

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МОЗ УКРАЇНИ

КМЕТЬ Ольга Гнатівна



УДК. 616.831-003.8-02-092-085:612.434'14

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ  
МОДУЛЯТОРІВ ГАМК-ЕРГІЧНОЇ ТА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

22 – Охорона здоров'я

Реферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Чернівці – 2023

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор **Філіпець Наталія Дмитрівна**  
Буковинський державний медичний університет МОЗ України  
професор кафедри фармакології

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**,  
Тернопільський національний медичний університет  
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри екстреної  
та стимуляційної медицини;
- доктор медичних наук, професор **Вастьянов Руслан Сергійович**,  
Одеський національний медичний університет МОЗ України,  
завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології  
імені В. В. Підвисоцького;
- доктор медичних наук, професор **Павлова Олена Олексіївна**,  
Харківський національний медичний університет МОЗ України,  
професор кафедри загальної та клінічної патофізіології  
ім. Д.О. Альперна.

Захист відбудеться 18 грудня 2023 р. об 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 Буковинського державного медичного університету МОЗ України ( 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Буковинського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

Учений секретар докторської ради Д 76.600.02



Сніжана СОКОЛЬНИК

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**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 (G. Doblhammer et al., 2022; J.-T. Wang et al., 2022; S. Zizhen et al., 2021; L. Zheng et al., 2021). 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 (J.W. Błaszczuk, 2023; F. Davenport et al., 2023; M. Benatar et al., 2022; M. Calabrò et al., 2021; M.K. Poddar et al., 2021). Діагностика на ранніх етапах, ідентифікація латентної (пресимптоматичної) стадії нейродегенеративного процесу і використання існуючих засобів фармакологічної корекції дозволяють позитивно змінювати перебіг НДЗ та істотно покращувати якість життя хворих (A. Casamitjana et al., 2020; L. Gaetani et al., 2021; M. Benatar et al., 2022). 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 (V. Castelli et al., 2019; A. Shofiul et al., 2021; J. Guo et al., 2022). 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 глікозилування, 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 (C. Wells et al., 2021; S. Azam et al., 2021; G. Calabrese et al., 2022; A. Ochneva et al., 2022; A. Bigi et al., 2022). Як наслідок, виникають збої у функціонуванні низки нейрогуморальних систем: холінергічної, ГАМК-ергічної, ренін-ангіотензинової системи тощо (H. Hampel et al., 2018; K. K. Siddappa et al., 2021; A. Gasiorowska et al., 2021; Zhi-R. Chen et al., 2022; R.I. Teleanu et al., 2022).

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 (B. C.-F. Guzmán Y. et al., 2018; G. A. Czapski et al., 2021; L. Melgosa-Ecenarro et al., 2022; Y. Li et al., 2023). 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 (O. A. Abiodun et al., 2020; S. Haron et al., 2021; W. Bild et al., 2022; E. Bajwa et al., 2022). У головному мозку взаємозв'язок між нейромедіаторами та ренін-ангіотензиною системою існує: посилення експресії ангіотензину II знижує вивільнення ацетилхоліну та ГАМК (La D. Jackson et al., 2018; O. A. Abiodun et al., 2020; M. R. Singh et al., 2021; L. D. Ochoa-de la Paz et al., 2021; M. Ouk et al., 2021).

Серед причин розвитку нейродегенерації важливу роль відіграє і цукровий діабет (ЦД), захворюваність на який суттєво зростає (J. Liu et al., 2020; M. Mirzaei et al., 2020; F. Hill-Briggs et al., 2021; M. Ortiz-Martínez et al., 2021). Відомо, що гіперглікемія негативно впливає на церебральний метаболізм, сприяє атрофії нейронів і прискорює старіння мозку (A. M. Garcia-Serrano et al., 2020; M. Gupta et al., 2022; B. Antal et al., 2022; C. Carvallo 2022). Беззаперечним є той факт, що зниження когнітивних функцій є одним із основних ускладнень ЦД. Тому однією з гіпотез нейродегенерації є припущення взаємозв'язку між ЦД і процесами нейродеструкції (A. Farhadi et al., 2019; J. Madhusudhanan et al., 2020; E. Frison et al., 2021; R. Hamzé et al., 2022; A. González et al., 2022; R. Duran et al., 2022; B. Antal et al. 2022; A. M. Carpucho et al., 2022).

Все вищевказане визначає наукову та практичну значущість поглибленого вивчення механізмів НДЗ, що дасть можливість сформулювати новий науковий напрям для вирішення проблеми прогресування нейродегенеративних процесів та обґрунтувати нові патогенетичні основи медикаментозного лікування.

**Зв'язок роботи 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). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета дослідження.** З'ясувати механізми індукованої, зниженими холінергічними впливами і цукровим діабетом 2 типу, нейродегенерації та оцінити ефективність модулятора ГАМК-ергічної системи карбацетаму та блокатора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу для експериментального обґрунтування нових патогенетичних напрямів медикаментозної нейропротекції.

**Завдання дослідження.** Відповідно до мети визначено такі основні завдання дослідження:

1. Вивчити зміни функціонального стану центральної нервової системи лабораторних білих щурів при нейродегенерації, яка спричинена блокадою центральних холінергічних впливів скополаміном та цукровим діабетом 2 типу.

2. Оцінити структурно-функціональний стан мітохондрій та показники енергетичного забезпечення кори головного мозку і гіпокампа щурів на моделях експериментальної нейродегенерації.

3. Визначити стан прооксидантно-антиоксидантної системи в корі головного мозку та гіпокампі щурів при нейродегенерації, індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу.

4. З'ясувати участь системи монооксиду азоту в патогенезі індукованої скополаміном та цукровим діабетом 2 типу нейродегенерації.

5. Дослідити роль тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу в

механізмах розвитку експериментальної нейродегенерації.

6. Визначити гістоморфологічні особливості кори головного мозку та гіпокампа щурів з нейродегенерацією при підвищених антихолінергічних впливах і цукровому діабеті 2 типу.

7. Вивчити функціональні реакції центральної системи, структурно-функціональні зміни мітохондрій кори головного мозку та гіпокампа щурів із нейродегенерацією після застосування модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму.

8. Охарактеризувати особливості впливу карбацетаму на біохімічні механізми розвитку нейродегенерації при підвищених антихолінергічних впливах і цукрового діабету 2 типу.

9. З'ясувати можливості блокатора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу при порушеннях системи монооксиду азоту, фібринолізу/протеолізу, антиоксидантного захисту, енергозабезпечення і структурно-функціонального стану центральної нервової системи у щурів із нейродегенерацією.

10. На основі отриманих результатів проведених досліджень оцінити роль ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем у механізмах розвитку нейродегенерації, індукованої зниженням центральних холінергічних впливів та цукровим діабетом 2 типу.

11. Обґрунтувати доцільність застосування модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму та інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту еналаприлу для профілактики розвитку та патогенетичної корекції дегенеративних процесів при захворюваннях центральної нервової системи.

**Об'єкт дослідження** – структурно-функціональні та біохімічні зміни при дегенеративних процесах у нейронах, зокрема, кори головного мозку та гіпокампа лабораторних білих щурів зі зниженими центральними холінергічними впливами і цукровим діабетом 2 типу.

**Предмет дослідження** – механізми нейродегенеративних процесів та ефективність патогенетичної корекції модуляторами активності ГАМК-ергічної і ренін-ангіотензинової системи за умов розвитку індукованої скополаміном і цукровим діабетом 2 типу нейродегенерації.

**Методи дослідження:** експериментальні патофізіологічні (моделювання у лабораторних білих щурів нейродегенерації блокадою центральних холінергічних впливів скополаміном та цукровим діабетом 2 типу); біохімічні (визначення в корі головного мозку і гіпокампі показників стану мітохондрій, про-антиоксидантної та системи оксиду азоту, фібринолізу/протеолізу); фармакологічні (застосування модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму та інгібітора ренін-ангіотензинової системи еналаприлу); морфологічні (дослідження структурних змін кори головного мозку та гіпокампа); математико-статистичні (статистична обробка одержаних даних). Аналогічні дослідження проводились за фізіологічних умов експерименту.

**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, індукованої 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.

**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-ергічної та ренін-ангіотензинової систем, як складових корекції, є суттєвим підґрунтям для клінічної апробації досліджуваних препаратів при широкому колі 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.

**Особистий внесок здобувача.** Наукова робота виконана дисертантом самостійно. Особистий внесок автора полягає у формулюванні мети, завдань досліджень, обранні та виконанні експериментальних моделей, проведенні всього об'єму експериментальної частини роботи, опрацюванні та аналізі вітчизняної й зарубіжної наукової літератури, статистичній обробці отриманих числових даних, інтерпретації отриманих наукових фактів, здійсненні їх аналізу, написанні усіх розділів дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь здобувача полягала в пошуку літературних джерел, виконанні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів та їх аналізу, формулюванні висновків і підготовці публікацій до друку.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення наукової роботи доповідалися та обговорювалися на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2018 р.), VII Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції, присвячених 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка (Полтава, 2018 р.), II всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю (Дніпро, 2018 р.), XX-му з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г.Костюка (Київ, 2019 р.), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (Чернівці, 2019 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Читання Підвисоцького» (Одеса, 2019 р.), науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (Чернівці, 2019 р.), IX з'їзді ендокринологів України (Харків, 2019 р.), II та III науково-практичних інтернет-конференціях з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2019 р., 2020 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині» (Дніпро, 2019 р.), V науково-практичній конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», присвяченої пам'яті професора д. мед. н.

Вікторова О.П. (Київ, 2019 р.), IV міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення» (Харків, 2020 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020» (Запоріжжя, 2020 р.), науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Харків, 2020 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України (Одеса, 2020 р.), XII всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», II Галицькі читання (Тернопіль, 2020 р.), XII та XIII науково-практичних інтернет-конференціях «Фармакоеконіміка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2020 р., 2021 р.), науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XX Данилевські читання)» (Харків, 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченій 140-річчю з дня народження академіка О.О. Богомольця (Київ, 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2021 р.), всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» (Тернопіль, 2022 р.), на підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького персоналу БДМУ (Чернівці, 2018-2022 рр.).

**Публікації.** 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.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена 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 95 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводилося на 350 статовозрілих білих щурах-самцях масою 180-200 г. Вивчали функціональний стан центральної нервової системи, структурно-функціональний стан мітохондрій, пероксидне окиснення ліпідів та білків, антиоксидантний захист, систему монооксиду азоту, тканинний фібриноліз та необмежений протеоліз, енергетичний обмін, морфологічні зміни у корі головного мозку та гіпокампі за умов розвитку нейродегенерації внаслідок підвищення антихолінергічних впливів і цукрового діабету 2 типу.



Упродовж місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії при сталій температурі 20-21<sup>0</sup> С з вільним доступом до їжі та води, в окремих клітках та природною зміною світла і темряви (по розміру достатніх для вільного переміщення). Експериментальні втручання та забій тварин здійснювали з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Протоколи експериментальних досліджень та їх результати затверджені рішенням комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол No 6 від 16.03.2023р.).

Відповідно до задач щури були розподілені на наступні групи:

1. Здорові щури з внутрішньоочеревинним (в/оч) введенням фізіологічного розчину.
2. Щури, яким моделювали нейродегенерацію внутрішньоочеревинним введенням скополаміну гідрохлориду.
3. Щури, яким моделювали нейродегенерацію ЦД 2 типу.
4. Щури, яким після моделювання нейродегенерацій вводили карбацетам.
5. Щури, яким після моделювання нейродегенерацій вводили еналаприл.

Нейродегенерацію внаслідок підвищення антихолінергічних впливів моделювали шляхом щоденного внутрішньоочеревинного введення (в/оч) скополаміну гідрохлориду (Sigma-Aldrich, США) у дозі 1,0 мг/кг 1 раз на день протягом 27 днів (Дейко Р. Д. та ін., 2017). Для моделювання нейродегенерації, індукованої ЦД 2 типу двомісячним щурам-самцям внутрішньоочеревинно вводили стрептозотонин (Sigma-Aldrich, США) у дозі 30 мг/кг маси тіла (Szkudelski T. 2001). Тварини перед введенням антибіотику знаходились на високожировій дієті протягом 4 тижнів (Soriano F. G. et al. 2001.; Jurgoński A. et al. 2014; Damasceno D. C. et al. 2014). Відтворення ЦД 2 типу підтверджували на 7 добу після введення Stz визначенням натщесерце концентрації глюкози в плазмі крові. Із експерименту виключали щурів, у яких гіперглікемія була нижчою, ніж 10 ммоль/л. На 10-й тиждень після введення Stz ЦД 2 типу верифікували за основними показниками вуглеводного і ліпідного обміну, позитивним глюкозолерантним тестом та морфологічними змінами.

