

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора ВАСТЬЯНОВА Руслана Сергійовича, завідувача кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, на дисертаційну роботу КМЕТЬ Ольги Гнатівни «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації», подану до спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 Буковинського державного медичного університету МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Стрімке поширення захворювань, які супроводжуються порушеннями інтегративних процесів у центральній нервовій системі, що є основою вищих психічних функцій, визначає інтерес до цієї актуальної проблеми сучасності. Кількість пацієнтів із порушеними вищими психічними функціями, на жаль, зростає. Порушення когнітивних функцій займає одне з провідних місць серед причин інвалідизації населення, а кількість пацієнтів, що потребують тривалої реабілітації, спрямованої на відновлення психічного здоров'я, залишається значною. Якщо до цього додати ще й задіяний моторний компонент в клінічній маніфестації нейродегенеративних захворювань, який проявляється руховою дисфункцією та порушенням процесів передачі моторної імпульсації по пірамідним та екстрапірамідним шляхам, то таким чином можна пояснити актуальність та перспективну клінічну важливість до наукової теми та напрямку дисертаційної роботи Ольги Гнатівни Кметь.

Додатково до медичної, проблема нейродегенеративних захворювань має також соціальну значущість, оскільки в такому разі створюються виражені соціальні складнощі для значного контингенту осіб. Більше того, зважаючи на клінічний профіль усередненого пацієнта, який звертається на прийом до сімейного лікаря та знаючи етіологічні чинники нейродегенеративних

захворювань ЦНС, то можна побачити наявність в анамнезі цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, ожиріння та принаймні гіперліпідемію, що за думкою клініцистів, являють собою смертельний квартет сучасності. Відзначу, що всі вказані захворювання супроводжуються когнітивними порушеннями, на їх тлі виникають нейродегенеративні захворювання. Тобто в цьому разі ми маємо класичний варіант патогенезу нейродегенерації, який ініціюється, скажімо, завдяки гіперліпідемії, гіперглікемії, ендотеліальній дисфункції тощо. Додам в клінічній спрямованості цієї теми ще й побоювання фахівців стосовно перспективної патогенетичної ролі коронавірусної хвороби, для якої остаточно доведено здатність ураження головного мозку. Соціальну важливість теми дисертаційної роботи О.Г. Кметь бачу в щоденній присутності та, на жаль, невіршеності вітчизняною системою охорони здоров'я основних етіологічних чинників процесів нейродегенерації мозку.

Таким чином, дисертантка акцентує увагу на медичній та соціальній важливості проблеми нейродегенерації ЦНС, яка обумовлена багатофакторними етіологічними чинниками, складними та взаємообтяжуючими механізмами розвитку, поліморфністю клінічної картини, недосконалою диференціальною діагностикою та недостатньою ефективністю лікування. Якщо до цього додати зростаючі показники хворих з мнестичним розладами, їх потреби у тривалій психічній реабілітації та переважно працездатний вік подібного контингенту хворих, то зрозуміло, що йдеться про суттєві економічні збитки держави в разі подібного зростання кількості хворих із відзначеною патологією.

Сучасна діагностика дозволяє уточнити взаємозв'язок патологічного процесу та його наслідків, оцінити характер порушення функції, зміни соціальної та побутової активності, визначити можливості реабілітації таких пацієнтів. Реабілітаційний потенціал відновлення когнітивних функцій визначається особливостями розвитку і перебігу захворювання, особливостями структурно-функціональних характеристик речовини головного мозку і судинної системи, особливостями саногенезу, можливостями компенсації. В цьому ряду провідне місце замає патогенетичний компонент захворювання,

оскільки всі вказані вище діагностичні, профілактичні, лікувальні та реабілітаційні заходи мають бути патогенетично спрямованими.

