порушень ходи. Варто відзначити відсутність об'єктивних вимірювань показників сну і циркадного ритму (полісомнографія, актиграфія тощо). Проаналізовано взаємозв'язок хронобіологічних показників та моторного підтипу з депресивним і тривожним синдромами, а також когнітивними порушеннями, проте не висвітлено їх прогностичну роль щодо рівня алекситимії. Представлено оцінку ефективності сон-орієнтованої терапії для корекції порушень сну та циркадного ритму, однак не проведено порівняння з когнітивно-поведінковою терапією інсомнії як золотим стандартом лікування. Результати підкріплені цифровими табличними даними із відповідною статистичною обробкою.

Розділ **аналіз та узагальнення результатів дослідження** містить компаративний аналіз отриманих результатів з даними інших науковців та концептуальне узагальнення у формі схем.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з мети та завдань дослідження. Підкреслюється, що пацієнти з моторним підтипом із переважанням постуральної нестабільності та порушеннями ходи демонструють більш виражені тривожні та депресивні синдроми, ніжчу якість життя та значніші порушення циркадного ритму і сну. Визначено

предикторну роль показників якості сну та циркадного ритму щодо тяжкості нейропсихіатричних симптомів. Продemonстровано, що застосування мелатоніну в комплексній сон-орієнтованій терапії покращує не лише показники сну і циркадного ритму, але й опосередковано впливає на вираженість нейропсихіатричних симптомів. На основі отриманих результатів розроблено клінічні рекомендації для використання в практичній медицині.

Відсутність (наявність) порушень 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 Шкодіної Анастасії Дмитрівни за темою «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

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Принципових зауважень щодо змісту дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає. Наявні нечисельні орфографічні помилки, на які вказано дисертанту, зокрема слід уникати надмірного використання скорочень, особливо якщо вони не є загальновживаними у медичній літературі, а також рекомендовано переглянути форматування деяких таблиць і рисунків.

Під час рецензування виникли певні запитання до дисертанта:

1. Який відсоток пацієнтів 1 та 2 групи з когнітивними порушеннями мали когнітивні порушення рівня деменції. Чи можете Ви перерахувати фактори ризику розвитку деменції серед пацієнтів з хворобою Паркінсона?

2. Ви вказали, що сон-орієнтована терапія мала ефект на когнітивно-афективні прояви депресивного синдрому та не мала ефект на загальні когнітивні порушення. Яким чином Ви проводили диференціацію між когнітивними порушеннями в межах депресивного синдрому та іншими когнітивними порушеннями.

Дисертація відповідає вимогам до даної категорії робіт. Зауваження та побажання, які виникли в процесі ознайомлення з роботою не відміняють її наукову та практичну цінність.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Шкодіної Анастасії Дмитрівни за темою «Вплив

порушень циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах хвороби Паркінсона на прояви нейропсихіатричних синдромів та їх корекція», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Дельви Михайла Юрійовича та доктора медичних наук, доцента Таряник Катерини Анатоліївни, є завершеним науковим дослідженням, яке чітко вирішує поставлені при дослідженні задачі, а саме: визначено характерні нейропсихіатричні особливості при різних моторних підтипах ХП та ідентифіковано потенційні моторнонейропсихіатричні фенотипи, з'ясовано особливості суб'єктивних показників та біологічних маркерів стану системи циркадного ритму і сну при різних моторних підтипах ХП, проведено комплексний аналіз зв'язку між порушеннями циркадного ритму і сну та нейропсихіатричними синдромами при ХП з урахуванням моторного підтипу, визначено вплив комплексної сон-орієнтованої терапії на клініко-неврологічні, хронобіологічні, сомнологічні та нейропсихіатричні характеристики пацієнтів з ХП. Якість підготовки роботи свідчить про достатнє опанування компетентностями, необхідними для здійснення дослідницької діяльності.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю і практичним значенням, повнотою викладу в наукових працях дисертаційна робота Шкодінної Анастасії Дмитрівни відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» №44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою КМУ №341 від 21 березня 2022 р.), а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222-«Медицина».

Рецензент

доцент закладу вищої освіти

кафедри психіатрії, наркології та

медичної психології ПДМУ,

к.мед.н.



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ

Начальник відділу кадрів

З.Бойко

Павло КИДОНЬ