

ВІДГУК
на дисертаційну роботу
Зінов'євої Марини Людомирівни
“ТОКСИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 7-ГІДРОКСИКУМАРИНУ
ТА ЙОГО КОМБІНОВАНА ДІЯ З ЕТИЛОВИМ СПИРТОМ
(експериментальні дослідження)”

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія

Актуальність теми. Дисертаційна робота Зінов'євої М.Л. присвячена експериментальному дослідженню токсичних властивостей 7-гідроксикумарину (7-ГОК) – синтетичного аналога сполуки рослинного походження, запропонованого в якості перспективного барвника для слабоалкогольних напоїв.

Вивчення токсичних властивостей речовин, перспективних для використання у різноманітних галузях промисловості, спрямоване на оцінку їх безпечності для здоров'я людини, є важливим завданням токсикологічної науки. Особливої уваги потребують речовини, що пропонуються для використання в якості харчових добавок, виробництво та споживання яких останнім часом зростає. Більшість з них є ксенобіотиками, систематичне вживання яких може завдавати шкоди організму людини, тому розширення асортименту харчових добавок за рахунок речовин рослинного походження розглядається як перспективний напрямок зниження ризиків для здоров'я. Для речовин, що пропонуються в якості харчових добавок проблема безпечності за умов комбінованого надходження до організму з етиловим спиртом (ЕС) має суттєвий як практичний, так і теоретичний інтерес, оскільки ЕС є не тільки значущим аліментарним фактором впливу на здоров'я, але й може розглядатися як чинник функціонального навантаження на організм завдяки своєму політропному впливу.

У рецензованій дисертаційній роботі надано результати експериментальних досліджень гострої токсичності, подразнюючої та сенсibilізуючої дії, імунотоксичного потенціалу, кумулятивних властивостей, субхронічної дії 7-ГОК; вивчено його вплив на монооксигеназну гідроксильовую систему печінки, показники функціонального стану мембран гепатоцитів, антиоксидантну систему. Комбінована дія з етиловим спиртом досліджена в динаміці гострого та короткотривалого (впродовж 28 днів) впливу на показники функціонального стану основних органів та систем – мішеней токсичного впливу кожної з двох речовин. Необхідно зазначити, що проведені дослідження токсичних властивостей 7-гідроксикумарину дозволяють не тільки розширити наукове уявлення про характер впливу 7-ГОК на організм, але й сприяють поглибленню розуміння взаємодії з організмом ссавців цілого класу кумаринових сполук, які поширені в природі, входять до складу харчових

речовини та добавок рослинного походження, використовуються в фармакологічній та інших галузях промисловості.

У зв'язку з цим, актуальність роботи, присвяченої комплексній оцінці токсикологічних властивостей 7-ГОК та його комбінації з ЕС в умовах різної тривалості експерименту та в широкому діапазоні доз, не викликає сумніву. Дослідження проведено з використанням як класичних, так і сучасних методичних підходів, що дозволило всебічно і достатньо глибоко оцінити зміни у гомеостазі організму експериментальних тварин під впливом 7-ГОК та його комбінації з етиловим спиртом.

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт у Державному підприємстві «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України».

Наукова новизна. Автором проведено комплексне дослідження стану організму лабораторних тварин за умов ізольованої дії 7-ГОК та його комбінації з ЕС на органному, клітинному, субклітинному та молекулярному рівнях, вивчено морфофункціональний і біохімічний стан органів – мішеней організму лабораторних тварин. Визначені основні токсикометричні характеристики 7-ГОК. Встановлено основні органи-мішені токсичного впливу 7-ГОК, визначено його основні клініко-біохімічні маркери та гістопатологічні зміни, що супроводжують розвиток токсичного процесу. Отримані результати дозволили в експерименті на тваринах встановити загальні закономірності токсикодинаміки 7-ГОК, їх залежність від статі, оцінити тип і характер комбінованої дії досліджуваних хімічних чинників.