Дисертантка відзначає співставні закономірності перебігу та схожість типових механізмів розвитку нейродегенерації. Головний мозок, виявляючи дуже високу функціональну активність з наявними масштабними дублюючими механізмами зворотного зв'язку, є вкрай вразливим. Відомо, що навіть за умов короткотривалого та незначного за інтенсивністю ушкоджуючого впливу ініціюється цілий каскад патологічних реакцій, а саме, порушення окиснювального фосфорилування і глікозилування, активація перекисного окиснення ліпідів і білків, пригнічення активності антиоксидантних ферментів, зменшення об'єму клітин, втрата міжклітинних контактів, зміна мембранних утворень та інше, що спричиняє виражений енергодефіцит, ішемічне пошкодження структур головного мозку, порушення інтегративної діяльності головного мозку. На черзі конформація клітинних білків з подальшою прогресивною гибеллю нейронів за апоптотичним механізмом. А вже після цього дисфункція або патологічна дизрегуляція, яка виникає внаслідок наведених вище каскадних патофізіологічних реакцій, «запускає» за механізмами «хибного кола», позитивного зворотного зв'язку та за системно-антисистемною регуляцією системні дисфункції, осторонь від чого не можуть бути процеси нейродегенерації.

Авторка наукової роботи вказує на патогенетичній значущості розладів нейрогуморальної регуляції із залученням холін-, ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової системи.

Особливий акцент робиться на зв'язок виявленої нейродегенерації з процесами старіння організму та цукровим діабетом. Проте, патогенетичні механізми індукованих залежним від віку процесів нейродегенерації нервової системи, рівно як і вплив гіперглікемії на синаптично-пластично-нейромедіаторні процеси пам'яті та навчання з акцентом на детальні нейромедіаторні механізми залишаються, в основному, невивченими.

Вважаю, що при аналізі актуальності та важливості дисертаційної роботи для медичної науки в цілому та патологічної фізіології, зокрема, слід

відокремити наступні три аспекти.

По-перше, незважаючи на експериментальну спрямованість наукової роботи, дисертантка намагається покращити ефективність лікування значного контингенту хворих з нейродегенерацією мозку, діагностики та профілактики когнітивних порушень за вказаних умов залежно особливостей патогенезу захворювання. По-друге, ретельне дослідження патогенетичних механізмів центральної нейродегенерації дисертанткою побудовано з точки зору того, що обрана для наукової роботи медична проблема має системний характер. Вважаю, що ця наукова робота є вірно побудованою методологічно, що вигідно характеризує наукову працю з точки зору ґрунтовності отриманих результатів та їх важливості для патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, неврології, терапії та низки споріднених дисциплін. По-третє, дисертанткою розглядається категорія «коморбідності» в медицині, оскільки в контексті дисертаційної роботи наявність, з одного боку, цукрового діабету, ожиріння, артеріальної гіпертензії і, з іншого боку, нейродегенеративного процесу в ЦНС є коморбідним. Додам, що мнестичні розлади також вважатимуться коморбідними станом при нейродегенеративній патології.

Відокремлені мною компоненти дисертаційної роботи О.Г. свідчать про високу теоретичну, а саме – патофізіологічну обізнаність дисертантки, підтверджують високий рівень методологічної побудови дисертаційної роботи та висвітлюють перспективи клінічного застосування її окремих результатів в найближчому майбутньому.

Таким чином, впевнений, що дисертаційна робота, яка захищається, є актуальною та важливою для патологічної фізіології, а також для окремих суміжних теоретичних та клінічних дисциплін, що дозволяє говорити про широкий діапазон та системність отриманих результатів.

2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами

Дисертаційна робота О.Г. Кметь є фрагментом науково–дослідної роботи науково-дослідної лабораторії закладу вищої освіти Буковинський державний

медичний університет МОЗ України за темою «Нові технології діагностики та патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрона за умов розвитку системного і ниркового класичного та дизрегуляторного патологічних процесів» (номер державної реєстрації 0120U102805).

Дисертантка є співвиконавцем зазначеної теми.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Ступінь обґрунтованості та достовірності досліджень підтверджується достатнім обсягом досліджуваного матеріалу. Експериментальні дослідження були на 350 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г.

Сформовані автором групи спостережень відповідають вимогам репрезентабельності та відтворюваності. За видом нейродегенерації та способом фармакологічної корекції сформували 5 груп дослідження.

Мені імпонує широкий арсенал методичних заходів, залучених для виконання цієї наукової роботи, оскільки отримані із застосуванням традиційних суто патофізіологічних методик результати доводяться даними морфологічних, біохімічних та інших методів дослідження з ретельною статистичною обробкою, що унеможлиблює будь-які неточності та помилки при викладенні фактичного матеріалу та його аналізі.

