

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора ГУДИМИ Арсена Арсеновича, завідувача кафедри екстреної та симуляційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на дисертаційну роботу Кметь Ольги Гнатівни «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації», подану у спеціалізовану вчену раду Д 76.600.02 Буковинського державного медичного інституту з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія»

### **1. Актуальність теми дисертаційного дослідження**

Розвиток нейродегенеративних процесів є актуальною проблемою сьогодення. На тлі старіння популяції людей, особливо у розвинених країнах світу, суттєво зростає частка пацієнтів з хворобами Альцгеймера, Паркінсона та іншими нейродегенеративними захворюваннями. Щорічно у світі реєструють 7,7 млн таких осіб. Останні вимагають особливої опіки і на тлі відсутності адекватних методів профілактики і терапії є серйозним медичним і соціальним тягарем для суспільства. Тому будь-які дослідження, спрямовані на поглиблення розуміння патогенезу нейродегенеративних захворювань та вдосконалення методів їх профілактики та корекції є актуальними і своєчасними.

У дисертаційній роботі Кметь О. Г. на стандартних моделях нейродегенерації з використанням скопаламіну та викликаних цукровим діабетом II типу досліджено роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем у розвитку нейродегенеративних процесів у крові головного мозку та гіпокампі – основних структурах, які відповідають за когнітивні функції.

Відомо, що порушення в системі ГАМК є одним із провідних патологічних ланцюгів нейрональних розладів, що включають нейродегенеративні процеси. У свою чергу ренін-ангіотензинова система бере участь у посиленні окисного

стресу головного мозку, апоптозу, нейрозапалення, що є передумовою нейродеструкції.

У зв'язку з цим, автор досліджує нейропротективні властивості нового модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетама та блокатора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу у корекції нейродегенеративних процесів, викликаних скопаламіном та цукровим діабетом II типу, що з одного боку розкриває нові механізми розвитку нейродегенерації, а з іншого – нові напрямки корекції.

Все вищесказане обумовлює актуальність і своєчасність даного дисертаційного дослідження.

## **2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи НДЛІ закладу вищої освіти Буковинський державний медичний університет за темою «Нові технології діагностики та патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрона за умов розвитку системного і ниркового класичного та дизрегуляційного патологічних процесів» (державний реєстраційний № 0120U102805). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

## **3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Кметь О.Г. виконана на сучасному рівні і ґрунтується на експериментальному дослідженні, в якому використано 350 статевозрілих нелінійних білих щурів-самців масою 180-200 г. Формування експериментальних груп, підбір методик є сучасним, відповідає поставленій меті та завданням дослідження і повністю дозволяють їх реалізувати.

У дослідну групу 1 увійшли щури, яким моделювали нейродегенерацію шляхом внутрішньочеревинного введення скополаміну гідрохлориду. У дослідній групі 2 моделювали нейродегенерацію шляхом відтворення експериментального цукрового діабету 2 типу. У дослідній групі 3 щурам після моделювання нейродегенерації, викликаного скопаламіну гідрохлоридом та цукровим діабетом 2 типу з метою корекції вводили карбацетам. У дослідній групі 4 щурам після

моделювання нейродегенерацій з метою корекції використовували еналаприл. Контрольну групу склали інтактні щури, яким внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин.

Важливо відмітити, що дисертантка верифікує розвиток нейродегенеративних порушень шляхом функціонального, біохімічного та гістологічного дослідження тканин мозку. Так само комплексній верифікації підлягав результат моделювання стрептозотоцинового цукрового діабету 2 типу.

З метою корекції застосовували карбацетам у дозі 5,0 мг/кг маси тіла, за якої відмічають антигіпоксичну та антиішемічну дію. Еналаприл вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1,0 мг/кг маси тварини.

Експериментальні дослідження проведено відповідно до вимог біоетики та морально-етичних норм, що засвідчено висновком комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 16.03.2023 р.).