Модулятор ГАМК-рецепторів карбацетам вводили дозою 5 мг/кг маси тіла в 1 мл фізіологічного розчину. За літературними даними діапазон доз досліджуваного препарату коливається від 3 до 20 мг/кг (Gmiro V. E. et al. 2002). Обрана нами доза застосовувалась іншими науковцями для дослідження антигіпоксичних, антиішемічних ефектів карбацетама за інших експериментальних умов (Ziablitsev S. V. et al. 2017; Козак Д. В. 2015; Вересюк Т. О. та ін. 2020). Інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту еналаприл (Здоров'я, Україна) вводили внутрішньоочеревинно дозою 1,0 мг/кг маси тварини (Гоженко А. І. та ін., 2013).

Когнітивну здатність щурів оцінювали за показниками тестів «відкрите поле» та «умовний рефлекс пасивного уникання» (УРПУ) (Буреш Я. та ін. 1991; Беленічев І. Ф. та ін. 2015). Для проведення тесту «відкрите поле» використовували

камеру з пластиковими стінками висотою 40 см. Щурів розміщували в центрі камери і реєстрували час адаптаційного періоду «нерухомості» – латентного періоду (ЛП), після чого спостерігали 3 хв за активною поведінкою. Реєстрували показники (кількість): рухової активності – перетнуті квадрати; орієнтовно-дослідницької активності – вертикальні стійки, обстеження отворів; емоційні реакції – грумінг (умивання), фекальні болюси (дефекація), уринації (сечовиділення).

Виведення тварин із експерименту проводилося шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. На холоді виймали головний мозок, ретельно промивали охолодженим 0,9 % розчином NaCl і за стереотаксичним атласом виділяли кору головного мозку та гіпокамп (Paxinos G. et al. 2013). Оскільки саме ці частини головного мозку першочергово страждають при нейродегенеративних процесах (Akinyemi R. O. et al. 2017; Rumeysa M. A. et al. 2018). Цитоплазматичну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування гомогенату кори та гіпокампа на рефрижераторній центрифугі при 1000 g 10 хв, потім 1400 g 10 хв при температурі 4 С.

Мітохондріальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування гомогенатів досліджуваних структур. Отриманий осад (мітохондріальна фракція) негайно використовували для досліджень. Набухання мітохондрій реєстрували за їхньою здатністю до розширення-скорочення і зміни оптичної густини. Відносну швидкість набухання мітохондрій в інкубаційному розчині розраховували шляхом зміни значення E520 (Лідер В. А. та ін. 1985). Концентрація протеїну в середовищі інкубації становила 0,4 мг/мл.

**Вивчення пероксидного окиснення ендогенних ліпідів** визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Yaremii I. et al. 2020), яка за високої температури і кислого середовища реагує з карбонільними сполуками з утворенням забарвленого комплексу, що містить 1 молекулу малонового альдегіду і 2 молекули 2-тіобарбітурової кислоти (ТБКАП). Кількість ТБКАП розраховували в мкмоль/г тканини.

**Визначення продуктів окиснювальної модифікації білків.** Продукти білкової пероксидації визначали за реакцією з 2,4 – динітрофенілгідразаном за методикою І.Ф. Мещишена (Gerush I. V. et al. 2018). Вміст ОМБ у гомогенетах визначали за кількістю продуктів їх окиснювальних модифікацій за методом спектрофотометрії при довжині хвилі 370 і 430 нм. Методика ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків із 2,4-динітрофенілгідразаном з утворенням його похідних, оптичну щільність яких визначали спектрофотометрично. Вміст окиснювальної модифікації білків виражали в од/г тканини.

Вміст *відновленого глутатіону* (G-SH) визначали спектрофотометрично за реакцією G-SH з 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою (реактив Елмана). Вміст глутатіону виражали в мкмоль/г тканини (Yaremii I. et al. 2020).

Вміст *сульфгідрильних груп* (SH-групи) визначали спектрофотометрично за реакцією 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойної кислоти з вільними SH-групами (Мещишен І.Ф., 2002). Вміст виражали в нмоль/мг протеїну

#### **Визначення активності ферментів:**

*Глутатіонпероксидаза (ГП)* [КФ 1.11.1.9: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - оксидоредуктаза]. Про активність даного ферменту судили за кількістю окисненого глутатіону, що утворився із відновленого глутатіону при знешкодженні H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в

глутатіонпероксидазній реакції (Yaremii I. et al. 2020). Активність ферменту виражали в нмолях утвореного G-SH/мг білка за 1хв.

*Глутатіонредуктаза* (ГР) [КФ 1.6.4.2, НАДФН2: глутатіон-оксидоредуктаза]. Активність ГР визначали за зменшенням кількості НАДФН у інкубаційному середовищі. Активність ГР виражали у нмоль НАДФН, використаного в реакції на 1 мг білка за 1 хв (Yaremii I. et al. 2020).

*Каталаза* [КФ 1.11.1.6,  $H_2O_2$ :  $H_2O_2$ -оксидоредуктаза]. Принцип методу полягає в тому, що каталаза каталізує розщеплення  $H_2O_2$ , а решту, незруйновану частину пероксиду водню вимірювали за допомогою молібдату амонію, який з  $H_2O_2$  утворює стійкий забарвлений комплекс (Лугініч Н. М. 2020).

*Супероксиддисмутази* (СОД) [КФ 1.15.1.1] визначали за ступенем інгібування процесу відновлення нітротетразолію синього в системі феназинметасульфат –  $NAD^+ + H^+$  – нітротетразолій синій. Активність ферменту виражали в одиницях активності, розрахованих на 1 мг протеїну. Одна одиниця активності ензиму відповідає 50% гальмуванню реакції відновлення нітротетразолію за 10 хв. (Григор'єва Н. П. та ін. 2008).

*Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа* [КФ 1.1.1.49, НАДФ-оксидоредуктаза]. Активність визначали за методом Kornberg A., Norecker V.L. в модифікації Захар'їна Ю.Л. (Yaremii I. et al. 2020). Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в тканинах виражали в нмолях утвореного НАДФН/мг білка за 1хв.

*Сукцинатдегідрогеназа* [КФ 1.3.5.1, сукцинат-убіхінон-оксидоредуктаза] визначали за методикою Єщенко (Григор'єва Н. П. та ін. 2008). Принцип методу полягає у відновленні ферицианіду калію, розчин якого має жовте забарвлення, до безбарвного фероцианіду калію сукцинатом під дією сукцинатдегідрогенази. Активність ензиму пропорційна кількості ферицианіду. Активність виражали в нмоль сукцинату/хв на 1 мг білка.

*$\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназа* ( $\alpha$ -КГДГ) [КФ 1.2.4.2] визначали за методом Gupta and Dekker (Semenovich D. S. et al. 2022; Gupta S. C. et al. 1980). Активність дегідрогенази виражали у нМоль відновленого  $K_3[Fe(CN)_6]$  на 1 г протеїну за одиницю часу (нМоль/(хв·г)).

*Концентрацію протеїну* визначали за методом Лоурі (Lowry O. H. et al. 1951). Принцип методу ґрунтується на утворенні біуретового комплексу, який у присутності реактиву Фоліна дає синє забарвлення, інтенсивність якого прямопропорційна вмісту протеїну. Визначення проводили за набором для визначення вмісту протеїну за методом Лоурі фірми SIMKO Ltd, Україна.

*Вміст стабільних метаболітів монооксиду азоту (нітритів) ( $NO_2$ )* визначали за методом Гріса (Чекман І. С. та ін. 2010). *Активність NO-синтази (NOS)* [КФ 1.14.13.39] визначали спектрофотометричним методом (Колесник Ю. М. та ін. 2005).

*Дослідження тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу.*

Дослідження біохімічних маркерів нейрональної патології передбачає визначення стану протеолізу/фібринолізу, яке проводили за методикою (Магаляс В. М. та ін. 2001) із використанням набору реактивів Simko Ltd (м. Львів, Україна). Фібринолітичну активність (ФА) визначали на основі реакції з азофібрином (НВФ «Simko Ltd.», Львів), тобто фібрину, асоційованого з азобарвником оранжевого кольору, який дає в лужному середовищі яскраво-червоне забарвлення. Визначали також сумарну фібринолітичну активність (СФА), ферментативну (ФФА) та

неферментативну фібринолітичну активність (НФА). Протеолітичну активність оцінювали, як і фібриноліз у Е440/год/г.

**Дослідження морфологічного стану головного мозку** проводили в лабораторії кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України за консультативною допомогою професора І.С. Давиденка. Для морфологічного дослідження біоптати тканин головного мозку фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал зневоднювали в розчинах етилового спирту і ущільнювали парафіном при температурі 58°C. Парафінові гістологічні зрізи тканин досліджуваних структур товщиною 5 мкм виготовляли санним мікротомом МС-2, після депарафінізації одні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, інші – нейтральним червоним за методикою Нісля для виявлення тигроїдної субстанції (нейтральний червоний дає такі самі результати, як і тіонін, але тигроїдна субстанція забарвлюється не в синій, а червоний колір) (Venegucci F. 2016). Мікропрепарати вивчали в світловому мікроскопі. Цифрові копії оптичного зображення отримували за допомогою цифрового фотоапарата Olympus SP550UZ та аналізували за допомогою спеціалізованої для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) (Ferreira T. et al. 2012).

Глікемію визначали вранці натще за допомогою глюкометра One Touch Ultra Easy (Life Scan, Deutschland). Для верифікації розвитку стрептозотоцин-індукованого ЦД 2 типу дослідним тваринам проводили пероральний тест толерантності до глюкози (Галенова Т.І. та ін. 2010; Курило Х. І. та ін. 2016). У плазмі крові визначали рівень інсуліну та біохімічні показники (загальні ліпіди, холестерин, холестерин ЛПВЩ). Уміст інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою імунолюмінесцентного аналізу на автоматичному імунохемилюмінесцентному аналізаторі (SnibeCo., Ltd, КНР) з використанням тест-набору «Maglumi». Біохімічні показники – фотоколориметрично за загальноприйнятими методиками з використанням діагностичних наборів «Реагент» та НВП «Філісіт-діагностика» (м. Дніпро). Також використовували математичну модель інсулін-глюкозного зв'язку Homeostasis Model Assessment (НОМА) [398]. Індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін (мкОД/мл)}}{22,5 \text{ (константа)}}$$

### **Методи статистичного аналізу**

Цифрові результати експериментальних досліджень опрацьовані на персональному комп'ютері пакетом прикладних і статистичних програм EXCEL з пакету MS Office 2007 (Microsoft Corp., США), пакету STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень у дослідних і контрольних групах тварин визначали коефіцієнт Стьюдента (t), після чого визначали вірогідність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої. За статистично вірогідні зміни вважали зміни при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Зниження когнітивних функцій є одним з основних ускладнень НДЗ. Тому нами було вивчено поведінку щурів у тесті «відкрите поле». У результаті проведеного дослідження виявлено у щурів з нейродегенерацією збільшення ЛП адаптації на 53,4 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з групою контролю (табл. 1).

Таблиця 1.

Вплив карбацетаму та еналаприлу на рухову, орієнтовно-дослідницьку і емоційну активність щурів із моделями нейродегенерації в тесті «відкрите поле» ( $M \pm m, n=7$ )

Показники	Контроль	Скополамін-індукована нейродегенерація		
		Модельна патологія	Модельна патологія + карбацетам	Модельна патологія + еналаприл
Латентний період (час адаптації), с	10,43±1,51	16,8±1,57*	13,0±0,82***	19,0±0,82*
<i>Рухова активність</i>				
Кількість перетнутих квадратів	23,00±1,83	13,7±1,11*	17,7±0,75***	22,1±4,03
<i>Орієнтовно-дослідницька активність</i>				
Стійки	9,29±1,11	3,0±0,82*	7,1±1,22***	8,3±1,11*
Отвори	12,57±0,98	6,4±0,98*	9,9±0,90***	9,0±0,82*
<i>Емоційні реакції</i>				
Грумінг	7,86±0,69	2,7±0,75*	4,3±0,69*	5,6±0,98***
Уринації	4,14±0,69	1,4±0,48	1,3±0,49	2,6±0,53***
Фекальні болюси	3,71±0,76	0,7±0,48	1,4±0,53	2,4±0,53 ***
Показники	Контроль	Нейродегенерація, індукована цукровим діабетом 2 типу		
		Модельна патологія	Модельна патологія + карбацетам	Модельна патологія + еналаприл
Латентний період (час адаптації), с	10,43±1,51	16,00±1,00*	12,14±0,90**	14,71±1,11*
<i>Рухова активність</i>				
Кількість перетнутих квадратів	23,00±1,83	14,29±1,11*	19,14±1,22***	18,86±1,22***
<i>Орієнтовно-дослідницька активність</i>				
Стійки	9,29±1,11	3,57±0,79*	8,29±1,11***	9,00±1,16***
Отвори	12,57±0,98	7,00±0,82*	10,29±1,11***	9,00±0,82*
<i>Емоційні реакції</i>				
Грумінг	7,86±0,69	3,14±0,69*	5,57±0,82* ***	6,14±0,69***
Уринації	4,14±0,69	2,00±0,58*	1,71±0,76	4,00±0,58***
Фекальні болюси	3,71±0,76	1,14±0,38*	1,86±0,69	3,43±0,54***

Примітка: достовірність порівняно з: контролем - \*; нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу - \*\* і скополаміном - \*\*\*.

