


**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

В. о. ректора закладу вищої освіти  
Буковинського державного  
медичного університету,

професор  Оксана АНДРІЄЦЬ

« 30 » березня 2023 року

## **ВИСНОВОК**

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів докторської дисертації Кметь Ольги Гнатівни на тему: «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації» за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія**

Розглянувши докторську дисертацію та наукові публікації докторанта кафедри фармакології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету Кметь Ольги Гнатівни на тему: «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації» за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а також за результатами фахового семінару на кафедрі фармакології Буковинського державного медичного університету (протокол № 13 від 30 березня 2023 року) рецензенти затвердили висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів докторської дисертації.

### **1.Актуальність теми.**

Нейродегенеративні захворювання (НДЗ), до яких відносяться хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гантінгтона, розсіяний склероз, боковий аміотрофічний склероз, є однією з найважливіших проблем сфери охорони здоров'я України та всього світу, оскільки займають провідне місце серед причин смертності та інвалідизації населення. Особливостями цієї великої групи хвороб нервової системи людини є прогресивне зниження пам'яті, процесів мислення, сприйняття інформації, зниження інтелекту, втрата здатності обслуговувати себе, що зумовлює індивідуальні труднощі та соціально-економічну значущість захворювання. Діагностика на ранніх етапах, ідентифікація латентної (пресимптоматичної) стадії нейродегенеративного процесу і використання існуючих засобів фармакологічної корекції дозволяють позитивно змінювати перебіг НДЗ та істотно покращити якість життя хворих. Водночас, незважаючи на еволюцію уявлень, прогалини в чіткому розумінні етіопатогенезу нейродегенерацій все ще існують, що зумовлює труднощі

вибору ефективних терапевтичних стратегій.

Актуальність даної проблеми обумовлена також і тим, що НДЗ, найпоширенішим з яких є хвороба Альцгеймера, є залежними від віку і, відповідно, їх розвиток тісно пов'язаний із загальними механізмами старіння, зокрема, нервової системи. Слід відмітити деякі загальні закономірності перебігу і притаманну схожість типових механізмів розвитку нейродегенерації. Патогенетичною основою НДЗ є цілий каскад патологічних реакцій, таких як, порушення окиснювального фосфорилювання і глікозилювання, активація перекисного окиснення ліпідів і білків. Це, зі свого боку, призводить до змін конформації клітинних білків із подальшим їх депонуванням та агрегацією в нейронах-мішенях та розвитком апоптозу. Як наслідок, виникають збої у функціонуванні низки нейрогуморальних систем: холінергічної, ГАМК-ергічної, ренін-ангіотензинової системи тощо.

Відомо, що ГАМК-ергічна нейротрансмісія зазнає глибоких патологічних змін при хворобі Альцгеймера, повсюдне розташування ГАМК надає цьому нейромедіатору центральну роль у широкому діапазоні регуляторних фізіологічних та біохімічних процесів забезпечення пізнання, пам'яті, навчання, рухових функцій тощо. Відповідно порушення в системі ГАМК є одним із провідних патологічних ланцюгів нейрональних розладів, що включають нейродегенеративні процеси.

Науково підтверджено участь ренін-ангіотензинової системи в посиленні окисного стресу головного мозку, апоптозу, нейрозапалення, що є передумовою нейродеструкції. У головному мозку взаємозв'язок між нейромедіаторами та ренін-ангіотензиновою системою існує: посилення експресії ангіотензину II знижує вивільнення ацетилхоліну та ГАМК.

Серед причин розвитку нейродегенерації важливу роль відіграє і цукровий діабет, захворюваність на який суттєво зростає. Відомо, що гіперглікемія негативно впливає на церебральний метаболізм, сприяє атрофії нейронів і прискорює старіння мозку.

## **2. Затвердження теми дисертації.**

Тема дисертації затверджена Вченою радою закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (протокол № 10 від 23 лютого 2023 року).

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи НДЛ 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 дизрегуляторного патологічних процесів» (державний реєстраційний № 0120U102805).