Обрані методи дослідження сучасні, високоінформативні і повністю достатні для вирішення поставлених завдань. У розділі «Матеріали і методи дослідження» чітко та структуровано описано усі методи дослідження. Об'єм проведених досліджень дозволив автору різносторонньо та достовірно дослідити проблему та в повній мірі обґрунтувати запропонований шлях її вирішення.

Отримані результати подані в тексті дисертації в описаному вигляді, задокументовані статистично обробленими цифровими даними, що представлені у таблицях, а також рисунками, які повністю відображають обсяг проведених досліджень. Цифрові дані не лише статистично опрацьовані, але й достатньо проаналізовані. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Наукові положення та висновки дисертації, що випливають із фактичного матеріалу наукової роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення. Усі етапи дослідження виконані з дотриманням біоетичних норм та вимог (протокол №6 від 16 березня 2023 р.).

4. Новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційній роботі вперше комплексно досліджено основні патогенетичні механізми процесів нейродегенерації ЦНС. При цьому авторка наукової роботи вперше акцентує увагу на патогенетичній значущості холінергічних, ГАМК-ергічних механізмах та ренін-ангіотензиновій системі за умов відтвореної та досліджуваної патології.

На підставі аналізу результатів відтворення процесів нейродегенерації центральної нервової системи дисертанткою вперше встановлено зміни функціонального стану центральної нервової системи, визначено роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової системи у розвитку патологічного процесу.

Авторкою наукової роботи вперше доведено гальмування процесів нейродегенерації нервової системи, індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу, після корекції карбацетамом та еналаприлом. При цьому вперше встановлено сповільнення процесів пероксидації ліпідів та протеїнів і посилення процесів антиоксидантного захисту в мітохондріях кори головного мозку та гіпокампі.

Після аналізу значного масиву фактичних даних, отриманих в досліджах з корекцією процесів центральної нейродегенерації введенням карбацетаму та еналаприлу, вперше виявлено зростання активності ензимів циклу Кребса - α -кетоглутаратдегідрогенази і сукцинатдегідрогенази - в мітохондріях, що доводить покращення енергетичного забезпечення головного мозку.

Дисертанткою вперше на моделях нейродегенерації встановлено модулюючий вплив карбацетаму та еналаприлу на тіол-дисульфідну систему

кори головного мозку та гіпокампу. З цим співставні дані стосовно пригнічення активності системи ліпопероксидації під впливом карбацетаму та еналаприлу за умов нейродегенерації, що вказує на прямий вплив на патогенетичний механізм вільно радикальної гибелі нейронів.

Автором вперше отримані морфологічні докази адекватності обраних моделей нейродегенерації відповідному клінічному стану, а також ефективність застосовної патогенетичної корекції центральної дегенерації.

Дисертанткою вперше доведено ефективність патогенетично обґрунтованої корекції центральної дегенерації та корекції функціональних порушень центральної нервової системи в разі введення модулятора активності ГАМК-ергічних рецепторів карбацетаму та еналаприлу, механізм реалізації протективної дії якого опосередкований ренін-ангіотензиною системою.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Проведення низки експериментальних та клініко-лабораторних досліджень з використанням патофізіологічних, біохімічних, фармакологічних, морфологічних та статистичних методів дослідження дозволило отримати нові дані та поглибити існуючі уявлення про патогенетичні механізми мнестичних розладів при центральній нейродегенерації.

Результати досліджень розкривають патогенез нейродегенерації, яка спричинена блокадою центральних холінергічних впливів та цукровим діабетом 2 типу.

Отримані дисертанткою дані стосовно нейропротективної ефективності карбацетаму та еналаприлу на підставі чіткого розуміння патогенетичних механізмів нейродегенерації утворень центральної нервової системи створюють передумови до розробки практичних рекомендацій з метою профілактики її розвитку та запобігання когнітивних розладів.

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

З теоретичної точки зору на підставі аналізу отриманих результатів

авторкою наукової роботи розкрито нові нейропротективні властивості карбацетаму та розширено фармакодинаміку еналаприлу, що сприятиме розробці стратегій ефективної профілактики та лікування центральної нейродегенерації. 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.