У щурів, яким вводили карбацетам, цей показник знижувався на 24,1 % ( $p \leq 0,05$ ), а при введенні еналаприлу – не відрізнявся від значення модельної патології. Оскільки особливостями даного тесту є освітлений відкритий простір і новизна середовища, то певне напруження і зміни поведінки щурів, які проявляються збільшенням ЛП адаптації у щурів із нейродегенерацією, вказують на підвищення ступеня ризику: розгубленість, страх, дезорієнтацію в незнайомій обстановці. Рухова активність у щурів із нейродегенерацією знижувалась: кількість перетнутих квадратів зменшувалась на 37,9 % ( $p \leq 0,05$ ). Після введення карбацетаму цей показник зростав на 33,9 % ( $p \leq 0,05$ ) та на 31,9 % ( $p \leq 0,05$ ) – після введення еналаприлу, що вказує на покращення горизонтальної рухової активності завдяки пригніченню рівня психологічної напруги у щурів із нейродегенерацією. Водночас аналіз вегетативної поведінки не виявив змін кількості уринацій і фекальних болюсів при застосуванні карбацетаму, що в цілому дозволяє судження про відсутність його значущого впливу на рівень емоційності щурів за даних умов експерименту. При цьому введення еналаприлу сприяло зростанню кількості уринацій та фекальних болюсів відповідно в 2 та 3 рази ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з модельними щурами.

Оцінка когнітивної здатності за тестом УРПУ показала (табл. 2), що у контрольних щурів із нейродегенерацією сформувався стійкий рефлекс на больове подразнення електричним струмом. Через 1 добу з моменту стимуляції електричним струмом ЛП збільшувався на 57,8 % ( $p \leq 0,05$ ). Однак, на зниження пам'яті у щурів і пригнічення УРПУ на 14-ту добу після моделювання нейродегенерації, вказувало зменшення ЛП входу в темний відсік порівняно з показниками II серії на 35,1 % ( $p \leq 0,05$ ). Водночас динаміка змін у II і III серіях характеризувалась зменшенням ЛП на 42,3 і 58,5 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з відповідними контрольними показниками, тим самим підтверджувався факт прогресивного зниження пам'яті у щурів із нейродегенерацією.

Таблиця 2.

Вплив карбацетаму та еналаприлу на латентний період входу щурів із моделями нейродегенерації в темний відсік у тесті УРПУ ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

		До введення препаратів, I серія						
		Контроль	Скополамін-індукована нейродегенерація		Нейродегенерація, індукована цукровим діабетом 2 типу			
Латентний період входу в темний відсік, с		61,14±3,98	58,3±3,95		62,47±2,59			
	Через 1 добу після введення препаратів, II серія							
	Контроль	Модельна патологія	Модельна патологія + Карбацетам	Модельна патологія + Еналаприл	Модельна патологія	Модельна патологія + Карбацетам	Модельна патологія + Еналаприл	
		170,71±1,80☼	69,9±1,358*	85,3±1,50**	81,4±4,04**	98,57±6,08*	123,14±6,91***	119,14±4,98* ***
	Через 14 діб після введення препаратів, III серія							
		154,14±6,52☼	34,4±1,62*	130,3±1,11#	91,1±4,34* #	64,00±6,25*	118,29±7,39 &	107,00±7,98* &

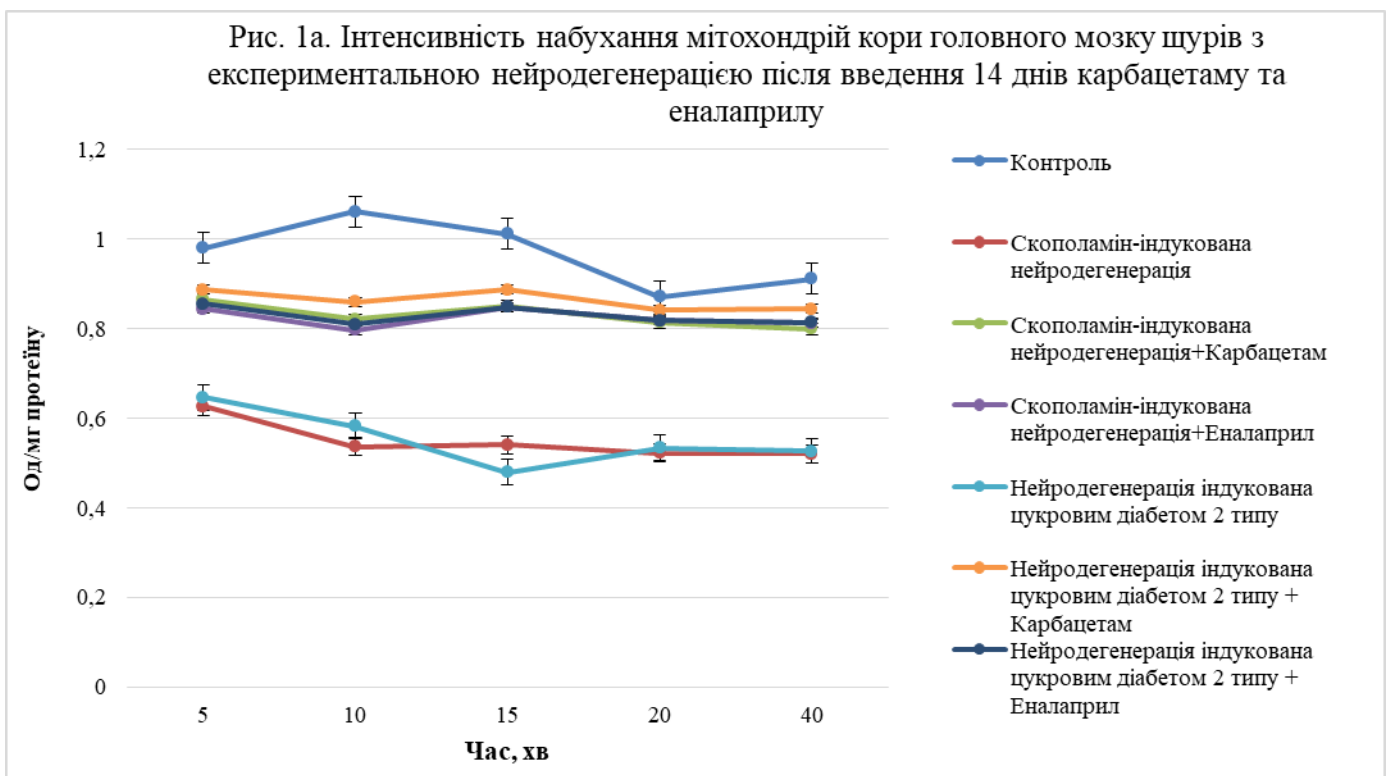
Примітка: достовірність порівняно з: ☼ – контролем I серії; \* – контролем II, III серій; \*\* – нейродегенерацією, індукованою скополаміном I серії і \*\*\* – ЦД 2 типу I серії; # – нейродегенерацією, індукованою скополаміном III серії; & – і ЦД 2 типу III серії.

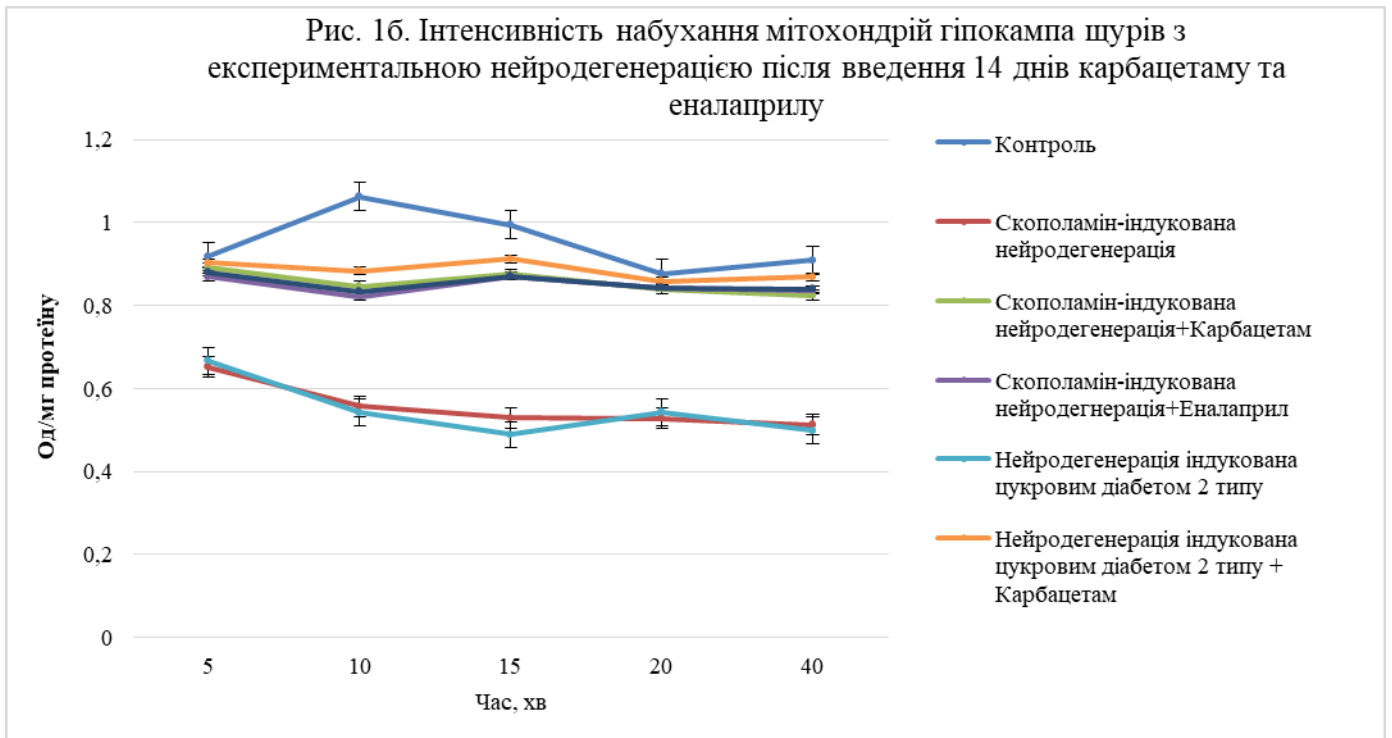


Підвищення латентного періоду входу щурів у темний відсік на 1-шу і 14-ту добу введення карбацетаму та еналаприлу відображає ефективне збереження умовної реакції пасивного уникання на електробольову стимуляцію, відповідно – на покращення когнітивної здатності щурів з експериментальною нейродегенерацією.

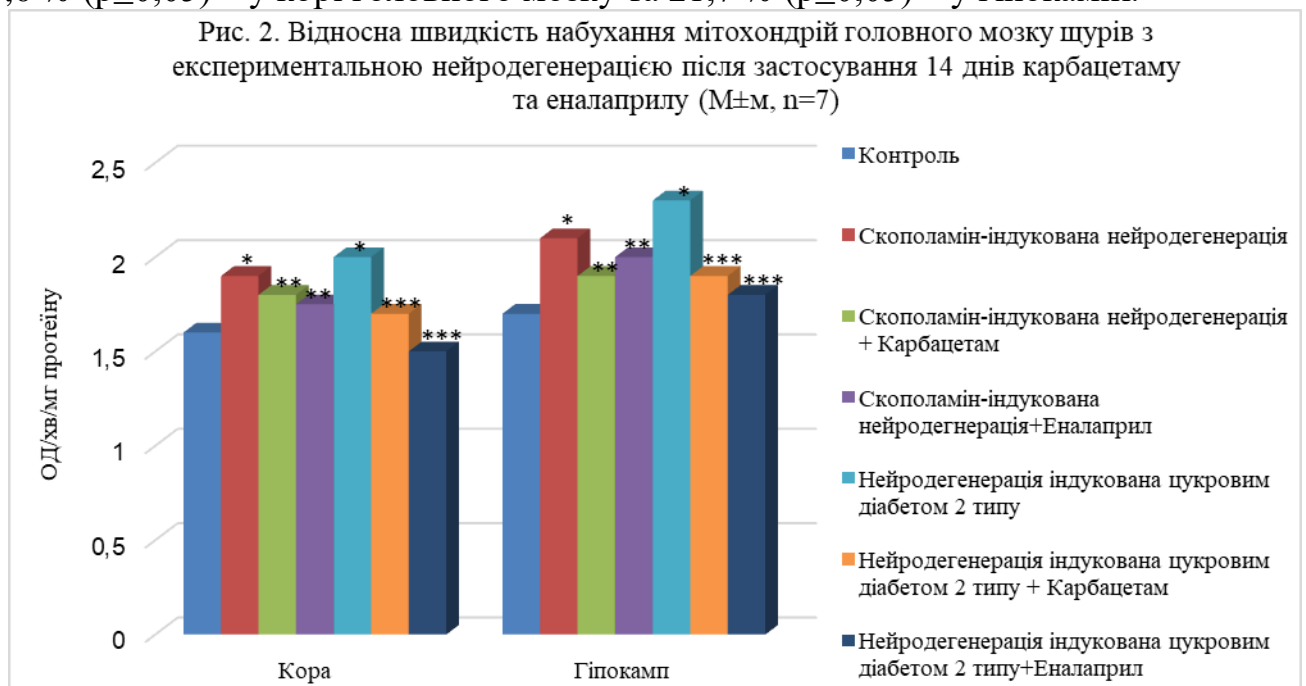
Беззаперечним фактом є регуляторна роль головного мозку в інтегративному функціонуванні органів і систем, яка забезпечується узгодженою дією нейронів та клітин глії, завдяки великій кількості енергії, що генерується мітохондріями. Відомо, що цим органелам, значна кількість яких є у клітинах ЦНС, належить провідне місце в підтримці енергетичного обміну, відповідного до функціональних потреб головного мозку. Отже, мітохондрії вважаються найважливішими внутрішньоклітинними структурами, що визначають долю нейронів при патологічних, зокрема, нейродеструктивних процесах, оскільки одними з перших зазнають пошкоджувальних впливів. Тому наступним етапом було вивчити стан мітохондрій за умов нейродегенеративних процесів та при корекції карбацетамом та еналаприлом.