## **4. Особистий внесок дисертантки в отриманні наукових результатів.**

Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, вибір обсягів та методів дослідження, обґрунтування схем дослідження. Автор самостійно проводила моделювання нейродегенерації, формувала групи

експерименту, підбір та обґрунтування засобів корекції, експериментальні дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформулювала основні положення та висновки роботи. Автором написано всі розділи дисертації, оформлено наукові публікації і реферат. У всіх наукових працях, що містять результати дисертаційних досліджень, використано матеріал, який автор одержала під час виконання роботи.

#### **5. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів, висновків, рекомендацій та відомості щодо відсутності/наявності порушення академічної доброчесності.**

Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, отримано на достатньому експериментальному матеріалі. У дисертаційній роботі Кметь О.Г. використано всі необхідні для досягнення мети та отримання відповідей на поставлені завдання методи дослідження. Отже дослідження є комплексним.

Завдяки використанню статистичних методів можна стверджувати про достовірність всіх отриманих результатів та сформульованих висновків даної роботи, які повністю відповідають запланованій меті і завданням дослідження.

Комісія з експертної оцінки первинної документації у складі: голови – завідувачки відділу докторантури, аспірантури та клінічної ординатури, к.хім.н., доц. Панасенко Н. В.; членів комісії – д.мед.н., проф. Пашковської Н. В., д.мед.н., проф. Левицької С.А., д.мед.н., доц. Кричуна І. І. дійшла висновку, що представлені документи достовірні і повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи, вимогам до неї та засвідчують дійсний обсяг виконаної дисертанткою роботи та кількість об'єктів дослідження, що підтверджує об'єктивність та вірогідність положень і висновків дисертації.

У закладі вищої освіти Буковинського державного медичного університету проведено автоматичну перевірку дисертаційної роботи Кметь О.Г. на наявність текстових збігів за допомогою системи пошуку «UNICHECK». Згідно з проведеним аналізом рівень текстових збігів є 90,4 %, що не перевищує допустимої межі.

#### **7. Відомості щодо проведення біоетичної експертизи.**

Дисертаційна робота Кметь О.Г. виконана з дотриманням біоетичних норм, про що свідчить витяг із протоколу № 6 від 16 березня 2023 року засідання комісії з біоетики закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

#### **8. Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше на моделях, що відображають важливі механізми деструкції структур мозку: нейродегенерації, яка спричинена блокадою центральних холінергічних впливів скополаміном та цукровим діабетом 2 типу, встановлено зміни функціонального стану центральної нервової системи, визначено роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової системи у розвитку патологічного процесу.

Вперше встановлено сповільнення процесів пероксидації ліпідів та протеїнів і посилення процесів антиоксидантного захисту в мітохондріях кори

головного мозку та гіпокампа після корекції карбацетамом та еналаприлом за зменшенням показників вмісту продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою та продуктів карбоксилфенілгідразину; підвищенням активності ензимів антиоксидантного захисту (каталази та супероксиддисмутази).

Вперше в мітохондріях виявлено зростання активності ензимів циклу Кребса:  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази і сукцинатдегідрогенази після корекції карбацетамом та еналаприлом, що вказує на покращення енергетичного забезпечення головного мозку.

Вперше під час розвитку нейродегенерації, індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу виявлено зниження показників прооксидантної системи після застосування карбацетаму та еналаприлу.

Вперше на моделях нейродегенерації встановлено модулюючий вплив карбацетаму та еналаприлу на тіол-дисульфідну систему кори головного мозку та гіпокампа, завдяки якому пригнічувався розвиток оксидативних пошкоджень.

Вперше досліджено стан системи оксиду азоту та показників фібринолітичної та протеолітичної активності тканини кори головного мозку та гіпокампа на моделях індукованого антихолінергічними впливами і цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи і після корекції карбацетамом та еналаприлом.

Вперше за результатами морфологічних змін: кількість нейронів з ознаками каріопікнозу, відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів, бляшкоподібні конго-рот-позитивні утворення (наявність  $\beta$ -амілоїду), кальцинати, денудація судин, підтверджено дані встановлених нами біохімічних механізмів церебральної дегенерації на експериментальних моделях та під впливом препаратів корекції.