Автором наукової роботи 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 гіпокампу щурів із нейродегенерацією, індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу.

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.

Отримані результати дають можливість патогенетично обґрунтувати корекцію когнітивних розладів за вказаних умов.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями основних положень та висновків наукових досліджень О.Г. Кметь у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Буковинського державного медичного університету, фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського,

біохімії та фармакології Ужгородського національного університету, експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету, що засвідчують відповідні акти впровадження.

6. Загальна характеристика роботи

Дисертаційна робота викладена на 391 сторінці комп'ютерного тексту. Наукова робота написана українською мовою згідно із загальноприйнятими вимогами. Вона складається з анотації, вступу, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація містить 35 таблиць та 96 рисунків. Список використаних літературних джерел містить 596 найменувань (з них 96 кирилицею та 500 латиницею).

Вступ відображає актуальність теми, зв'язок з планами науково-дослідних робіт, мету і завдання дослідження, об'єкт і предмет дослідження, мету і завдання дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, публікації.

Огляд літератури складається з 3 підрозділів. У розділі детально проаналізовано джерела літератури, в яких висвітлюється сучасний стан питання про патогенетичні механізми нейродегенеративних захворювань. Аналіз літературних джерел щодо актуальності та стану проблеми, наявних статистичних даних, соціально-економічному значенню, сучасних аспектів фармакотерапії нейродегенеративних захворювань викладено з високим рівнем деталізації. Крім того, автор наводить літературні дані щодо патогенетичної основи нейродегенеративних процесів, що добре ілюстровано рисунками.

Базуючись на аналізі літературних джерел, дисертантка науково обґрунтовує сучасна напрями щодо патогенетичної фармакотерапії нейродегенеративних захворювань. Також дисертант ефективно розкриває тему перспективи фармакологічної корекції когнітивних порушень при нейродегенеративних захворюваннях, акцентуючи увагу на її патогенетичній обґрунтованості.

На основі проведеного аналізу літературних даних дисертант обґрунтовує перспективну ефективність нейропротектора, нового модулятора ГАМК-рецепторів, похідного β -карболінів, карбацетама та еналаприлу при фармакотерапії нейродегенеративних захворювань ЦНС, зважаючи на переплетіння патофізіологічних механізмів нейродегенерації, безпосередньої участі у ній ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової системи.

У розділі «*Матеріали та методи дослідження*» описано дизайн проведеного дослідження, зазначені усі його складові. Надана характеристика групам дослідження. Автор дисертації ретельно наводить деталі двом методикам відтворення нейродегенерації ЦНС, структурує та детально описує матеріали та застосовані методи дослідження. Робота виконана відповідно до існуючих вимог, на достатній кількості експериментальних тварин із дотриманням сучасних вимог по гуманному ставленню до них протягом хронічного дослідження. Дизайн дослідження дисертант детально описує, що надає чітке розуміння методології дослідження. Методологія дослідження включає патофізіологічні, біохімічні, морфологічні та фармакологічні методи, що викладені в достатньому обсязі. Детально зазначені методи статистичної обробки одержаних результатів.

Результати власних досліджень викладено у 6 розділах.

У 3-у розділі представлені результати дослідження впливу карбацетама та еналаприлу на функціональний стан ЦНС при скополамін-індукованій нейродегенерації та нейродегенерації, спричиненій цукровим діабетом 2 типу. Також проведено аналіз зміни моторної поведінки щурів за умов нейродегенерації в тесті «відкрите поле» та наведені особливості орієнтовно-дослідницької активності, емоційної поведінки, формування умовного рефлексу пасивного уникнення за умов відтворюваної нейродегенерації ЦНС. Представлені результати комплексного впливу комбінації карбацетама та еналаприлу на покращення когнітивної здатності щурів зі скополамін-індукованою та нейродегенерацією внаслідок цукрового діабету 2 типу.

Отримані в цьому розділі дані зведені у 8 таблиць та відображені на 3 рисунках. За результатами, які викладені в 3 розділі, опубліковано 13 наукових

робіт.