У контрольних щурів (рис.1.а, 1.б.) після інкубації протягом 60 хв мітохондріальної суспензії кори головного мозку та гіпокампа рівень розсіювання світла зменшувався на 8 та 9,4 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. У щурів із нейродегенерацією мало місце зменшення світлорозсіювання мітохондріальної суспензії через 60 хв інкубації на 17,1 % ( $p \leq 0,05$ ) у корі та на 21,5 % ( $p \leq 0,05$ ) – у гіпокампі. Після введення карбацетаму, у порівнянні з даними щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією, знижувалась відносна швидкість набухання мітохондрій: на 5,3 % ( $p \leq 0,05$ ) – у корі та на 9,5 % ( $p \leq 0,05$ ) – у гіпокампі (рис. 2.). У щурів з нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, відносна швидкість набухання





мітохондрій також знижувалась в обох досліджуваних структурах: на 15,0 % ( $p \leq 0,05$ ) – у корі і 17,4 % ( $p \leq 0,05$ ) – у гіпокампі. Водночас після введення еналаприлу у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією відносна швидкість набухання мітохондрій знижувалась на 7,9 % ( $p \leq 0,05$ ) у корі та на 4,8 % ( $p \leq 0,05$ ) у гіпокампі. Введення еналаприлу щурам з нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, знижувало відносну швидкість набухання МТХ на 25,0 % ( $p \leq 0,05$ ) – у корі головного мозку та 21,7 % ( $p \leq 0,05$ ) – у гіпокампі.



Примітка: достовірність порівняно з: контролем - \*; нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу - \*\* і скополаміном - \*\*\*.

Слід зазначити, що у щурів з нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу, спостерігається більш виражене пошкодження мітохондрій, що свідчить про їх підвищену вразливість за наших умов експерименту. Отримані результати

вказують на здатність препаратів зменшувати надмірне відкриття мітохондріальної пори та підтверджують попередньо встановлену нами здатність препаратів підвищувати стійкість мітохондрій нейронів.

Відносна швидкість набухання мітохондрій у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією зростала порівняно з контрольною групою – у корі і гіпокампі – на 18,8 і 23,5 % ( $p \leq 0,05$ ), а у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу – збільшувалась на 25,0 % ( $p \leq 0,05$ ) у корі та на 27,8 % ( $p \leq 0,05$ ) – у гіпокампі.

За розвитку нейродегенерації збільшувався вміст ТБКАП та КФГ як у корі так і у гіпокампі, відносно даних контролю (табл. 3). Виявлено порушення ензимних систем антиоксидантного захисту, на що вказувало зменшення активності СОД і каталази та зменшувались показники енергетичного обміну: активність  $\alpha$ -КГДГ та СДГ.

Таблиця 3.

Вплив карбацетаму та еналаприлу на вільнорадикальне окислення ліпідів, протеїнів та енергозабезпечення в мітохондріях кори головного мозку та гіпокампа щурів із експериментальними нейродегенераціями ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Скополамін-індукована нейродегенерація		
			Модельна патологія	Модельна патологія + Карбацетам	Модельна патологія + Еналаприл
Вміст АП ТБК, нмоль/мг протеїну	Кора	12,8 $\pm$ 1,25	21,8 $\pm$ 1,50*	16,7 $\pm$ 0,88* **	16,7 $\pm$ 0,87* **
	Гіпокамп	11,6 $\pm$ 0,65	23,3 $\pm$ 1,30*	14,9 $\pm$ 0,68* **	15,4 $\pm$ 0,93**
Вміст КФГ, нмоль/мг протеїну	Кора	24,7 $\pm$ 1,39	36,2 $\pm$ 2,62*	26,1 $\pm$ 0,79**	25,4 $\pm$ 1,18**
	Гіпокамп	18,3 $\pm$ 1,10	26,7 $\pm$ 1,21*	19,1 $\pm$ 1,11**	18,3 $\pm$ 1,01*
Активність СОД, од/мг протеїну	Кора	0,43 $\pm$ 0,027	0,31 $\pm$ 0,017*	0,39 $\pm$ 0,008**	0,40 $\pm$ 0,025**
	Гіпокамп	0,38 $\pm$ 0,045	0,26 $\pm$ 0,054	0,37 $\pm$ 0,042	0,31 $\pm$ 0,04
Активність каталази, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /хв. мг протеїну	Кора	175,9 $\pm$ 10,58	131,2 $\pm$ 10,02*	193,6 $\pm$ 25,19**	184,6 $\pm$ 15,80**
	Гіпокамп	170,2 $\pm$ 10,99	92,6 $\pm$ 15,16*	153,9 $\pm$ 13,06**	157,2 $\pm$ 10,55**
Активність $\alpha$ -КГДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	40,4 $\pm$ 2,23	26,1 $\pm$ 1,16*	32,2 $\pm$ 2,18* **	32,6 $\pm$ 2,40* **
	Гіпокамп	43,5 $\pm$ 2,24	24,8 $\pm$ 1,33*	36,2 $\pm$ 2,54**	36,2 $\pm$ 2,36* **
Активність СДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	6,6 $\pm$ 0,57	2,4 $\pm$ 0,37*	3,9 $\pm$ 0,49* **	4,8 $\pm$ 0,18* **
	Гіпокамп	7,3 $\pm$ 0,32	3,3 $\pm$ 0,31*	4,9 $\pm$ 0,56* **	6,0 $\pm$ 0,41* **
Показники	Структури головного мозку	Контроль	Нейродегенерація, індукована цукровим діабетом 2 типу		
			Модельна патологія	Модельна патологія + Карбацетам	Модельна патологія + Еналаприл
Вміст АП ТБК, нмоль/мг протеїну	Кора	12,8 $\pm$ 1,25	23,4 $\pm$ 1,23*	16,6 $\pm$ 1,22 ***	15,4 $\pm$ 0,78***
	Гіпокамп	11,6 $\pm$ 0,65	24,0 $\pm$ 0,86*	14,3 $\pm$ 0,63***	15,1 $\pm$ 0,61***

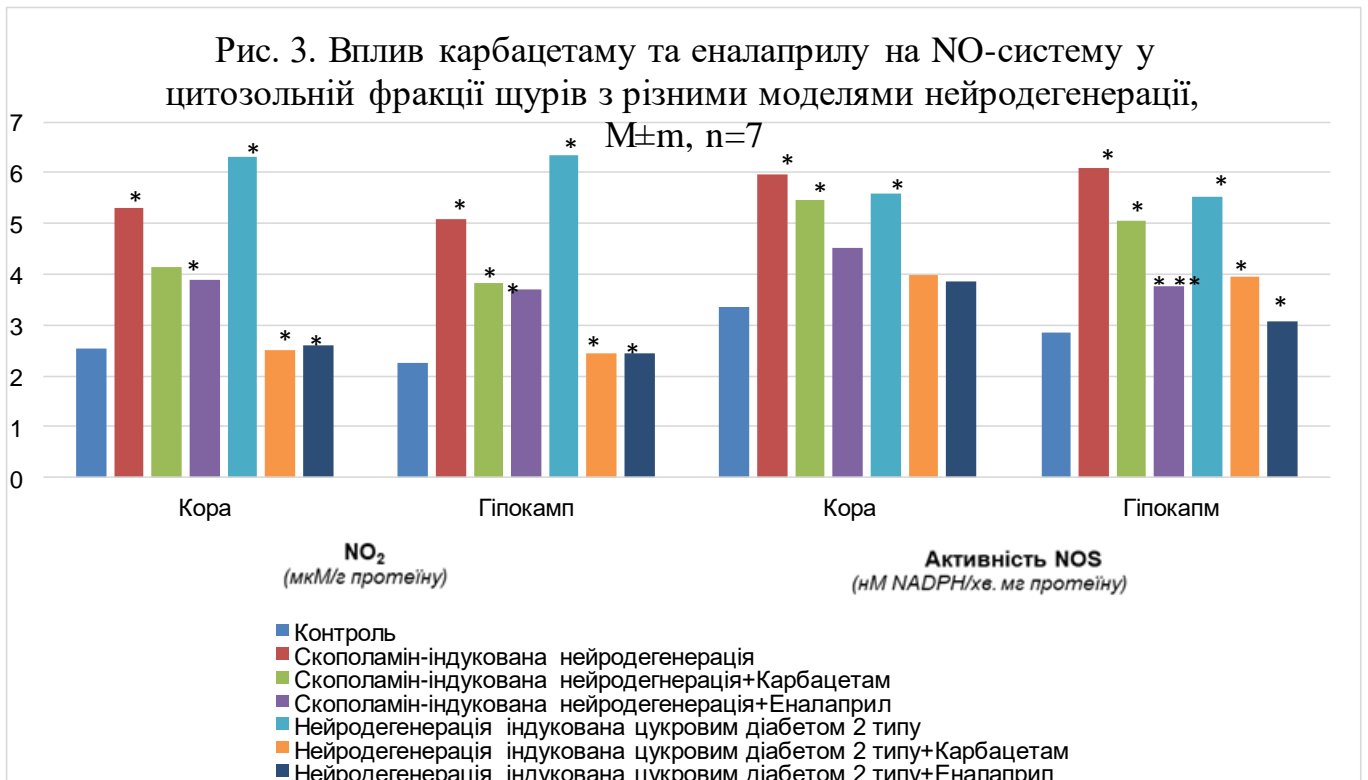
Вміст КФГ, нмоль/мг протеїну	Кора	24,7±1,39	34,0±0,40	26,9±1,24***	26,7±1,06***
	Гіпокамп	18,3±1,10	26,2±1,03*	19,5±0,74***	19,4±0,80***
Активність СОД, од/мг протеїну	Кора	0,43±0,027	0,33±0,017*	0,39±0,022	0,40±0,052
	Гіпокамп	0,38±0,045	0,26±0,038	0,32±0,039	0,35±0,05
Активність каталази, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /хв. мг протеїну	Кора	175,9±10,58	124,2±11,72*	187,2±19,06***	174,2±12,83***
	Гіпокамп	170,2±10,99	82,5±11,28*	136,1±17,85	139,1±17,54***
Активність α- КГДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	40,4±2,23	26,5±1,01*	30,8±2,01*	33,4±2,14 ***
	Гіпокамп	43,5±2,24	26,8±1,52*	36,2±2,79***	35,3±3,30***
Активність СДГ, нмоль/хв. мг протеїну	Кора	6,6±0,57	2,2±0,15*	3,5±0,23* ***	3,5±0,30* ***
	Гіпокамп	7,3±0,32	2,4±0,27*	4,5±0,19* ***	3,6±0,24* ***

Примітка: достовірність порівняно з: контролем - \*; нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу - \*\* і скополаміном - \*\*\*.

Після введення карбацетаму та еналаприлу в обох структурах головного мозку зменшувався вміст ТБКАП та продуктів КФГ у 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ), що, у цілому, вказує на сповільнення процесів пероксидації ліпідів та протеїнів. Встановлено підвищення активності ензимів антиоксидантного захисту: у корі активність СОД і каталази збільшувалась відповідно в 1,3 та 1,5 рази ( $p \leq 0,05$ ). При введенні еналаприлу зростала активність СОД лише у корі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією. Водночас виявлено зростання активності ензимів циклу Кребса: α-КГДГ і СДГ. Отримані результати вказують на посилення процесів антиоксидантного захисту в мітохондріях.

