

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Слівінської Оксани Миколаївни «Вуглеводний обмін і антиоксидантна система у щурів з експериментальним цукровим діабетом та їх корекція цитратами хрому і цинку», подану на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія (біологічні науки)

Актуальність обраної теми. Дисертаційна робота Слівінської О.М. присвячена актуальній проблемі – з'ясуванню характеру зміни вуглеводного обміну та стану про/антиоксидантної системи в організмі лабораторних щурів із стептозоточин індукованим діабетом та корегуючого впливу на ці процеси цитратів хрому та цинку, синтезованих методом нанотехнології. На сьогодні ріст захворюваності на цукровий діабет та високу розповсюдженість і смертність від ускладнень становить світову загрозу. Багато лабораторій світу досліджують різноманітні природні та синтетичні продукти, що можуть запобігти розвитку цукрового діабету за умов збалансованого харчування. Дисертантка розглядає дефіцит Хрому і Цинку як потенційний фактор ризику розвитку цукрового діабету та присвячує власні дослідження з'ясуванню впливу (окремого та сумісного) цитратів хрому та цинку в експерименті на лабораторних тваринах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Слівінської О.М. є частиною науково-дослідної роботи лабораторії біохімії адаптації та онтогенезу тварин Інституту біології тварин НААН згідно з завданнями «З'ясувати дію цитрату хрому та цитрату цинку на метаболічні процеси в організмі щурів за експериментально індукованого діабету» (Ф. ДР № 0111U006159) та «З'ясувати комплексну дію цитратів цинку і хрому на систему антиоксидантного захисту та показники вуглеводного обміну в організмі щурів за умов гіперглікемії» (Ф. ДР № 0116U001407).

Новизна дослідження та одержаних результатів. В дисертаційній роботі Слівінської О.М. сформовані нові наукові уявлення щодо дії цитратів мікроелементів, синтезованих методом нанотехнології, на перебіг біохімічних процесів в організмі тварин за експериментального діабету. Вперше здійснено дослідження сумісного впливу цитратів хрому і цинку на особливості функціонування вуглеводного обміну, стану про/антиоксидантної та NO-синтазної систем в організмі щурів із

стептозотозин індукованим діабетом. З'ясовані оптимальні дози цитратів хрому і цинку для нормалізації основних показників обмінних процесів в організмі тварин з експериментальним діабетом. Доведено, що досліджувані сполуки, синтезовані методом нанотехнології, можуть проявляти гіпоглікемічний ефект, пригнічувати анаеробний гліколіз, підвищувати концентрацію інсуліну і С-пептиду за цукрового діабету. З'ясовано, що застосування цитратів хрому і цинку призводить до зниження індукційної NOS активності та вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів в організмі тварин із стрептозотозинним діабетом, що призводить до пригнічення розвитку оксидативно-нітративного стресу. Встановлені виражені антиоксидантні властивості досліджуваних сполук, що підтверджується нормалізацією активності антиоксидантних ензимів в крові та тканинах щурів за цукрового діабету.

Практичне значення результатів дослідження. Результати досліджень можуть використовуватися для науково-практичного обґрунтування сумісного застосування сполук хрому і цинку для корекції метаболічних процесів в організмі тварин з експериментального індукованим діабетом, а також стати основою для розробки нових гіпоглікемічних засобів для профілактики та лікування цукрового діабету і його ускладнень. Отримані результати дисертаційних досліджень Слівінської О.М. використані при підготовці та написанні методичних рекомендацій "Живлення тварин та фізіолого-біохімічні процеси в організмі за дії цитратів мікроелементів". Практичним результатом роботи стало розроблення способів сумісного застосування цитратів мікроелементів для профілактики та лікування цукрового діабету, на які отримано два патенти України на корисну модель.