Практична значимість. Отримані результати мають важливе значення з позиції профілактичної медицини. Вони дозволяють прогнозувати характер ушкоджуючої дії 7-ГОК на організм в умовах ізольованої та комбінованої з ЕС дії. Одержані дані повинні бути враховані і використані для розробки заходів попередження можливих порушень у людини. Про теоретичну значущість отриманих результатів свідчить включення їх в освітній процес чотирьох провідних вищих навчальних закладів України.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота Зинов'євої М.Л. викладена на 226 сторінках, має традиційну структуру – містить вступ та шість розділів, серед яких аналітичний огляд літератури, розділ присвячений матеріалам і методам досліджень, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список з 223 використаних джерел літературних даних. Ілюстративний матеріал включає 44 таблиці та 16 рисунків.

У вступі автором обґрунтована актуальність, сформульовані мета і задачі досліджень, показані наукова новизна і практична значущість роботи, відображено зв'язок роботи з державними науковими програмами.

Огляд літератури виконано із залученням даних щодо токсичних властивостей кумарину та найбільш досліджених його похідних. У ньому узагальнено дані щодо проявів біологічної активності 7-ГОК, коротко надано токсикологічні характеристики ЕС, релевантні для проведеного дослідження, висвітлено сучасні підходи до оцінки комбінованого впливу хімічних чинників.

У розділі, присвяченому матеріалам і методам досліджень, автором детально викладені використані в роботі класичні та сучасні методичні підходи – токсикологічні, біохімічні, біофізичні, гематологічні, морфологічні, статистичні. Наведено опис моделювання експерименту із зазначенням використаних показників, дозових і часових режимів впливу.

Результати власних досліджень, викладені автором у 3-му та 4-му розділах, включають дані щодо гострої пероральної та дермальної токсичної дії 7-ГОК на організм лабораторних тварин, дані щодо подразнюючих, сенсibiliзуючих властивостей, імунотоксичної дії, кумулятивних властивостей тестованої сполуки з визначенням їх характеру. Представлені результати вивчення токсикодинаміки субхронічного впливу 7-ГОК в діапазоні доз та за широким спектром біохімічних та морфофункціональних показників; наведені дані дослідження стану плазматичних мембран гепатоцитів при тривалій дії 7-ГОК. П'ятий розділ висвітлює результати дослідження комбінованої дії 7-ГОК та ЕС з урахуванням відомостей про органи-мішені токсичного впливу кожної з речовин. У порівняльному плані висвітлено особливості динаміки гострої інтоксикації 7-ГОК та ЕС, проведено токсикологічну оцінку тривалого впливу обох речовин та їх комбінації на організм тварин. Принципових зауважень щодо постановки експериментальних досліджень у ході рецензування роботи не виникло.

Треба відмітити великий обсяг проведених токсикологічних досліджень. Показано, що 7-гідроксикумарин є малотоксичною сполукою, йому властива слабка кумулятивна дія функціонального характеру з переважним ураженням нирок та печінки. Найбільш вагомими результатами, отриманими автором, свідчать про те, що за умов гострої інтоксикації 7-ГОК чинить переважно нефротоксичну дію, а за умов субхронічного впливу – політропну, з переважним ураженням печінки, нирок та шлунково-кишкового тракту. Визначено, що особливістю токсичного впливу є метаболічні порушення – зниження рівня глюкози у сироватці крові за умов гострого та субхронічного впливу та підвищення рівня тригліцеридів за короткотривалого надходження в організм лабораторних тварин (щурів). Зниження глікемії та підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові визначені як лімітуючі показники субхронічного впливу 7-ГОК, що дозволило встановити недіючий рівень для щурів – 20 мг/кг. Встановлено, що 7-ГОК викликає зміни слизової оболонки шлунково-кишкового тракту піддослідних тварин: запальні – за умов гострої інтоксикації, дистрофічні – за тривалого впливу.