У групі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією вміст нітрит-аніонів зростав в 2,1 рази ( $p \leq 0,05$ ) у корі та в 2,3 рази ( $p \leq 0,05$ ) в гіпокампі порівняно з контролем (рис. 3). У щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу спостерігаємо більш виражені зміни: підвищення нітрит-аніону – у 2,8 рази ( $p \leq 0,05$ ) як у корі, так і в гіпокампі. У досліджуваних структурах щурів з нейродегенерацією індукованою скополаміном, яким вводили карбацетам та еналаприл, показник був нижчим у 1,3 та 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ); у щурів з нейродегенерацією індукованою діабетом в 2,5 рази ( $p \leq 0,05$ ) в обох досліджуваних структурах порівняно з нелікованою групою.

Водночас у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією зростала активність NOS, у порівнянні з контролем у 1,8 ( $p \leq 0,05$ ) – у корі та 2,1 ( $p \leq 0,05$ ) – гіпокампі; у щурів із моделлю нейродегенерації, індукованою ЦД 2 типу - у 1,7 рази ( $p \leq 0,05$ ) у корі та 1,9 рази ( $p \leq 0,05$ ) – у гіпокампі. Слід зауважити, що активність NOS знижувалась у 1,4 рази ( $p \leq 0,05$ ) після введення карбацетаму та еналаприлу лише в гіпокампі за умов різних моделей нейродегенерації. Застосування карбацетаму та еналаприлу нормалізує стан системи оксиду азоту, що сприяє покращенню судинного тонуусу, відповідно кровопостачанню ЦНС.



Примітка: достовірність порівняно з: контролем - \*; нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу - \*\* і скополаміном - \*\*\*.

При моделюванні нейродегенерації у корі та гіпокампі щурів знижується вміст глутатіону відновленого, SH-груп, активність глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, що засвідчує послаблення антиоксидантного захисту (табл. 4, 5). Після введення карбацетаму щурам зі скополамін-індукованою нейродегенерацією збільшується вміст SH-груп, зростає активність глутатіон-залежних ензимів в корі та гіпокампі; за умов нейродегенерації, індукованої ЦД 2 типу збільшується вміст глутатіону відновленого та зростає активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в обох досліджуваних структурах.

Таблиця 4.

Вплив карбацетаму та еналаприлу на показники тіол-дисульфідної системи у цитозольній фракції щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ( $M \pm m, n=7$ )

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Скополамін-індукована нейродегенерація		
			Модельна патологія	Модельна патологія + Карбацетам	Модельна патологія + Еналаприл
Глутатіон відновлений (мкмоль/(г тканини))	Кора	7,37±0,60	2,70±0,34*	5,66±0,34*,***	5,18±0,78***
	Гіпокамп	6,84±1,02	4,25±0,59*	5,82±0,45	4,94±0,28* ***
Глутатіонпероксидаза (нмоль GSSG/(хв мг протеїну))	Кора	143,17±13,99	99,59±7,25*	135,33±11,47***	110,52±10,07
	Гіпокамп	131,46±15,55	88,28±10,93*	121,28±8,16***	121,88±10,55
Глутатіонредуктаза (нмоль NADPH/(хв. мг протеїну))	Кора	3,71±0,49	1,99±0,40*	4,28±0,37***	3,32±0,22***
	Гіпокамп	3,81±0,64	2,06±0,44*	3,96±0,47***	3,48±0,27***

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль/(хв. мг протеїну))	Кора	6,29±0,11	4,94±0,48*	6,30±0,50***	3,59±0,27*
	Гіпокамп	4,83±0,37	3,48±0,50	4,54±0,12	5,20±0,68
SH-групи (нмоль/мг протеїну)	Кора	72,81±2,36	50,55±2,91*	74,27±6,47***	59,28±1,35*
	Гіпокамп	70,58±3,80	54,83±3,10*	67,51±5,07	63,95±3,61***

Примітка: достовірність порівняно з: контролем - \*; нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу - \*\* і скополаміном - \*\*\*.

Введення еналаприлу щурам із центральними нейродегенераціями збільшує вміст глутатіону відновленого у обох досліджуваних структурах, SH-груп лише у гіпокампі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та корі щурів з нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу, зростає активність глутатіон-редуктази в корі та гіпокампі. Покращення стану глутатіонової ланки антиоксидантного захисту в корі та гіпокампі вказують на здатність карбацетаму та еналаприлу активувати глутатіонову ланку антиоксидантного захисту в ЦНС.

Таблиця 5.

Вплив карбацетаму та еналаприлу на показники тіол-дисульфідної системи у цитозольній фракції щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу (M±m, n=7)

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Нейродегенерація, індукована цукровим діабетом 2 типу		
			Модельна патологія	Модельна патологія + Карбацетам	Модельна патологія + Еналаприл
Глутатіон відновлений (мкмоль/(г тканини))	Кора	7,37±0,60	3,80±0,55*	6,20±0,34**	5,45±0,25**
	Гіпокамп	6,84±1,02	3,55±0,41*	5,50±0,32**	5,53±0,61**
Глутатіон-пероксидаза (нмоль GSSG/(хв. мг протеїну))	Кора	143,17±13,99	86,48±15,09*	131,58±11,62**	125,64±10,31**
	Гіпокамп	131,46±15,55	83,82±18,39*	119,97±6,57**	125,23±8,78**
Глутатіон-редуктаза (нмоль NADPH / (хв. мг протеїну))	Кора	3,71±0,49	2,23±0,44*	3,64±0,13**	3,91±0,48**
	Гіпокамп	3,81±0,64	2,09±0,41*	3,53±0,23**	3,85±0,42**
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль/(хв. мг протеїну))	Кора	6,29±0,11	3,94±0,26*	5,81±0,41**	5,41±0,50**
	Гіпокамп	4,83±0,37	2,88±0,55*	4,19±0,27**	3,71±0,31
SH-групи (нмоль/мг протеїну)	Кора	72,81±2,36	46,83±2,98*	66,48±2,74**	66,74±2,99**
	Гіпокамп	70,58±3,80	50,83±3,56*	67,13±2,78**	69,02±1,37

Примітка: достовірність порівняно з: контролем - \*; нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу - \*\* і скополаміном - \*\*\*.

Введення еналаприлу щурам із центральними нейродегенераціями збільшує вміст глутатіону відновленого у обох досліджуваних структурах, SH-груп лише у гіпокампі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та корі щурів з нейродегенерацією індукованою ЦД 2 типу, зростає активність глутатіон-редуктази в корі та гіпокампі. Покращення стану глутатіонової ланки антиоксидантного захисту в корі та гіпокампі вказують на здатність карбацетаму та еналаприлу активувати



глутатіонову ланку антиоксидантного захисту в ЦНС.

Водночас розвиток експериментальної нейродегенерації характеризується змінами показників протеолітичної та фібринолітичної активностей тканин кори та гіпокампа (табл. 6.).

Таблиця 6.

Вплив карбацетаму та еналаприлу на протеолітичну активність кори головного мозку та гіпокампа щурів із експериментальною нейродегенерацією ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Показники	Структури головного мозку	Контроль	Скополамін-індукована нейродегенерація		
			Модельна патологія	Модельна патологія + Карбацетам	Модельна патологія + Еналаприл
Лізис азоальбуміну	Кора	102,46±1,47	120,54±1,42*	117,23±2,13*	112,06±1,42* ***
	Гіпокамп	81,49±1,17	99,86±2,02*	94,68±1,21* ***	91,20±1,23* ***
Лізис азоказеїну	Кора	104,37±1,19	121,37±2,26*	118,51±2,25*	111,60±0,89* ***
	Гіпокамп	83,91±0,89	101,49±2,19*	97,54±1,92*	91,26±1,33* ***
Лізис азоколагену	Кора	2,49±0,14	3,77±0,19*	3,21±0,14* ***	3,29±0,17* ***
	Гіпокамп	2,12±0,07	3,26±0,22*	2,89±0,12*	2,71±0,14* ***
Показники	Структури головного мозку	Контроль	Нейродегенерація, індукована цукровим діабетом 2 типу		
			Модельна патологія	Модельна патологія	Модельна патологія
Лізис азоальбуміну	Кора	102,46±1,47	125,03±1,85*	125,03±1,85*	125,03±1,85*
	Гіпокамп	81,49±1,17	84,89±1,61	84,89±1,61	84,89±1,61
Лізис азоказеїну	Кора	104,37±1,19	111,31±2,44*	111,31±2,44*	111,31±2,44*
	Гіпокамп	83,91±0,89	106,43±1,81*	106,43±1,81*	106,43±1,81*
Лізис азоколагену	Кора	2,49±0,14	4,12±0,10*	4,12±0,10*	4,12±0,10*
	Гіпокамп	2,12±0,07	3,55±0,22*	3,55±0,22*	3,55±0,22*

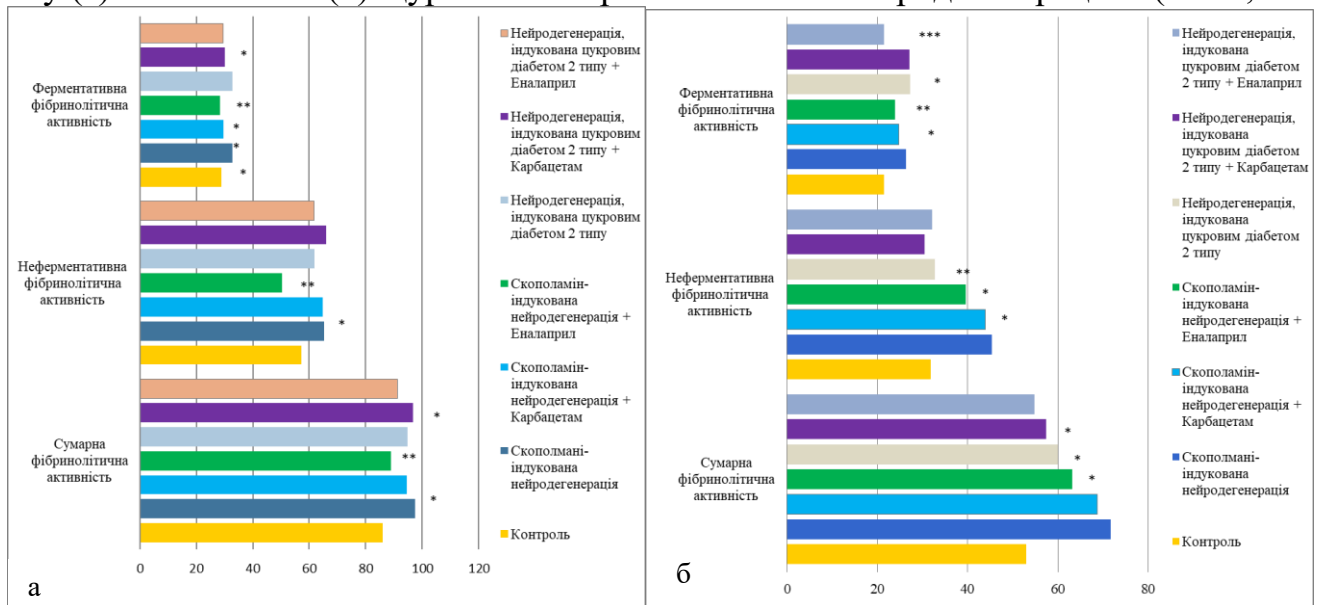
Примітка: достовірність порівняно з: контролем - \*; нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу - \*\* і скополаміном - \*\*\*.

Карбацетам знижує: лізис колагену у корі, високо- та низькомолекулярних білків у гіпокампі щурів із нейродегенерацією індукованою скополаміном; знижує лізис колагену, високо- та низькомолекулярних білків у корі, лізис колагену та високомолекулярних білків у гіпокампі щурів із нейродегенерацією індукованою цукровим діабетом 2 типу.

Еналаприл знижує: лізис низькомолекулярних білків у корі головного мозку, у гіпокампі; лізис високомолекулярних білків у корі, лізис колагену як у корі так і в гіпокампі. Карбацетам знижує: ферментативну фібринолітичну активність у гіпокампі щурів із нейродегенерацією індукованою скополаміном.

Еналаприл знижує: сумарну фібринолітичну активність у корі головного мозку, неферментативну та ферментативну фібринолітичну активності як у корі так і в гіпокампі, відповідно, у щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією.