Спектр досліджень включав визначення функціонального стану центральної нервової системи, зокрема – довготривалої пам'яті на основі умовної реакції пасивного уникання, поведінкових реакцій за допомогою тесту «Відкритого поля». За допомогою біохімічних методів в екстракті гомогенату кори головного мозку та гіпокампу визначали вміст реагентів до тіобарбітурової кислоти, продуктів окиснювальної модифікації білків при довжині хвилі 370 і 430 нм, вміст відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазну, глутатіонредуктазну, каталазну та супероксиддисмутазну активність, а також глюкозо-6-фосфатдегідрогеназну, сукцинатдегідрогеназну та  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназну активність. Крім цього, визначали концентрацію протеїну, метаболітів монооксиду азоту (нітритів), активність NO-синтази та маркери тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу

В мітохондріальній фракції реєстрували набухання мітохондрій, стан пероксидного окиснення ліпідів, карбонілювання мітохондріальних протеїнів, стан системи антиоксидантного захисту за активністю ензимів СОД та каталази. Для оцінки енергозабезпечення мітохондрій визначали активність ензимів  $\alpha$ -

кетоглутататдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази.

Розвиток дегенеративних порушень головного мозку та їх змін під впливом корекції було доведено гістологічним дослідженням структур головного мозку.

Таким чином, вибрані методики дозволяють у повному обсязі вирішити мету і завдання дослідження та сформулювати висновки, які логічно відображають встановлені дисертанткою закономірності.

Отримані результати статистично оброблені із використанням сучасного програмного забезпечення і відповідають об'єму та характеру проведеного дослідження.

Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та інструментах.

#### **4. Новизна дослідження та отриманих результатів**

Дисертанткою вперше з використанням моделей нейродегенерації, викликаних скопаламіном та цукровим діабетом II типу встановлено зміни функціонального стану центральної нервової системи, біохімічні порушення та морфологічні зміни в корі головного мозку та гіпокампі. На основі застосування модулятора модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму та блокатора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу встановлена роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової системи у розвитку патологічного процесу та досліджена їх ефективність у корекції нейродегенеративних процесів.

Вперше показано, що спільними механізмами розвитку нейродегенерації за умов використаних моделей є активація в корі головного мозку та гіпокампі процесів пероксидації ліпідів та протеїнів, зниження показників ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту, зменшення активності ензимів циклу Кребса:  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази і сукцинатдегідрогенази

Вперше досліджено особливості порушень системи оксиду азоту та показників фібринолітичної та протеолітичної активності тканин кори головного мозку та гіпокампа за умов модельованої патології.

Вперше виявлені біохімічні порушення були підтверджені на основі морфологічних змін у корі головного мозку і гіпокампі.

Вперше доведено захисну дію модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму та еналаприлу на розвиток процесів нейродегенерації з підсиленням мнестичних процесів, поведінкових реакцій, активації процесів антиоксидантного захисту і енергозабезпечення в ЦНС, покращення стану систем оксиду азоту та протеолізу-фібринолізу, а також – зниження інтенсивності деструкції кори головного мозку та гіпокампа щурів.

На основі отриманих результатів дисертанткою вперше запропоновано новий спосіб корекції дегенеративних порушень центральної нервової системи і їх наслідків з використанням модулятора ГАМК-ергічних рецепторів карбацетаму та блокатора ангіотензинперетворювального фермента еналаприлу.

## **5. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів**

Отримані дисертанткою результати суттєво доповнюють існуючі уявлення про механізми функціональних і біохімічних порушень та морфологічних змін у корі головного мозку та гіпокампі після моделювання нейродегенеративних процесів, викликаних уведенням скопаламіну та відтворенням цукрового діабету 2 типу. Зокрема підтверджено роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем у патогенезі дегенеративного ураження мозку.

Отримані дисертанткою результати доводять ефективність карбацетаму та еналаприлу у зниженні функціональних, біохімічних та морфологічних проявів дегенеративних порушень центральної нервової системи, що є теоретичним підґрунтям для їх впровадження у клініку.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес кафедр: патологічної фізіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, біохімії та фармакології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» м. Ужгород, фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м.