Вперше доведено захисну дію модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму 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 із нейродегенерацією, індукованій скополаміном і цукровим діабетом 2 типу.

Вперше запропоновано новий спосіб корекції функціональних порушень центральної нервової системи, які відіграють критичну роль у розвитку нейродегенеративних процесів та рекомендовано розглядати новий модулятор ГАМК-ергічних рецепторів карбацетам в якості перспективного нейропротектора при широкому колі захворювань, у патогенезі яких має місце втрата функціональних властивостей нервової системи та загибель нейронів.

На моделях нейродегенерації вперше продемонстровано нейропротективні механізми захисної дії еналаприлу, що підтверджує поліорганне спрямування його терапевтичного впливу, обумовленого важливою роллю ренін-ангіотензинової системи в функціонально-метаболічному континуумі, та дозволяє визначити його місце серед цитопротекторних засобів нейротропної дії і дає можливість прогнозувати

перебіг патологічного процесу.

## **9. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів.**

Результати роботи розкривають патогенез нейродегенерації, яка спричинена блокадою центральних холінергічних впливів скополаміном та цукровим діабетом 2 типу, що є безумовно корисним як для науковців у галузі патологічної фізіології, фармакології та інших фундаментальних наук, так і для практикуючих лікарів.

Одержані результати є передумовою для обґрунтування нових раціональних підходів до патогенетичної фармакотерапії дегенеративних захворювань нервової системи та розробки адекватної церебропротекції.

Проведені дослідження розкривають нові нейропротективні властивості карбацетаму та розширюють фармакодинаміку еналаприлу, що сприятиме розробці стратегій ефективної профілактики та лікування. Ефективність модуляторів ГАМК-аргічної та ренін-ангіотензинової систем, як складових корекції, є суттєвим підґрунтям для клінічної апробації досліджуваних препаратів при широкого кола захворювань, у патогенезі яких мають місце нейродегенеративні процеси.

Результати досліджень можуть бути використані у навчальному процесі при викладанні фундаментальних і клінічних дисциплін; у роботі науково-дослідних лабораторій відповідного спрямування; при написанні підручників та монографій.

Результати досліджень впроваджено у науковий та навчально-педагогічний процес кафедр: патологічної фізіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м.Київ (протокол № 10 від 17.01.2022), фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль (протокол № 3 від 24.03.2022), патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці (протокол № 14 від 15.04.2022), біохімії та фармакології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» м. Ужгород (протокол № 9 від 18.04.2022), фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів (протокол № 10 від 19.04.2022), фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця (протокол № 17 від 25.04.2022), експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава (протокол № 17 від 27.04.2022).

## **10. Повнота викладення матеріалів дисертації в наукових публікаціях та особистий внесок здобувача до наукових праць, опублікованих із співавторами.**

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.

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 4. С. 48–53. **(Фахове видання України)**.

2. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на показники системи оксиду азоту в гіпокампі щурів із хворобою Альцгеймера. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 5. С. 5–9. **(Фахове видання України)**.

3. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С. Стан глутатіонового ланцюга антиоксидантної системи в структурах головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення карбацетама. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. Т. 61, № 6. С. 20–27. *(Дисертант самостійно провела дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів)*. **(Фахове видання України)**.

4. Kmet O.G., Ziablitsev S.V., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 1. P. 124–129. *(Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, підготовку матеріалів до друку)*. (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q3**).

5. Kmet O.G., Filipets N.D., Davydenko I.S., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vepriuk Y.M. Carbacetam effect on protein and lipid peroxide oxidation, morphological state of the cerebral cortex and hippocampus of rats with modeled neurodegeneration. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 1. P. 36–42. *(Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, забір матеріалу, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку)*. (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

6. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С., Кметь Т.І. Експериментальне моделювання цукрового діабету 2 типу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18, № 1. С. 59–64. *(Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичне опрацювання, підготовку матеріалів до друку)*. **(Фахове видання України)**.