Вплив карбацетаму та еналаприлу на фібринолітичну активність кори головного мозку (а) та гіпокампа (б) щурів із експериментальною нейродегенерацією ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

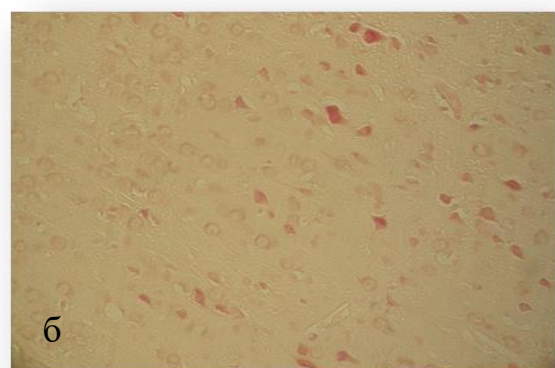
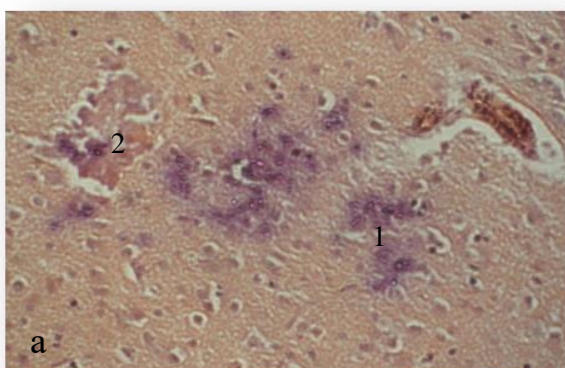


Примітка: достовірність порівняно з: контролем - \*; нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу - \*\* і скополаміном - \*\*\*.

Отримані результати вказують на участь протеолітичної та фібринолітичної систем у механізмах нейродегенерації, та вказують на доцільність патогенетичної корекції процесів фібринолізу-протеолізу карбацетамом та еналаприлом.

У гістологічних препаратах контрольної групи щурів нейронів з ознаками каріопікнозу не виявлено. На тлі скополамін-індукованої нейродегенерації порівняно з контрольними тваринами, відмічено нейрони з ознаками каріопікнозу ( $6,9 \pm 0,18\%$ ). Також мало місце зниження відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів у корі головного мозку у середньому на 50% (рис. 5а, 5б).

Кора головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією ( $\times 200$ ): а - гематоксилін-еозин, б- нейтральний червоний за Ніслем



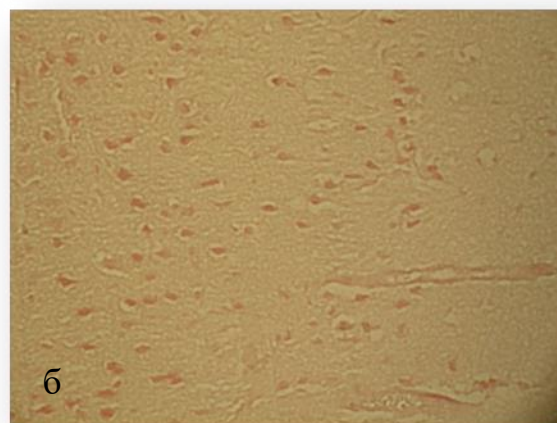
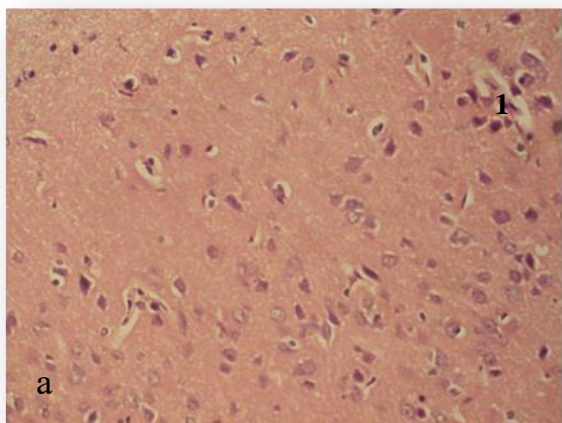
Примітка: 1 - бляшкоподібні утворення; 2 – дрібні кальцинати.

У білій речовині ГМ – бляшкоподібні конго-рот-позитивні утворення гомогенної або волокнистої будови різних розмірів, поряд – окремі дрібні кальцинати.

Після введення карбацетама, кількість клітин із каріопікнозом зменшилась приблизно наполовину, та збільшилась відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів на 39,3 % (рис. 6а, 6б). У гістологічних препаратах кори після введення еналаприлу кількість клітин з каріопікнозом зменшилося у 1,8 рази, а відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції зросла на 33,6%. Бляшкоподібні утворення залишилися.

Рис.6.

Кора головного мозку щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією за умов введення карбацетама ( $\times 200$ ): а - гематоксилін-еозин, б- нейтральний червоний за Ніслем



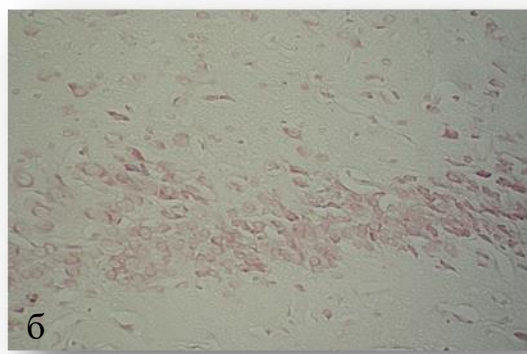
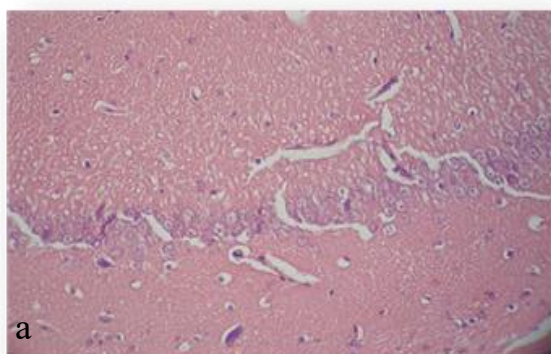
Примітка: 1 - бляшкоподібні утворення.

У гістологічних препаратах гіпокампа контрольної групи нейронів з ознаками каріопікнозу не виявлено. На тлі скополамін-індукованої нейродегенерації в гіпокампі відмічено  $7,2 \pm 0,19\%$  нейронів з ознаками каріопікнозу та зниження в 2 рази відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів (рис. 7а, 7б).

Після введення карбацетама кількість клітин із каріопікнозом зменшилась у 2 рази та збільшилась відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів на 40,7%, бляшкоподібні утворення залишилися (рис. 8а, 8б).

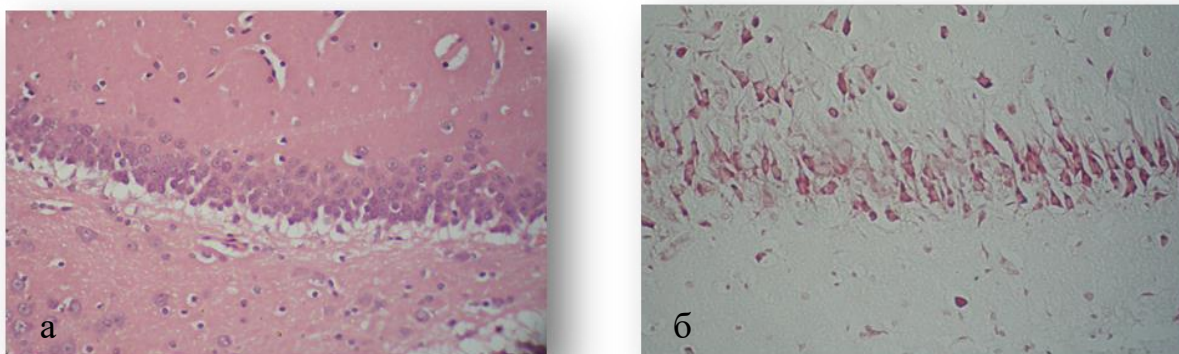
Рис. 7.

Гіпокамп щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією ( $\times 200$ ): а - гематоксилін-еозин, б- нейтральний червоний за Ніслем



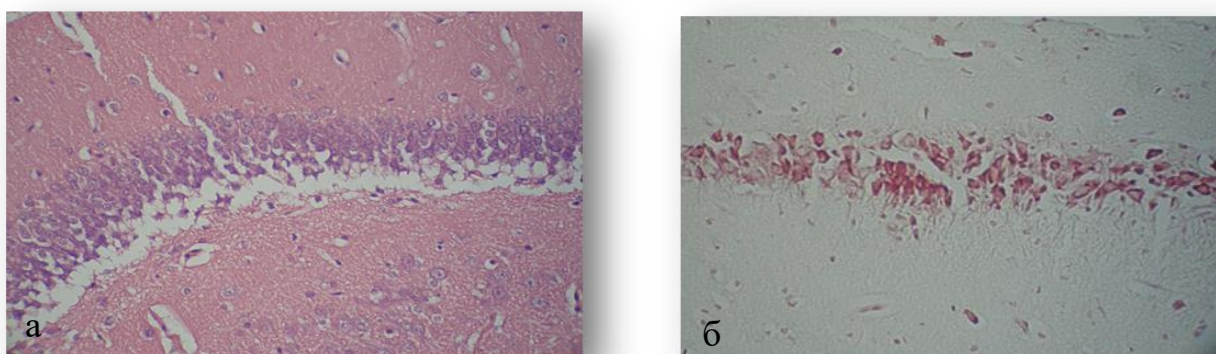


Гіпокамп щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення карбацетаму ( $\times 200$ ): а - гематоксилін-еозин, б- нейтральний червоний за Ніслем



Порівняно з модельною патологією в гіпокампі щурів, після введення еналаприлу кількість клітин з каріопікнозом зменшилося в 1,7 рази, а відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції на 37% (рис. 9а, 9б). При цьому кількість бляшкоподібних утворень не зменшувалось.

Гіпокамп щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією після введення еналаприлу ( $\times 200$ ): а - гематоксилін-еозин, б- нейтральний червоний за Ніслем



Отже, результати морфологічних досліджень засвідчують розвиток церебральної дегенерації під впливом скополаміну і здатність карбацетаму та еналаприлу пригнічувати деструктивні процеси за умов активації центральних холіноблокуючих впливів.

Порівняно з контрольним препаратом, у корі щурів із індукованою ЦД 2 типу нейродегенерацією відмічено 4,2% нейронів з ознаками каріопікнозу; відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів становила 0,115% (рис. 10а, 10 б).

Після введення карбацетаму в корі щурів із індукованою ЦД 2 типу нейродегенерацією кількість клітин із каріопікнозом зменшилась до 3,4%; відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів збільшилась до 0,129% (рис. 11а, 11 б).

Рис. 10.

Кора головного мозку щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу ( $\times 200$ ): а) гематоксилін-еозин; б) нейтральний червоний за Ніслем

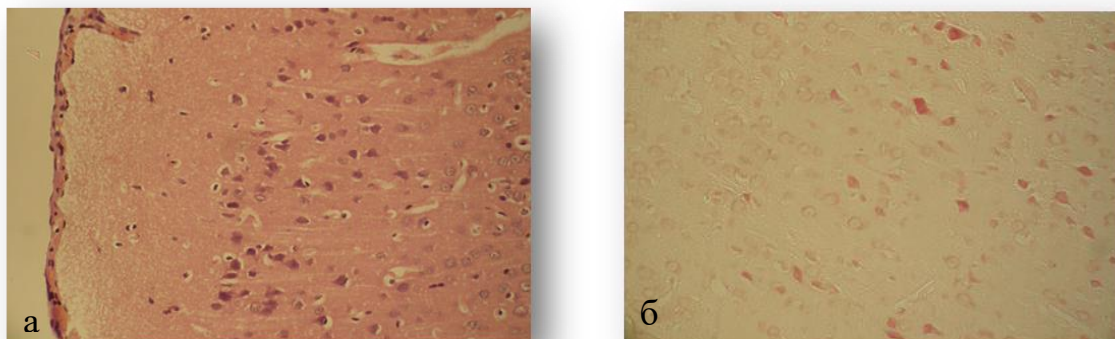
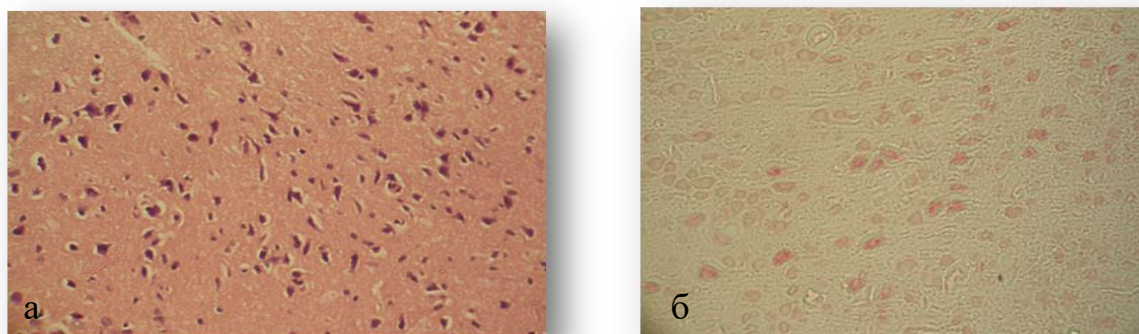


Рис. 11.