Дослідження комбінованого впливу 7-ГОК та ЕС за показниками, що відображають функціональний стан систем і органів-мішеней токсичної дії кожної з досліджених речовин дозволило встановити їх переважно незалежний тип дії. У динаміці гострої комбінованої інтоксикації в окремі строки дослідження виявлено антагонізм та потенціювання окремих ефектів, що в цілому не призводило до посилення шкідливого впливу на організм піддослідних тварин. За умов підгострої дії 7-ГОК у токсичній дозі (200 мг/кг) та ЕС у дозі 750 мг/кг в концентрації, що відповідає його вмісту у слабоалкогольних напоях, на 28 добу встановлено антагонізм за зниженням концентрації глюкози в сироватці крові.

Основні положення проведеного дослідження викладені в шести висновках, що логічно випливають з отриманих результатів. Висновки дисертації лаконічні за формою і змістовні, відповідають поставленій меті та визначеним задачам дослідження.

Основний зміст і положення дисертації опубліковані у 8-ми статтях, з яких 4 – у наукових фахових виданнях, включених до затвердженого Міністерством освіти і науки України переліку, 1 – у зарубіжному виданні, 3 – у інших наукових виданнях України, та у 6-ти матеріалах та тезах науково-практичних конференцій та з'їздів.

В ході рецензування дисертації виникло зауваження відносно підсумкового розділу дисертації, де було б бажано чітко сформулювати думку автора відносно комбінованої дії 7-ГОК і етилового спирту у популярних серед молоді забарвлених слабоалкогольних напоях з токсикологічної точки зору та з огляду шкоди для здоров'я.

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, хотілося б почути від дисертанта відповідь на наступні запитання:

1. Чи не вважаєте Ви за доцільне при обґрунтуванні допустимої добової дози 7-гідроксикумарину ввести допоміжний коефіцієнт запасу у зв'язку з тим, що субхронічний вплив 7-гідроксикумарину досліджений тільки на одному виді тварин (щурах) та дослідження його хронічного впливу ще не проводилося?

2. За результатами проведеного субхронічного експерименту Вами встановлено нейротоксичну дію 7-гідроксикумарину в дозі 200 мг/кг. Чому тоді, на Вашу думку, не спостерігається її підсилення (потенціювання) за комбінованого впливу речовини в зазначеній дозі з етиловим спиртом, якому також властивий нейротоксичний вплив?

3. Чи є щури достатньо виправданою моделлю для токсикологічних досліджень похідних кумаринів з великою різницею шляхів метаболізму у людини і щурів, та чи відомі, за даними літератури, шляхи метаболічних перетворень 7-гідроксикумарину у щурів чи інших лабораторних тварин?

ВИСНОВОК

Автором проведена значна науково-дослідна робота, отримані нові й достатньо обґрунтовані результати, що всебічно характеризують токсичні ефекти 7-ГОК, розширюють уявлення про властивості сполук родини кумаринів, створюють підґрунтя для проведення подальших досліджень в цьому напрямку, є суттєвими для вирішення практичних задач профілактичної медицини. Результати дослідження комбінованої дії 7-ГОК з ЕС дозволяють прогнозувати ризики негативного впливу суміші на організм.

Основний зміст і положення дисертаційного дослідження викладені та опубліковані у 14 наукових працях, з яких 5 статей відповідають чинним вимогам до опублікування результатів дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Результати досліджень обговорені на конференціях різних рівнів.

Дисертаційна робота Зинов'євої Марини Людомірівни "Токсичні властивості 7-гідроксікумарина та його комбінована дія з етиловим спиртом (експериментальне дослідження)" відповідає вимогам п.п. 9 та 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, а її автор Зинов'єва Марина Людомирівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія.

Офіційний опонент:

Завідуючий лабораторії токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні
ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»,
к.мед.н., ст.н.с.

В.В.Кірсенко

Підпис завідуючого лабораторії токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні к.мед.н., ст.н.с Кірсенка

з а с в і д ч у ю

Вчений секретар інституту, к.мед.н., ст.н.с

Андрущенко Т.А.



засвідчую