Одержані в дисертаційній роботі результати впроваджені у навчальний процес на кафедрах біологічної хімії та патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та на кафедрі лабораторної медицини Львівської медичної академії імені Андрея Крупинського.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Дисертанткою проведено три серії досліджень. У першій і другій серії досліджували вплив різних доз цитрату хрому і цитрату цинку, а в третій серії – сумісну дію цих сполук в оптимальних дозах на окремі ланки метаболічних процесів в організмі лабораторних тварин із експериментальним діабетом. Формування експериментальних груп та статистичний аналіз отриманих даних дає базу для довіри до нових

результатів. На основі експериментального дослідження за допомогою адекватних методів постановки експерименту та аналітичних біохімічних досліджень отримані оригінальні дані, відповідно до яких у дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні змін показників оксидантно-антиоксидантної системи, комплексне дослідження антиоксидантного стану за умов експериментального цукрового діабету. За сумісної дії цитратів хрому та цинку у крові тварин спостерігалось вірогідне зниження концентрації глюкози, рівня глікозильованого гемоглобіну та загального гемоглобіну, однак підвищення вмісту інсуліну і С-пептиду, у порівнянні із показниками у тварин із ЦД_Е. Крім цього, за дії цитратів хрому і цинку спостерігалось вірогідне зниження рівня лактату в крові, зменшення лактатдегідрогеназної активності в еритроцитах і тканинах скелетних м'язів, однак вірогідне підвищення Г-6-ФДГ-ної активності в еритроцитах, тканинах печінки та скелетних м'язів, порівняно з показниками у тварин із ЦД_Е.

За умов сумісного додавання до раціону щурів цитратів мікроелементів у плазмі крові та тканинах вірогідно знижувався вміст ГПЛ і ТБК-активних продуктів. Зниження вмісту продуктів ПОЛ свідчить про інгібувальний вплив досліджуваних елементів, при збільшенні споживанні їх тваринами, на процеси пероксидного окиснення ліпідів в крові, печінці, м'язах і підшлунковій залозі, які характеризуються високою метаболічною активністю.

Загальні висновки дисертаційної роботи побудовані відповідно власних експериментальних даних.

Повнота викладення основних результатів дисертаційних досліджень.

Результати дисертації повністю викладено в публікаціях дисертантки. За результатами досліджень опубліковано 23 праці з них 10 статей, з яких 8 опубліковані у фахових виданнях України, 2 – англійською мовою у колективній монографії та іноземному журналі, 2 методичні рекомендації, 1 патент на корисну модель, 10 тез доповідей на вітчизняних та міжнародних конференціях.

Вступ відображає суть роботи, мету, завдання, включає обґрунтування актуальності проблеми, показників наукової новизни, практичного значення отриманих результатів.

Розділ 1 – аналітичний огляд літератури, що складається з трьох підрозділів: 1.1 Порушення метаболічних процесів за цукрового діабету, 2.2 Цинк та його значення в організмі людей і тварин та 2.3 Хром та його значення в організмі людей і тварин (разом 26 сторінок тексту

дисертаційної роботи) – присвячено сучасному аналізу механізмів розвитку цукрового діабету, розглянуто механізм оксидативного стресу за умов гіперглікемії, розглянуто роль Цинку та Хрому для тварин та людини. На підставі аналізу наявних літературних даних дисертантка розкриває можливі метаболічні напрямки впливу даних елементів.

Розділ 2 - Матеріали та методи дослідження. Робота виконана на сучасному методичному рівні, з використанням сучасного обладнання та методик, які цілком відповідають завданням дослідження. Експериментальна робота проведена з дотриманням етичних норм проведення дослідження на тваринах за дозволом комісії з біоетики Інституту біології тварин (№75 від 23.10.2018). Проведено 3 серії експериментів. На Рис. 2.1. Презентована загальна схема експериментальних досліджень. Всі методики чітко прописано.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою програми Microsoft Excel та Statistica. Обчислення основних статистичних показників проводили за безпосередніми кількісними даними, отриманими в результаті досліджень (середнє арифметичне значення – M ; стандартна похибка середнього арифметичного – m).

Для оцінки вірогідності різниці між статистичними характеристиками двох альтернативних сукупностей даних обчислювали коефіцієнт Стьюдента.