7. Kmet O.G. Functional disorders of the antioxidant protection glutathione component in the brain of rats with experimental type 2 diabetes mellitus and carbacetam and enalapril effect produced on it. *Pharmacology on Line*. 2019. Vol. 2. P. 303–308. (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

8. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Slobodian X.V., Vlasova K.V. Enalapril effect on the state of nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the brain under conditions of blockade of central cholinergic system. *Georgian medical news*. 2019. № 2 (287). P. 128–132. *(Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних)*. (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

9. Kmet O.G., Filipets N.D., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Protein peroxide oxidation in the cerebral cortex and the hippocampus of rats with type 2 diabetes mellitus, under carbacetam effect. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019. Vol. 54, № 3. P. 431–437. *(Дисертант самостійно зібрала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку та аналіз одержаних*

результатів). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q3**).

10. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. № 4. С. 52–59. (Дисертант самостійно збирала дані, аналізувала літературні джерела та отримані результати, написала та редагувала статтю). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

11. Кметь О.Г., Зябліцев С.В., Філіпець Н.Д. Особливості систем антиоксидантного захисту та оксиду азоту головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом 2-го типу після застосування карбацетаму. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т. 15, №5. С. 22–26. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (**Фахове видання України**).

12. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M. Enalapril effect on glutathione chain of the antioxidant system of the brain in rats with scopolamine-induced neurodegeneration. *Georgian medical news*. 2019. № 6 (291). P. 98–102. (Дисертантом проведено пошук літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріали до друку). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

13. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M. The study of enalapril effect on the functional-metabolic parameters of the cerebral mitochondria in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. 24(104). P. 2089–2095. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

14. Kmet O.G., Filipets N.D., Yaremii I.M., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Hrachova T.I. Experimental assessment of carbacetam effect on the cerebral mitochondria in rats with scopolamine-induced Alzheimer's disease. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, № 1. P. 14–21. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

15. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Tymkul D.M. Experimental evaluation of enalapril on the antioxidant protection and nitrogen oxide system of the brain in rats with type 2 diabetes mellitus. *Medical Science*. 2020. 24(104). P. 2732–2738. (Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, забір матеріалу, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

16. Kmet O.G., Filipets N.D., Rohovyi Yu.Ye., Hrachova T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Assessment of carbacetam effect with cerebral mitochondrial dysfunction of rats with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. №3. С.16–24. (Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, підготовку матеріалів до друку). (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

17. Kmet O., Filipets N., Kmet T., Vepriuk Y., Vlasova K. New tendencies of proteolysis/fibrinolysis pharmacological modulation with experimental Alzheimer's disease. *Medical Science*. 2020. 24(106). P. 3911–3917. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

18. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Vepriuk Y.M., Vlasova K.V. Biochemical and morphological markers of experimental scopolamine-induced neurodegeneration and the effect of Enalapril on them. *Wiedemosti Lekarski*. 2020. № 10. P. 2114–2119. (Дисертант самостійно провела експериментальне втручання, забір матеріалу, статистичну обробку, підготовку матеріалів до друку). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

19. Kmet O., Filipets N., Kmet T., Andriyчук N., Vlasova K., Tymkul D. Experimental evaluation of Enalapril effect on protein oxidative modification, proteolytic processes and cerebral morphological changes in rats with type 2 diabetes mellitus. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2021. XLIX (290). P. 138–143. (Дисертант самостійно збрала дані, аналізувала літературні джерела та отримані результати, написала та редагувала статтю). (Індексується у наукометричній базі **Web of Science**).

20. Kmet O. Peculiarities of carbacetam effect on the processes of fibrinolysis and proteolysis in the brain of rats with neurodegeneration induced by type 2 diabetes mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2021. Vol. 28, № 2. P. 126–130. (Індексується у наукометричній базі **Scopus, Q4**).