4-й розділ дисертації присвячений висвітленню результатів морфологічного дослідження кори головного мозку та гіпокампу щурів після введення модулятора ГАМК-рецепторів та інгібітора ренін-ангіотензинової системи за умов розвитку експериментальних нейродегенерацій. В динаміці експериментальних нейродегенерацій простежені морфологічні зміни кори головного мозку та гіпокампу, що підтверджує адекватність застосованих моделей дегенеративним змінам у структурах мозку. Також продемонстровано морфологічні докази ефективною корекції скополамін-індукованої нейродегенерації та нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу у корі головного мозку та гіпокампі введенням карбацетаму та еналаприлу. Значна увага приділяється вивченню морфологічних перебудову структурі нейронів під впливом застосованих фармакологічних препаратів.

Отримані в цьому розділі результати відображені на 23 рисунках. За результатами, які викладені в цьому розділі, опубліковано 8 наукових робіт.

У 5-у розділі оприлюднено результати біохімічних досліджень стану прооксидантно-антиоксидантної системи та системи оксиду за умов скополамін-індукованої нейродегенерації та її корекції карбацетамом. У рамках дослідження ймовірності нормалізації патобіохімічних механізмів при центральній дегенерації внаслідок фармакокорекції карбацетамом, дисертанткою описані результати власних досліджень, які відображають вплив карбацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної, тіол-дисульфідної систем, системи оксиду азоту, фібринолізу-протеолізу та стан мітохондрій при моделюванні експериментальної скополамін-індукованої нейродегенерації.

Отримані в 5 розділі дані зведені у 5 таблиць та відображені на 2 рисунках. За результатами, які викладені в цьому розділі, опубліковано 11 наукових робіт.

У 6-у розділі автор висвітлює одержані результати, які висвітлюють виражений нейропротективний ефект еналаприлу за модельних умов. Підтверджено зниження вмісту під впливом 14-денного введення еналаприлу

продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою, та білків нейтрального та основного характеру, що вказує на зниження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та білків у щурів із моделлю скополамінової нейродегенерації у корі головного мозку та гіпокампі.

Отримані в 6 розділі дані зведені у 7 таблиць та відображені на 4 рисунках. За результатами, які викладені в цьому розділі, опубліковано 10 наукових робіт.

У 7-у розділі представлені результати дослідження впливу карбацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної системи та системи оксиду азоту при моделюванні нейродегенерації, індукованої цукровим діабетом 2 типу. Дисертанткою встановлено зменшення лізису колагену, ферментативної фібринолітичної активності в корі головного мозку, лізис низькомолекулярних білків у гіпокампі; зниження показників протеолізу у корі головного мозку та у гіпокампі щурів під впливом карбацетаму у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД. Автор наукової роботи висловлює стосовно патогенетичної обґрунтованості доцільності введення карбацетаму щурам з нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу.

Отримані в цьому розділі дані зведені у 4 таблиці та відображені на 10 рисунках. За результатами, які викладені в цьому розділі, опубліковано 12 наукових робіт.

8-й розділ присвячений висвітленню кореляційного аналізу ефективності впливу еналаприлу на процеси ліпопероксидації та антиоксидантного захисту і активність системи оксиду азоту за умов індукованої цукровим діабетом 2 типу нейродегенерації. Автором впевнено доведено антиоксидантні властивості еналаприлу, який додатково до цього стабілізує активність системи NO в корі головного мозку та гіпокампі, а також зменшує інтенсивність процесів фібринолізу та протеолізу, що ініціює виражений нейропротективний ефект.

Розділ добре ілюстрований великою кількістю рисунків, а представлені в ньому таблиці адекватно відображають отримані результати. Розділ має важливе теоретичне та перспективне практичне значення. За його результатами

опубліковано 9 наукових робіт.

В 9-му розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» дисертанткою чітко проаналізовано результати власних досліджень та об'єктивно проведено їх порівняння з даними літературних джерел, які були опубліковані іншими вченими.

Дисертація завершується *висновками*, які сформульовані грамотно та логічно та аргументовано випливають із матеріалів дисертації та повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Список використаних джерел літератури складений згідно із встановленими вимогами.

Таким чином, загальний аналіз дисертації О.Г. Кметь дозволяє зробити висновок, що за оформленням та за структурою вона відповідає чинним вимогам, затвердженим Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р.