Кора головного мозку щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу, після введення карбацетаму ( $\times 200$ ): а) гематоксилін-еозин; б) нейтральний червоний за Ніслем

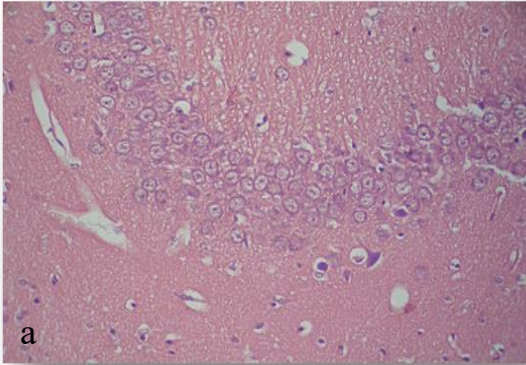


У гістологічних препаратах гіпокампа контрольної групи щурів не виявлено нейронів з ознаками каріопікнозу. Відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції становила 0,219%.

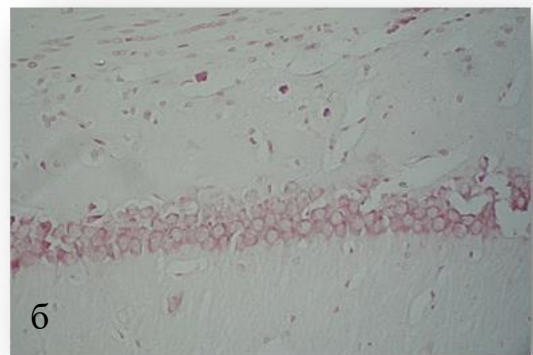
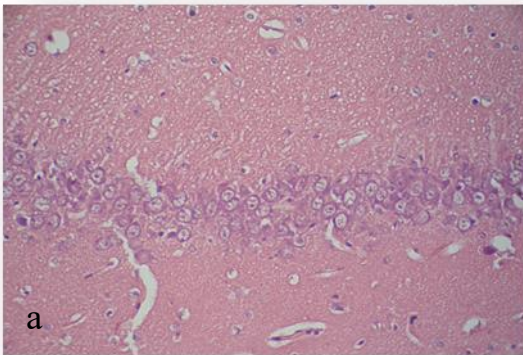
У гіпокампі щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу, 4,8% нейронів були з ознаками каріопікнозу; відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів становила 0,119%. У гістопрепаратах досліджуваної структури щурів із ЦД 2 типу виявлено ознаки часткової денудації судин (рис. 12а, 12б). Після введення карбацетаму кількість клітин із каріопікнозом зменшилась до 3,6% та збільшилась до 0,133% відносна густина забарвлення тигроїдної субстанції нейронів без ознак часткової денудації судин (рис. 13а, 13б).



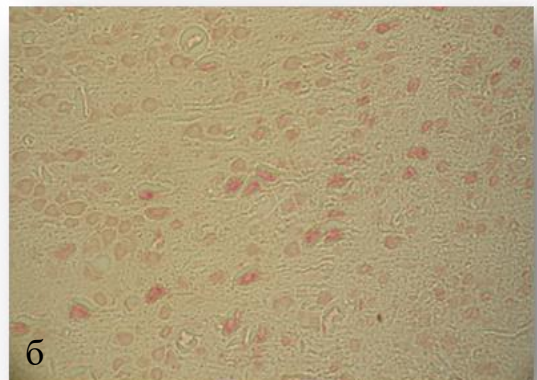
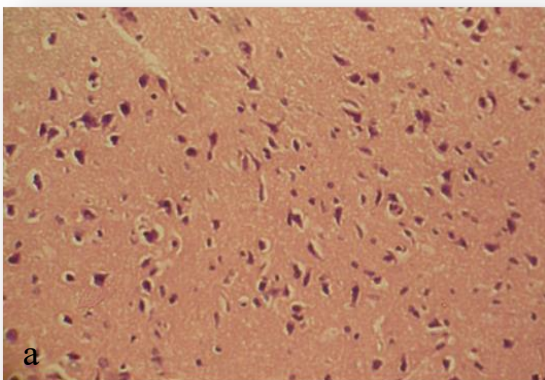
Гіпокамп щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу ( $\times 200$ ) а) гематоксилін-еозин; б) нейтральний червоний за Ніслем



Гіпокамп щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу, після введення карбацетаму ( $\times 200$ ): а) гематоксилін-еозин; б) нейтральний червоний за Ніслем

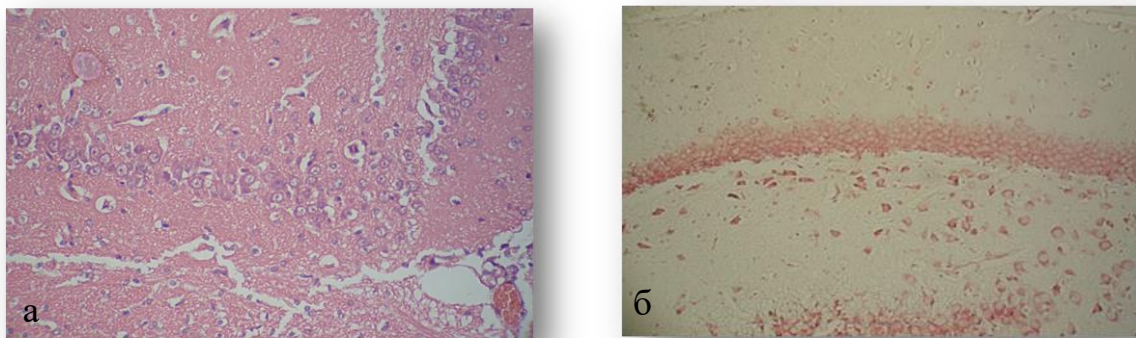


Кора головного мозку щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу, після введення еналаприлу ( $\times 200$ ): а) гематоксилін-еозин; б) нейтральний червоний за Ніслем





Гіпокамп щурів із нейродегенерацією, індукованою цукровим діабетом 2 типу, після введення еналаприлу ( $\times 200$ ): а) гематоксилін-еозин; б) нейтральний червоний за Ніслем

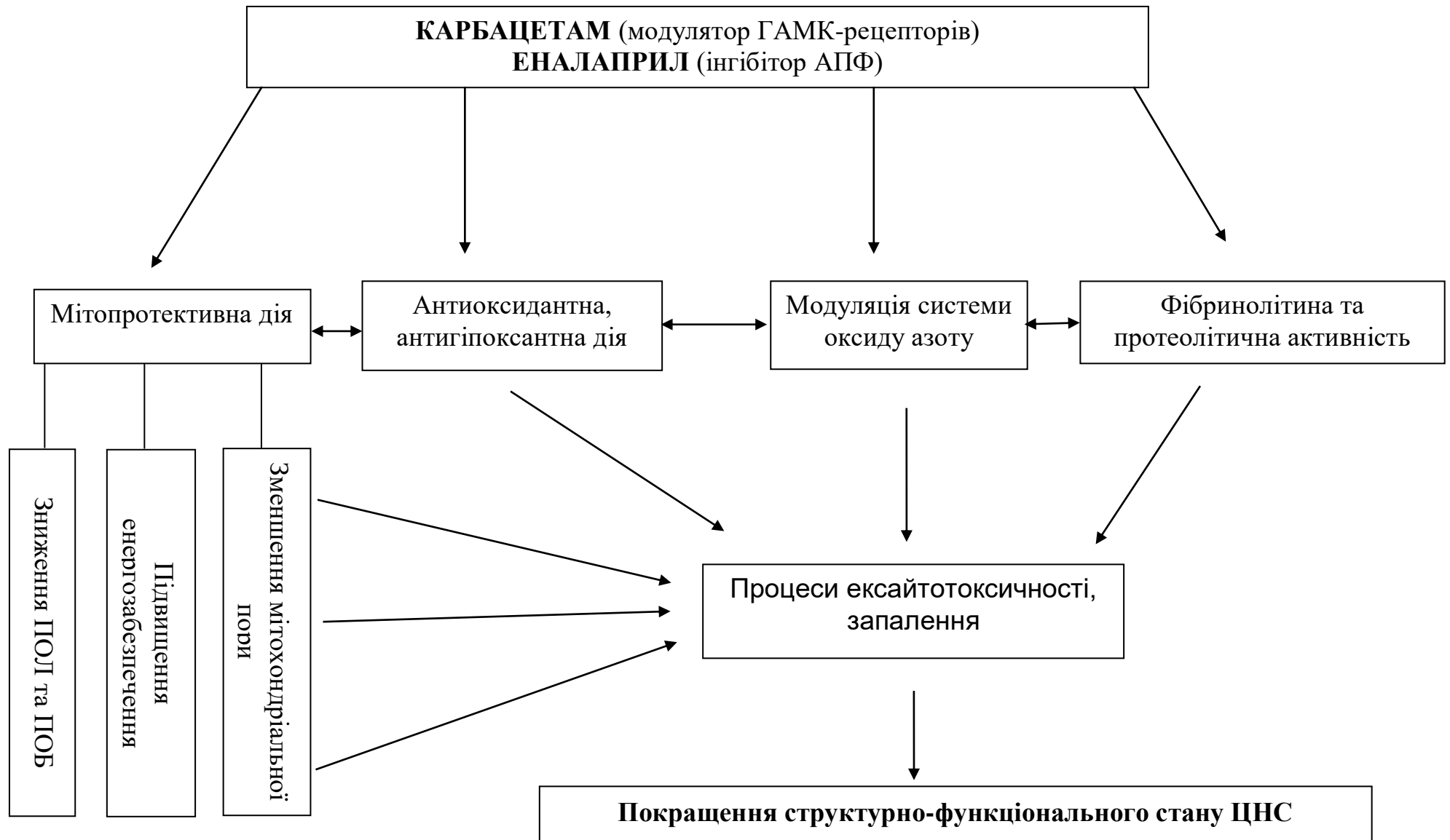


Під впливом еналаприлу у щурів із нейродегенерацією, індукованою ЦД 2 типу морфологічна картина кори головного мозку та гіпокампа характеризується зменшенням клітин із каріопікнозом та збільшенням відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів, за відсутності ознак денудації судин в обох досліджуваних структурах, що свідчить про позитивну перебудову структури нейронів.

Отже, покращення морфологічної картини кори головного мозку та гіпокампа свідчить про протективний вплив карбацетаму та еналаприлу за умов розвитку центральної нейродегенерації, спричиненої ЦД 2 типу.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження реалізована стратегія нової наукової концепції, завдяки якій розширені уявлення про патогенез нейродегенеративних процесів, що відображено на рис. 16. Результати досліджень патогенетичних ланок та фармакологічної корекції нейродегенерації, індукованої скополаміном та ЦД 2 типу, продемонстрували ефективність модулятора ГАМК-рецепторів карбацетаму при оцінці впливу на когнітивні процеси, окислотно-антиоксидантний баланс, енергетичне забезпечення нейронів, стан систем протеолізу/фібринолізу, оксиду азоту, структурні зміни в корі головного мозку та гіпокампі щурів. Встановлені механізми цитозахисту мозку нового похідного  $\beta$ -карболінів карбацетаму є експериментальним підґрунтям подальших клінічних досліджень перспективного нейропротектора. Водночас наявність аналогічних впливів еналаприлу при розвитку нейродегенерації, за умов зниженої холінергічної активності і ЦД 2 типу, значною мірою розширюють його фармакологічні властивості та доповнюють органопротективний спектр новими ефектами.

Патогенетичні ланки нейродегенеративних процесів за умов підвищених антихолінергічних впливів і цукрового діабету 2 типу та мішені корекції модуляторів ГАМК- та ренін-ангіотензинової систем (схема)



## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено узагальнення патогенетичних ланцюгів пошкодження нейронів, на основі експериментального підходу та теоретичного обґрунтування вирішення наукової проблеми недостатньої ефективності існуючих класів потенційних церебропротекторів. Науковий аналіз їх фармакодинаміки через призму універсальних механізмів патогенезу нейродегенерації дозволили судження щодо доцільності вивчення модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем як засобів фармакологічної корекції.

1. Функціональний стан центральної нервової системи у лабораторних нелінійних білих щурів самців із нейродегенерацією, індукованою скополаміном (*scopolaminum hydrochloridum* внутрішньочеревинно, 1,0 мг/кг, 27 днів) і цукровим діабетом 2 типу (*streptozotocin* внутрішньочеревинно, 30,0 мг/кг на 30-ту добу високожирової дієти з вільним доступом щурів до фруктози) за помірно аверсивних умов тестів «відкрите поле», «умовного рефлексу пасивного уникнення» характеризується збільшенням латентного періоду нерухомості на 56 % ( $p < 0,05$ ), зниженням кількості перетнутих квадратів на 38,6 % ( $p < 0,05$ ), частоти вертикальних стійок та обстежених отворів – на 65,3 % ( $p < 0,05$ ), грумінгу, уринацій, фекальних болюсів – відповідно на 61, 52,7, 68,3 % ( $p < 0,05$ ), латентного періоду входу в темний відсік – 58,7 % ( $p < 0,05$ ), що вказує на підвищення рівня тривожності, рухової, орієнтовно-дослідницької, емоційної активності та пам'яті.