21. Kmet O.G., Filipets N.D., Kmet T.I., Andriyчук N.Y., Tymkul D.M. Mitochondrial cerebral dysfunction in rats with scopolamine-induced neurodegeneration under enalapril effect. *Bukovinian Medical Herald*. 2022. Vol. 26, № 2. (102) P. 50–56. (Дисертант самостійно провела пошук і аналіз літературних джерел, здійснила дослідження і статистичну обробку отриманих даних). (**Фахове видання України**).

22. Кметь О.Г. Стан системи оксиду азоту та деяких показників антиоксидантного захисту кори головного мозку при введенні карбацетаму щурам з експериментальною нейродегенерацією. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022. Т. 21, № 2. С. 3–8. (**Фахове видання України**).

23. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д., Кметь Т.І. Моделювання цукрового діабету 2 типу для експериментальних досліджень. Матеріали збірника тез науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (1-2 березня 2018, Харків). С. 69–70. (Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичну обробку, підготовку тез до друку).

24. Кметь О.Г. Коригувальний вплив карбацетаму на когнітивні розлади за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринні та неврологічні захворювання: проблеми коморбідності» (13-14 вересня 2018, Чернівці). С. 143–144.

25. Кметь О.Г., Філіпець Н.Д. Експериментальні моделі хвороби



Альцгеймера для оцінки ефективності патогенетичної корекції. Матеріали VII Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичної конференції, присвячених 110-річчю з дня народження проф. М.Н. Зайка «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики» (11-12 жовтня 2018, Полтава). С. 40–41. *(Дисертант самостійно здійснила дослідження, статистичне опрацювання, підготовку матеріалів до друку).*

26. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на гістоморфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа при експериментальній хворобі Альцгеймера. Матеріали II всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (11–12 жовтня 2018, Дніпро). С. 71-72.

27. Кметь О.Г. Функціонування системи антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов уведення карбацетама при нейродегенерації. Матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (18 жовтня 2018, Харків). С. 115–116.

28. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на систему антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (22-23 листопада 2018, Харків). С. 57–58.

29. Кметь О.Г. Стан системи оксиду азоту гіпокампа щурів із експериментальною нейродегенерацією при застосуванні карбацетама. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (11, 13, 18 лютого 2019, Чернівці). С. 431–432.

30. Skorobogach A.I., Kmet O.G. Pharmacological correction of carbacetam of cognitive disorders during experimental neurodegeneration. Матеріали 73-ї науково-практичної конференції студентів-медиків і молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини». (16-17 травня 2019, Самарканд). С. 282. *(Дисертантка самостійно здійснила експериментальне втручання, статистичну обробку, підготовку тез до друку).*

31. Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонового ланцюга гіпокампа щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера при застосуванні еналаприлу. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Читання Підвисоцького» (21-22 травня 2019, Одеса). С. 31–35.

32. Кметь О.Г. Вплив карбацетама на показники системи оксиду азоту в корі головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка (27-28 травня 2019, Київ). С. 55.

33. Кметь О.Г. Корегувальний вплив еналаприлу на когнітивні порушення при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною

участю. «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (20-25 червня 2019, Чернівці). С. 60–62.

34. Кметь О.Г. Морфологічний стан кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу під впливом карбацетама. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині» (24-25 жовтня 2019, Чернівці). С. 55–56.

35. Кметь О.Г. Експериментальне вивчення антиамнестичної дії карбацетама – потенційного нейропротектора. Матеріали п'ятої науково-практичної конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», присвяченої пам'яті професора, д.мед.н. Вікторова О.П. (22-23 жовтня 2019, Київ). С. 20–22.

36. Кметь О.Г. Стан функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту кори головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом та вплив на неї карбацетама. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (21 листопада 2019, Харків). С. 180–182.

37. Кметь О.Г. Особливості змін глутатіонової системи головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу після корекції карбацетамом. Матеріали IX з'їзду ендокринологів України (19-22 листопада 2019, Харків). С. 163–164.

38. Кметь О.Г. Оцінка модулюючого впливу карбацетама на ГАМК-рецептори гіпокампу за умов експериментального цукрового діабету. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (27 листопада 2019, Чернівці). С. 79–80.