Львів, фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава.

### **6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 56 наукових робіт: 22 статті, в тому числі 10 – у виданнях включених до наукометричної бази Scopus та 5 – Web of Science, 7 – у наукових фахових виданнях України; 34 – публікації в матеріалах і тезах доповідей з'їздів, конгресів, науково-практичних конференцій. Результати роботи відображені в PubMed, апробовані й неодноразово доповідались на наукових форумах різного рівня. В опублікованих працях викладені всі основні положення дисертаційного дослідження.

### **7. Оцінка структури дисертації**

Оформлення дисертації за структурою відповідає вимогам, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертація Кметь О.Г. викладена державною мовою на 391 сторінці і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури (всього 596 найменувань, з них 96 кирилицею та 500 латиницею), додатків. Робота проілюстрована 35 таблицями та 96 рисунками.

Анотації оформлено згідно з вимогами, вони містять стислу інформацію про основні результати проведеного дослідження.

У вступі дисертант коротко характеризує стан проблеми, доводить її актуальність, формулює невивчені питання, формулює робочу гіпотезу, мету, завдання, зазначає об'єкт та предмет дослідження. Вступ містить всі необхідні структурні елементи.

В розділі 1 (Огляд літератури) автор ґрунтовно на основі сучасних даних висвітлює етіологію та патогенез нейродегенеративних захворювань, акцентує увагу на сучасних стратегіях патогенетичної фармакотерапії. Наприкінці розділу

автор формулює основні невивчені питання, що лягли в основу дисертаційної роботи.

В розділі 2 (Матеріали і методи дослідження) наведено детальний опис експериментальних груп, послідовності виконаних досліджень, науково обґрунтовано та підтверджено валідність кожної із використаних моделей нейродегенерації та вибір препаратів для дослідження і їх дози. Автор досить детально описує методики досліджень, наводить підхід до статистичного аналізу.

Розділ 3 присвячено результатам вивчення впливу карбацетаму та еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи за умов скополамін-індукованої нейродегенерації та нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу.

У розділі 4 висвітлено дані щодо морфологічного стану кори головного мозку та гіпокампа щурів після введення модулятора ГАМК-рецепторів та інгібітора ренін-ангіотензинової системи за умов розвитку експериментальних нейродегенерацій.

Розділи 5 та 6 містять дані про стан прооксидантно-антиоксидантної системи та системи оксиду азоту при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації та корекції відповідно карбацетамом та еналаприлом.

Розділи 7 та 8 висвітлюють результати стану прооксидантно-антиоксидантної системи та системи оксиду азоту при моделюванні нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу, та корекції відповідно карбацетамом та еналаприлом.

Усі розділи власних досліджень ілюстровані таблицями та діаграмами із наведеними результатами їх статистичної обробки. Розділи легко читати, таблиці і діаграми є доступними для розуміння та інформативними.

Розділи завершуються резюме із ключовими результатами та елементами обговорення, а також посиланнями на власні публікації, в яких вони висвітлені. Слід відмітити, що результати, які наведені в усіх розділах, знайшли своє відображення у статтях або тезах.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» автор спершу коротко характеризує отримані результати, далі дає їм інтерпретацію, порівнює з результатами інших авторів, робить припущення та висновки. На основі отриманих нових даних автор розкриває ключові механізми розвитку нейродегенерації та доводить ефективність розробленої патогенетично обґрунтованої терапії досліджуваної патології з використанням карбацетаму і еналаприлу. Заслуговує на увагу розроблена дисертантом схема основних патогенетичних ланок нейродегенеративних процесів за умов підвищених антихолінергічних впливів і цукрового діабету 2 типу та мішені корекції модуляторів ГАМК- та ренін-ангіотензинової систем.

Одинадцять висновків повністю відповідають поставленим завданням дослідження, в яких спершу формулюється встановлена закономірність чи факт, який дисертантка підтверджує ключовими статистично вірогідними результатами.