2. У щурів із моделями центральної нейродегенерації карбацетам (внутрішньоочеревинно, 5,0 мг/кг, 14 днів) зменшував час нерухомості на 23,4% ( $p < 0,05$ ), підвищував показники рухової та пізнавальної активності, відповідно на 31,6 і 132,4% ( $p < 0,05$ ), показник умовної реакції пасивного уникання на електробольову стимуляцію – на 69,4% ( $p < 0,05$ ), без змін показників емоційного фону. Поведінкові реакції після введення еналаприлу (внутрішньоочеревинно, 1,0 мг/кг, 14 днів) відрізнялися лише збільшенням показників орієнтовно-дослідницької активності на 84,7% ( $p < 0,05$ ), водночас підвищення грумінгу на 86,5% ( $p < 0,05$ ) свідчить про більш виражений вплив препарату на емоційний стан щурів.

3. У щурів із моделями нейродегенерації знижується показник рівня світлорозсіювання мітохондріальної суспензії кори головного мозку та гіпокампа щурів на 63,2 та 58,7 % ( $p < 0,05$ ); підвищується відносна швидкість набухання мітохондрій на 12,3 % ( $p < 0,05$ ); збільшується вміст продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою в 1,9 рази ( $p < 0,05$ ) та продуктів карбоксилфенілгідазину в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ); знижується активність супероксиддисмутази – 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), каталази – 1,5 рази ( $p < 0,05$ ); знижується активність  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази на 36,4 % ( $p < 0,05$ ) та сукцинатдегідрогенази на 66,4 % ( $p < 0,05$ ), що демонструє підвищення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків, зниження ферментативної ланки антиоксидантного захисту, енергетичного обміну та структурно-функціональну перебудову мітохондрій.

4. Карбацетам та еналаприл підвищували показник рівня світлорозсіювання мітохондріальної суспензії у щурів при скополамін-індукованій нейродегенерації: у корі на 42,7 і 31,4 % ( $p < 0,05$ ); та гіпокампі на 37,8 і 39,3 % ( $p < 0,05$ ); при нейродегенерації внаслідок цукрового діабету: у корі – на 36,5 і 27,4 % ( $p < 0,05$ ) та гіпокампі – на 43,4 та 37,3 % ( $p < 0,05$ ). Водночас карбацетам знижував відносну швидкість набухання мітохондрій при скополамін-індукованій нейродегенерації у

корі на 5,3 % ( $p < 0,05$ ), а у гіпокампі на 9,5 % ( $p < 0,05$ ), при нейродегенерації змодельованій цукровим діабетом на 15 та 17,4 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Еналаприл знижував даний показник при скополамін-індукованій нейродегенерації та внаслідок цукрового діабету у корі на 7,9 та 25 % ( $p < 0,05$ ) та гіпокампі на 4,7 і 21,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що також є свідченням зменшення набухання мітохондрій.

5. В мітохондріальній фракції кори та гіпокампа щурів з моделями центральної нейродегенерації карбацетам та еналаприл зменшують вміст продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою та продуктів карбоксилфенілгідразину у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ). Встановлено позитивний вплив препаратів на антиоксидантний захист: Карбацетам підвищує активність супероксиддисмутази і каталази у корі головного мозку і гіпокампі в 1,3 та 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) при моделюванні обох типів нейродегенерацій; еналаприл – підвищував активність каталази у обох структурах в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), а супероксиддисмутази лише у корі в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) за умов підвищеної антихолінергічної активності.

6. У щурів із моделями центральної нейродегенерації карбацетам підвищував активність  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази та сукцинатдегідрогенази у досліджуваних структурах на 35,1 та 73,3 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Водночас еналаприл, за умов моделювання нейродегенерації індукованої скополаміном та цукровим діабетом підвищував активності у корі  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази і сукцинатдегідрогенази на 24,9 та 100 % ( $p < 0,05$ ), у гіпокампі – на 45,9 та 78,8 % ( $p < 0,05$ ). Отримані результати демонструють позитивну дію на ферменти енергетичного обміну у мітохондріях під впливом обох досліджуваних препаратів.

7. Моделювання нейродегенерації індукованої скополаміном та цукровим діабетом 2 типу у корі головного мозку та гіпокампі щурів характеризується зниженням вмісту глутатіону відновленого в 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) та SH-груп в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ); зниження ензимів антиоксидантного захисту, а саме: активності глутатіонредуктази в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), глутатіонпероксидази в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Карбацетам та еналаприл обмежували розвиток оксидативних пошкоджень індукованих нейродегенеративними процесами модулюючи тіол-дисульфідну систему: підвищення вмісту SH-груп в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), глутатіону відновленого в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) у обох досліджуваних структурах, окрім гіпокампа при скополамін-індукованій нейродегенерації за умов введення карбацетаму; зростання активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази при введенні карбацетаму в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) у корі щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією та в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) в обох досліджуваних структурах при нейродегенерації індукованій цукровим діабетом, при введенні еналаприлу – зростання активності даного ферменту в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) лише у корі щурів з нейродегенерацією внаслідок цукрового діабету.

8. У корі та гіпокампі щурів з моделями центральної нейродегенерації зростає вміст нітрит-аніонів в 2,2 та 2,8 рази ( $p < 0,05$ ), активність NO-синтази в 1,5 та 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. Карбацетам та еналаприл у досліджуваних структурах щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією, знижують вміст нітрит-аніонів у 1,3 та 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), а при нейродегенерації індукованій цукровим діабетом в 2,5 рази ( $p < 0,05$ ); активність NO-синтази знижувалась у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) лише в гіпокампі за умов обох моделей. Зниження активності досліджуваних показників системи оксиду азоту демонструє вазопротекторні властивості карбацетаму та еналаприлу.

9. Розвиток експериментальної нейродегенерації характеризується збільшенням: лізису низькомолекулярних білків на 21,5 та 18,7 % ( $p < 0,05$ ), лізису високомолекулярних білків – на 22,9 та 15,3 % ( $p < 0,05$ ), лізису колагену – на 52,8 та 50,4 % ( $p < 0,05$ ); сумарної фібринолітичної активності в середньому на 13,4 % ( $p < 0,05$ ), нефібринолітичної активності та фібринолітичної активності в корі, та в гіпокампі – на 35,3, 42,5, 22,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Карбацетам знижує лізис колагену на 14,8 % ( $p < 0,05$ ) у корі, низькомолекулярних білків – на 5,2 % ( $p < 0,05$ ) у гіпокампі. Еналаприл знижує лізис низькомолекулярних білків у корі головного мозку на 8,1 %, у гіпокампі – на 8,5 % ( $p < 0,05$ ); лізис високомолекулярних білків в корі на 8,7 % ( $p < 0,05$ ), у гіпокампі – на 9,1 % ( $p < 0,05$ ), та лізис колагену на 16,7 % ( $p < 0,05$ ) лише в гіпокампі. При цьому зменшується сумарна фібринолітична активність у корі головного мозку на 6,7 % ( $p < 0,05$ ), у гіпокампі – на 12,3 % ( $p < 0,05$ ).

10. Морфологічні дослідження засвідчують розвиток церебральної дегенерації під впливом скополаміну та внаслідок цукрового діабету 2 типу у корі та гіпокампі: наявність  $6,8 \pm 0,18\%$  нейронів з ознаками каріопікнозу і зниження в 2,1 рази ( $p < 0,05$ ) відносної густини забарвлення тигроїдної субстанції нейронів; у білій речовині бляшкоподібні конго-рот-позитивні утворення гомогенної або волокнистої будови різних розмірів, поряд – окремі дрібні кальцинати та денудація судин при нейродегенерації індукованій цукровим діабетом. Карбацетам та еналаприл зменшували у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) кількість клітин із каріопікнозом, підвищували на 39,3 % ( $p < 0,05$ ) відносну густину забарвлення тигроїдної субстанції нейронів, за відсутності ознак денудації судин (при нейродегенерації, індукованій цукровим діабетом 2 типу), що свідчить про позитивну перебудову структури нейронів під впливом досліджуваних препаратів.

11. Результати експериментальних досліджень продемонстрували виражену нейропротективну активність нового модулятора ГАМК-рецепторів карбацетама, при оцінці впливу на когнітивні процеси, оксидантно-антиоксидантний баланс, енергетичне забезпечення нейронів, стан систем протеолізу/фібринолізу, оксиду азоту, структурні зміни в корі головного мозку та в гіпокампі при нейродегенерації у щурів, індукованій скополаміном та цукровим діабетом 2 типу. Встановлені нами механізми нейропротективної дії похідного  $\beta$ -карболінів карбацетама є експериментальним підґрунтям подальших клінічних досліджень нового модулятора ГАМК-рецепторів. Водночас наявність аналогічних захисних впливів еналаприлу при розвитку центральної нейродегенерації, за умов підвищеної антихолінергічної активності і цукрового діабету 2 типу, значною мірою розширюють його фармакологічні властивості та доповнюють органопротективний спектр новими ефектами.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ 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 щурів зі скополамін-індукованою нейродегенерацією головного мозку 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 збрала 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 збрала 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 карбацетама. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т. 15, №5. С. 376–380. (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., Andriychuk 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 зібрала 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).

### НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

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 карбацетаму 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 карбацетаму 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 карбацетаму 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 карбацетаму. 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. *(Дисертант 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 карбацетаму 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, змодельованій 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 карбацетаму. 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 карбацетаму – 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 карбацетаму. 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 карбацетаму 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 карбацетаму 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 (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 «Фармакоекономіка 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 глутатіоновий 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 «Фармакоекономіка 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 карбацетама 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 карбацетама. 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 карбацетама 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.

## АНОТАЦІЯ

**Кметь О.Г. Патогенетичне обґрунтування ефективності модуляторів ГАМК-ергічної та ренін-ангіотензинової систем при експериментальній нейродегенерації** – *Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

У дисертаційній роботі на підґрунті результатів експериментального дослідження на лабораторних білих щурах, вперше встановлені патогенетичні механізми участі ГАМК-ергічної і ренін-ангіотензинової систем у нейродегенерації, яка спричинена зниженими центральними холінергічними впливами скополаміном і цукровим діабетом 2 типу. Завдяки оцінці співвідношення показників структурно-функціонального стану центральної нервової системи і біохімічного контролю виявлено біомаркери, що засвідчують розвиток нейродегенерації і є сигналами для застосування засобів цитозахисту мозку при захворюваннях центральної нервової системи. 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.

**Ключові слова:** нейродегенерація, хвороба Альцгеймера, цукровий діабет 2 типу, ГАМК-рецептори, карбацетам, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, еналаприл.

## ANNOTATION

**Kmet O.H. Pathogenic substantiation of the effectiveness of modulators of GABA-ergic and renin-angiotensin systems in experimental neurodegeneration.** – *A qualifying scientific work as a manuscript.*

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Medical Sciences on specialty 14.03.04. Pathologic Physiology. – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2023. – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2023.

The thesis presents the results of studying the mechanisms of degeneration processes of the central nervous system and the role of modulators of the GABA-ergic and inhibitors of the renin-angiotensin system in experimental models of neurodegeneration in rats caused by reduced central cholinergic effect of scopolamine and type 2 diabetes mellitus. The findings of the experimental studies demonstrated the presence of both common and different pathogenic links of nerve cell damage in the 4 cortex and hippocampus due to increased anticholinergic effects and type 2 diabetes mellitus. Based on the established mechanisms of cerebroprotective action of the  $\beta$ -carboline derivative carbacetam, further experimental clinical research of a new modulator of GABA receptors is reasonable. At the same time, the studies conducted

found similar protective effect of enalapril in the development of central neurodegeneration under conditions of increased anticholinergic activity and type 2 diabetes mellitus. This significantly expanded its pharmacological properties and supplemented the organ-protective spectrum with new effects.

The results obtained provide an opportunity to expand existing knowledge about pathogenic mechanisms promoting development of neurodegenerative processes, which is definitely useful both for scientists in the field of pathologic physiology, pharmacology and other fundamental components of medical science, and for practicing doctors. The results of the research expand knowledge concerning pathogenesis of experimental neurodegeneration due to detection of the participation of GABA-ergic and renin-angiotensin systems in the mechanisms of neuron damage in case of decreased central cholinergic effects and type 2 diabetes mellitus. Results of the research are indicative of reasonability to use the modulators of GABA-ergic and renin-angiotensin systems in the schemes of pharmacological prevention concerning development and treatment of neurodegenerative diseases, and at the early stages of pathological process in particular. Results of the research complement the therapeutic spectrum of enalapril with cerebroprotective effects under conditions of neurodegeneration development. A positive effect of carbacetam concerning the structural-functional and biochemical state of the central nervous system with experimental neurodegeneration is a substantial basis both for further studies of pharmacodynamics of anew modulator of GABA-ergic system, and for industrial production of carbacetam as a promising neuroprotector.

**Key words:** neurodegeneration, Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus, GABA receptor modulators, carbacetam, renin-angiotensin system inhibitors, enalapril.