39. Кметь О.Г. Оцінка впливу еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. Матеріали 101-ї підсумкової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (10, 12, 17 лютого 2020, Чернівці). С. 390–391.

40. Кметь О.Г. Експериментальна оцінка впливу еналаприлу на антиоксидантний захист та системи оксиду азоту головного мозку щурів із цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології". (27-28 лютого 2020, Харків). С. 77–78.

41. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020» (5-6 березня 2020, Запоріжжя). С. 30–31.

42. Кметь О.Г. Особливості впливу карбацетама на мітохондріальну дисфункцію кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції

«Ліки -людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (12-13 березня 2020, Харків). С. 311–312.

43. Кметь О.Г. Роль модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму при когнітивних порушеннях у щурів з експериментальною хворобою Альцгеймера. Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (13-15 травня 2020, Одеса). С. 102–103.

44. Кметь О.Г. Вивчення впливу карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов індукованого цукровим діабетом 2 типу пошкодження центральної нервової системи. Матеріали XII науково-практичної INTERNET-конференції «Фармакоеконіміка в Україні: стан і перспективи розвитку» (22 травня 2020, Харків). С. 173–174.

45. Кметь О.Г. Дослідження особливостей впливу карбацетаму на стан мітохондрій головного мозку за умов скополамін-індукованої хвороби Альцгеймера. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Галицькі читання» (29-30 жовтня 2020, Тернопіль). С. 54.

46. Кметь О.Г. Мітохондріальна дисфункція та оксидативні порушення головного мозку щурів при моделюванні скополамін-індукованої нейродегенерації: дія еналаприлу. Матеріали III науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (19 листопада 2020, Харків). С. 121–122.

47. Кметь О.Г. Фармакологічна корекція карбацетамом когнітивних порушень при експериментальній нейродегенерації, змодельованої цукровим діабетом 2 типу. Матеріали 102-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (8, 10, 15 лютого 2021, Чернівці). С. 379.

48. Кметь О.Г. Особливості впливу еналаприлу на функціональний стан мітохондрій кори головного мозку щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)» (4-5 березня 2021, Харків). С. 31–32.

49. Кметь О.Г. Вплив еналаприлу на глутатионовий ланцюг антиоксидантної системи щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (11-12 березня 2021, Харків). С. 438–440.

50. Кметь О.Г. Фармакотерапія еналаприлом експериментальної нейродегенерації індукованої цукровим діабетом 2 типу у щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021, Чернівці). С. 67–68.

51. Кметь О.Г. Терапевтична корекція карбацетамом когнітивних порушень у щурів з експериментальною скополамін-індукованою нейродегенерацією. Матеріали XIII науково-практичної INTERNET-конференції

«Фармакоеконіміка в Україні: стан і перспективи розвитку» (21 травня 2021, Харків). С. 144–146.

52. Кметь О.Г. Пероксидне окиснення білків та ліпідів кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації та під впливом еналаприлу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (24 травня 2021, Київ). С. 64–65.

53. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на стан мітохондрій кори головного мозку щурів за умов скополамін-індукованої нейродегенерації. Матеріали 103-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. (7, 9, 14 лютого 2022, Чернівці). С. 400–401.

54. Кметь О.Г. Процеси фібринолізу та протеолізу кори головного мозку щурів з нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу та вплив на них карбацетаму. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції "Єдине здоров'я"» (27-29 квітня 2022, Тернопіль). С. 46–48.

55. Кметь О.Г. Вплив карбацетаму на протеоліз/фібриноліз гіпокампа щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу. Матеріали IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (19 травня 2022, Харків). С. 179–181.

56. Кметь О.Г. Фармакологічна модуляція ГАМК-рецепторів головного мозку щурів карбацетамом при експериментальній нейродегенерації. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (22 червня 2022, Чернівці). С. 71–73.

#### **11. Відомості про апробацію результатів дисертації:**

- Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (1-2 березня 2018, Харків) – публікація тез.

- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринні та неврологічні захворювання: проблеми коморбідності» (13-14 вересня 2018, Чернівці) – стендова доповідь.

- VII Пленум Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практична конференція, присвячені 110-річчю з дня народження проф. М.Н. Зайка (11-12 жовтня 2018, Полтава) – публікація тез.

- II всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю (11–12 жовтня 2018, Дніпро) – публікація тез.

- I науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (18 жовтня 2018, Харків) – публікація тез.

- Науково-практична конференція з міжнародною участю "Ендокринна патологія у віковому аспекті" (22-23 листопада 2018, Харків) – публікація тез.

- 100-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України "Буковинський

- державний медичний університет" (11, 13, 18 лютого 2019, Чернівці) – виступ на секційному засіданні.
- Міжнародна науково-практична конференція "Читання Підвисоцького" (21-22 травня 2019, Одеса) – публікація тез.
  - XX-ий з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка (27-28 травня 2019, Київ) – публікація тез.
  - Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю. «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (20-21 червня 2019, Чернівці) – доповідь на секційному засіданні.
  - Науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині" (24-25 жовтня 2019, Дніпро) – публікація тез.
  - П'ята науково-практична конференція "Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування", присвячена пам'яті професора, д.мед.н. Вікторова О.П. (22-23 жовтня 2019, Київ) – публікація тез.
  - II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" (21 листопада 2019, Харків) – доповідь на секційному засіданні.
  - IX з'їзд ендокринологів України (19-22 листопада 2019, Харків) – публікація тез.
  - Науково-практична інтернет-конференція "Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині" (27 листопада 2019, Чернівці) – доповідь на секційному засіданні.
  - 101-а підсумкова конференція професорсько-викладацького персоналу (10, 12, 17 лютого 2020, Чернівці) – доповідь на секційному засіданні.
  - Науково-практична конференція "Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології". – публікація тез.
  - Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю "Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020" (5-6 березня 2020, Запоріжжя) – доповідь на секційному засіданні.
  - IV Міжнародна науково-практична конференція "Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення (12-13 березня 2020, Харків) – доповідь на секційному засіданні.
  - VIII Національний конгрес патофізіологів України (13-15 травня 2020, Одеса) – публікація тез
  - XII науково-практична INTERNET-конференція "Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку" (22 травня 2020, Харків) – доповідь на секційному засіданні.
  - Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю "Галицькі читання" (29-30 жовтня 2020, Тернопіль) – публікація тез.
  - III науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (19 листопада 2020, Харків) – доповідь на секційному засіданні.

- 102-а науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (8, 10, 15 лютого 2021, Чернівці) – доповідь на секційному засіданні.
- Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)» (4-5 березня 2021, Харків) – публікація тез.
- V Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (11-12 березня 2021, Харків)– доповідь на секційному засіданні.
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021, Чернівці) – доповідь на секційному засіданні.
- XIII науково-практична INTERNET-конференція «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (21 травня 2021, Харків) – доповідь на секційному засіданні.
- Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (24 травня 2021, Київ) – публікація тез.
- 103-я науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. (7, 9, 14 лютого 2022, Чернівці) – доповідь на пленарному та секційному засіданнях.
- Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» (27-29 квітня 2022, Тернопіль) – доповідь на секційному засіданні.
- IV науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (19 травня 2022, Харків) – доповідь на секційному засіданні.
- II науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (22 червня 2022, Чернівці) – публікація тез.