Результати досліджень, які наведені у публікаціях, відповідають тим, які висвітлені у дисертації.

Список використаних джерел оформлено за порядком посилань у тексті. Кількість використаних першоджерел свідчить про поглиблений аналіз літературних даних.

#### **8. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.**

Ознак порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою відповідного програмного забезпечення засвідчила оригінальність текстових даних, поданих у роботі. Це дозволяє стверджувати про відсутність академічного плагіату, фальсифікації та інших порушень академічної доброчесності.

Усі ідеї та положення, викладені Кметь О.Г. у дисертаційній роботі, належать автору.

#### **9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.**



Дисертаційна робота Кметь О.Г. за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак дисертантці варто було б звернути увагу на наступне:

1. Огляд літератури переобтяжений даними щодо патогенезу нейродегенеративних захворювань та методів лікування і займає понад 26 % від загального об'єму дисертації. Варто було б більше акцентувати увагу на відомостях про роль ренін-ангіотензинової та ГАМК-ергічної систем у патогенезі розвитку нейродегенеративних процесів.

2. У розділі 2 варто занадто детально описані методи дослідження. Доцільно було б вказати їх принцип та дати посилання на першоджерело.

3. У розділах власних досліджень не доцільно робити вступ з посиланням на авторів, який обґрунтовує проведення того чи іншого дослідження. Ця інформація викладена дисертантом в огляді літератури та розділі «Матеріали та методи досліджень». Так само вкінці розділів власних досліджень доцільно було б залишити лише посилання на власні публікації зі загального списку, а не наводити їх повний бібліографічний опис.

4. Дисертант недостатньо акцентує увагу на тому, що дослідження ефектів карбацетама та еналаприлу не стільки є свідченням їх фармакологічного впливу, скільки вказує на роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем у патогенезі нейродегенеративних захворювань.

Усі наведені зауваження носять рекомендаційний і дискусійний характер і не зменшують наукової новизни, теоретичного і практичного значення отриманих автором результатів.

У порядку дискусії хотілося б почути в автора про таке:

1. Чим дисертат може пояснити посилення тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу за умов моделювання нейродегенеративних процесів шляхом уведення скопаламіну та відтворення цукрового діабету 2 типу?

2. У чому полягає механізм зниження карбацетамом і еналаприлом інтенсивності процесів ліпідної пероксидації в корі головного мозку та гіпокампі на тлі модельованої нейродегенерації?

3. Який автор вбачає взаємозв'язок між модуляцією ГАМК-рецепторів карбацетамом на зниженням проявів нейродегенерації за функціональними, біохімічними та морфологічними маркерами?

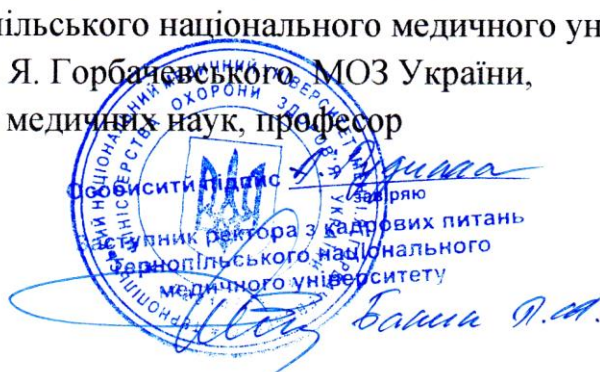
**10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Кметь Ольги Гнатівни «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації» є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані та аргументовані результати, дано теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми, як полягає у розширенні знань щодо ролі ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем в патогенезі нейродегенеративних процесів в експерименті, а також доцільності застосування їх модуляторів як засобів фармакологічної корекції.

Робота відповідає всім вимогам п. 7 і 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктор наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1179 від 17 листопада 2021 р., які ставляться до докторських дисертацій, а її автор, Кметь Ольга Гнатівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук на спеціальність 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри екстреної та симуляційної медицини  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор



Арсен ГУДИМА