Наукова робота О.Г. Кметь побудована методологічно вірно, ґрунтується на дослідженні достатньої кількості матеріалу, що дозволяє зробити статистично достовірні та коректні висновки.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Дисертація є оригінальною роботою та відповідає вимогам академічної доброчесності.

7. Повнота матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях

За темою дисертації опубліковано 56 друкованих робіт, в яких повністю відображається зміст проведених досліджень. 36 робіт дисертанткою опубліковано одноосібно

В активі дисертантки 22 статті, у тому числі 15 статей у вітчизняних та іноземних наукометричних виданнях, які індексуються базами даних SCOPUS та Web of Science, та 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України. За темою дисертаційних досліджень надруковані 34 тези доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій.

Апробація роботи була проведена на 23 національних наукових форумах.

8. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження

Дисертація написана згідно з чинними вимогами ДАК МОН України.

Під час рецензування дисертаційної роботи і реферату виникли окремі запитання і зауваження, на які варто звернути увагу переважно в дискусійному аспекті.

Мені цікава думка дисертантки на наступні запитання.

1. Яким Ви вважаєте механізм дії двох обраних фармакологічних препаратів – чи можна говорити про їх адитивність або синергічну дію?

2. Ви зможете пояснити патогенез формування мнестичних розладів за умов нейродегенеративних змін нейронів ЦНС? Що в такому разі може бути провідним патогенетичним механізмом?

3. В патогенезі когнітивних порушень відома моноамінергічна теорія виникнення. Чому саме Ви обрали для дослідження холінергічну та ГАМК-ергічну нейромедіаторні системи?

4. Цікавою є патогенетична значущість ренін-ангіотензинової системи за умов формування нейродегенеративних змін в ЦНС.

5. Яким провідним, на Вашу думку, є механізм реалізації нейропротективного ефекту при сумісному призначенні карбацетаму та еналаприлу?

6. Чим Ви керувалися при виборі кори головного мозку та гіпокампу в якості структур мозку для визначення процесів нейродегенерації?

В мене також виникли окремі зауваження. В огляді літератури дисертації бажано було би навести посилання на роботи, з яких взяти рисунки.

Рисунки 1, 2 і 4 наведені англійською мовою, тоді як вся наукова робота викладена українською мовою.

У назвах до розділів 7 і 8 пропущено слово «азоту» (йдеться про оксид азоту). На рисунках 3.1, 3.2, 5.1а, 5.1б та подібних при наявності достовірних статистичних змін бажано було би їх позначити.

Є поодинокі граматичні та стилістичні помилки, проте, наведені

зауваження є непринциповими та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи в цілому.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Матеріали дисертаційної роботи О.Г. Кметь можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення у навчальній діяльності вищих медичних закладів при викладенні розділів загальної патофізіології, патофізіології ендокринної системи та патофізіології нервової системи.

Клінічна спрямованість висновків дисертаційної роботи в частині розробки патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції нейродегенеративних захворювань ЦНС введенням карбацетаму та еналаприлу підстави рекомендувати результати до практичного використання в роботі неврологічних відділень обласних та міських лікарень.

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Кметь Ольги Гнатівни «Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є завершеною, самостійно виконаною науково-дослідною роботою, яка містить теоретичне узагальнення результатів і нове рішення актуальної наукової проблеми дослідження ефективності застосування церебропротекторів за умов експериментальної нейродегенерації ЦНС на підставі дослідження патогенезу даного патологічного стану.

У даній роботі не використовувались положення кандидатської дисертації автора. Тема дисертації є актуальною, а науковий напрям досліджень – оригінальним. Автор застосувала сучасні методи наукового дослідження, які є адекватними та достатніми для вирішенню поставлених у роботі задач. Проведено великий об'єм клінічних експериментальних та лабораторних досліджень, які дозволили отримати важливі нові, науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота О.Г. Кметь відповідає паспорту спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія (медичні науки), затвердженому постановою Президії ВАК України 11.02.2002 року № 14-09/8.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, рівнем методичного підходу, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, ступенем обґрунтованості та вірогідності положень і висновків дисертація повністю відповідає пунктам 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р., а її автор Кметь Ольга Гнатівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

Заслужений діяч науки і техніки України
завідувач кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету
МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Вастьянов Р.С.