Розділ 3 – містить власні результати дисертаційної роботи:

3.1. Вплив цитрату хрому в кількості 10 і 25 мкг/кг маси тіла на біохімічні процеси в організмі щурів із стрептозотоциновим діабетом.

3.2. Вплив цитрату цинку в дозах 20 і 50 мг/кг м.т на біохімічні процеси в організмі щурів із стрептозотоциновим діабетом

3.3. Сумісний вплив цитратів хрому (25 мкг/кг м.т.) і цинку (50 мг/кг м.т.) на біохімічні процеси в організмі щурів із стрептозотоциновим діабетом

У підрозділах описані результати експериментального дослідження впливу цитратів цинку та хрому за умов експериментального цукрового діабету у щурів.

Розділ 4 – Аналіз та обговорення результатів дослідження (с. 132-151).

Сформульовані автором висновки повністю базуються на виконаних дослідженнях і відповідають поставленим завданням.

Автореферат дисертації ідентичний основним її положенням. Дисертація і автореферат написані фаховою українською мовою і оформлені згідно чинних вимог.

Разом з тим, є деякі зауваження та запитання до дисертантки:

1. Є зауваження до презентації та підпису рисунків, бажано застосовувати адаптовану версію українською мовою цитованих рисунків. Посилання на рисунок та сам рисунок іноді розташовані далеко один від одного (наприклад, рис. 3.2).
2. Який тип цукрового діабету був розвинений в експерименті?
3. Як можна пояснити, що за умов експериментального цукрового діабету активність лактатдегідрогенази в еритроцитах майже не відрізнялась $30,84 \pm 1,37$ (контроль) та $35,31 \pm 1,67$ нмоль/хв. •мг протеїну, а кількість лактату збільшена? (табл. 3.1. та рис. 3.2)
Який механізм активації ЛДГ в еритроцитах щурів III групи за умов впливу цитрату цинку меншої концентрації?

Таблиця 3.8

Лактатдегідрогеназна активність в еритроцитах та тканинах щурів з ЦД_Е за дії цитрату цинку, нмоль/хв. × мг протеїну (M±m; n=7)

Досліджувані клітини та тканини	Групи тварин			
	контрольна	Дослідні		
	I	II	III	IV
еритроцити	$38,79 \pm 1,9$	$50,07 \pm 0,92^{**}$ *	$76,87 \pm 2,5^{***\#}$ ##	$41,9 \pm 2,04$ ##

4. Дисертантка вказує на те, що «За умов ЦД спостерігається енергетичне виснаження організму, яке зумовлене виникненням дефіциту енергетичних субстратів, що прямо пропорційно впливає на ефективність захисних систем» (с. 93). Що саме мається на увазі за умов розвиненої гіперглікемії?
5. Який механізм автор розглядає для зниження активності ключових ензимів (каталази та СОД) за умов розвитку окисного стресу під впливом гіперглікемії?
6. Чи є власні дані стосовно впливу досліджуваних комплексів цитрату хрому та цитрату цинку на інтактних тварин (дозозалежність)?
7. Чи проводився кореляційний аналіз отриманих даних (стосовно окремого органу чи тканини), або між органами?
8. В узагальненні результатів не вистачає саме загальної схеми взаємозалежно змінених параметрів вуглеводного та антиокисного статусів за умов впливу цитратів хрому та цинку

(окремого та сумісного). Чому сумісний вплив більш ефективний?

Висловлені зауваження та запитання ніяк не знижують актуальність та значимість дисертаційної роботи в цілому.

Виходячи з зазначеного вище, вважаю, що дисертаційна робота Слівінської Оксани Миколаївни «Вуглеводний обмін і антиоксидантна система у щурів з експериментальним цукровим діабетом та їх корекція цитратами хрому і цинку» є завершеним науковим дослідженням, за актуальністю, науково-практичним значенням та іншими показниками дисертація відповідає всім вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія (біологічні науки).

Завідувачка кафедри біохімії та фізіології
Дніпровського національного
університету імені Олеся Гончара,
д-р біол. наук, професор

Галина УШАКОВА