**12. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту.**

Дисертаційна робота присвячена дослідженню патогенетичних механізмів участі ГАМК-ергічної і ренін-ангіотензинової систем у нейродегенерації, яка спричинена зниженими центральними холінергічними впливами скополаміном і цукровим діабетом 2 типу, що відповідає пп. 2.2, 2.4, 2.6 напрямам досліджень паспорту спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**13. Характеристика особистості здобувача.**

Кметь Ольга Гнатівна, 1978 року народження, у 2001 році закінчила Буковинську державну медичну академію за спеціальністю «Лікувальна справа» (диплом РН№ 15680065). У період із 2001 по 2002 рр. проходила інтернатуру на базі Хотинської центральної районної лікарні (м. Хотин, Чернівецької обл.). З серпня по грудень 2002 року працювала викладачем-стажистом кафедри фармакології і фармації Буковинської державної медичної

академії, де з грудня 2002 року по листопад 2005 року навчалася в аспірантурі. У 2006 році під керівництвом д. мед. н., професора Заморського І. І. захистила кандидатську дисертацію на тему: «Підвищення ефективності пірацетаму шляхом застосування блокаторів глутаматних рецепторів за умов гострої гіпоксії» (диплом кандидата медичних наук ДК № 033951). З 2007 року по теперішній час є доцентом кафедри фармакології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету. Звання доцента кафедри фармакології було присвоєно в 2009 році (атестат ДЦ № 022799).

Кметь О. Г. є ініціативним науковцем, має високу працездатність, відзначається хорошими аналітичними здібностями, відповідально ставиться до своїх професійних обов'язків і виконання доручень. Постійно працює з фаховою літературою, удосконалює свій професійний рівень. У 2018 році пройшла підвищення кваліфікації на базі Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ (ТУ «Сучасні аспекти навчання з використанням інформаційних технологій», посвідчення № 698 від 23.02.2018 року), у 2022 році – на базі Національного фармацевтичного університету, м. Харків, («Інноваційній технології викладання медико-біологічних дисциплін», посвідчення КФ № 4482 від 01.04.2022 року).

На посаді доцента кафедри фармакології проводить лекційні та практичні заняття з навчальних дисциплін «Фармакологія», «Основи біомедичної етики та біобезпеки» зі студентами медичних факультетів № 1, № 2, № 4 (спеціальність «Медицина», «Медична психологія»), стоматологічного факультету (спеціальність «Стоматологія»), викладає англійською мовою студентам медичних факультетів № 3, № 4. На фармацевтичному факультеті (спеціальність «Фармація, промислова фармація») проводить заняття з навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів». Є відповідальною за навчально-методичну роботу, адміністрування електронних навчальних курсів на сервері дистанційного навчання університету Moodle із навчальної дисципліни «Фармакологія» для студентів стоматологічного факультету; за профорієнтаційну роботу та підготовку молоді загальноосвітніх закладів до вступу до БДМУ. З 2021 року є експертом Національного агентства із забезпечення якості вищої освіти.

#### **14. Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертація Кметь Ольги Гнатівни «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації» відповідає вимогам пунктів 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. No 1197.

## УХВАЛИЛИ:

Дисертація Кметь Ольги Гнатівни «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації» є завершеним дослідженням в якому наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, що полягає в обґрунтуванні раціональних підходів до патогенетичної терапії дегенеративних процесів центральної нервової системи та забезпечення адекватної цитопротекції.

В опублікованих роботах повністю відображені всі основні положення дисертації.

Дисертація Кметь О.Г. повністю відповідає вимогам, передбаченим пунктами 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197.

З врахуванням наукової зрілості та професійно-суспільних якостей здобувача Кметь О.Г. її дисертаційна робота «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації» рекомендується для подання до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями: 14.03.04 – патологічна фізіологія.

### Рецензенти:

завідувач кафедри клінічної імунології,  
алергології та ендокринології

Буковинського державного медичного  
університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Наталія ПАШКОВСЬКА

професор закладу вищої освіти  
кафедри дитячої хірургії  
та отоларингології

Буковинського державного  
медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Світлана ЛЕВИЦЬКА

професор закладу вищої освіти  
кафедри нервових хвороб,  
психіатрії та медичної психології  
ім. С.М. Савенка Буковинського державного  
медичного університету МОЗ України,

доктор медичних наук, доцент

Ігор КРИЧУН



Підпис: *Л. Пашковської, Кричун*  
*Л. Пашковської* засвідчую:  
Начальник відділу кадрів  
Буковинського державного медичного університету

*М. А. Кметь Ольга Гнатівна* 16