

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

### Хопти Надії Степанівни «Вплив солей кадмію та нітритів на метаболізм у кістковій тканині»

на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

за спеціальністю 03.00.04 – біохімія

**I. Актуальність обраної теми.** Здоров'я людей та стан природного навколишнього середовища (ПНС) нерозривно пов'язані між собою. Серед поллютантів, які призводять до порушень метаболічних процесів у організмі людини солі важких металів, есенціальність яких не доведена. Одним з них є кадмій. Інша група сполук – нітрити, які подекуди зустрічаються у ПНС, однак їх вплив на організми залежить від їх систематичного положення, а відтак від особливостей будови і функціонування клітин: у центральній вакуолі рослин вони можуть депонуватись і використовуватись по мірі необхідності, а у тваринних клітинах повинні бути якомога швидше еліміновані, оскільки активують пероксидне окиснення ліпідів, функціональні зміни в кровоносній системі, гепато-біліарній, що зумовлюють їх хвороби. З огляду на це актуальність вибраної теми дисертаційного дослідження не викликає сумнівів. Сумісна дія нітратів і солей кадмію негативно впливає на білковий обмін, репаративні системи організму (Головко, 2004; Гонський, Острівка, 2006). Рецензована дисертаційна робота присвячена вивченню роздільного та комбінованого впливу солей кадмію та нітритів на структуру та обмінні процеси у кістковій тканині.

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

Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом між кафедральних науково-дослідних робіт «Вивчення стану стоматологічного здоров'я населення західного регіону України та розробка пропозицій щодо його збереження і покращення», № держ. Реєстрації 0107U004631 та «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань

у населення, що проживає в екологічно несприятливих умовах», № 0111U003681, що має державне фінансування.

## II. Структура дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота написана на 186 м.п.с. Складається з огляду літератури (23 стор.), матеріалів та методів досліджень (14 стор.), результатів експериментальних досліджень (59 стор.), аналізу і узагальнення результатів досліджень (17 стор.), висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел (311 найменувань). Роботу проілюстровано 20 таблицями та 46 рисунками, які займають 29 сторінок. Є також 17 додатків.

У огляді літератури проаналізовано питання впливу солей кадмію та нітритів на метаболічні процеси в організмі тварин і людини, особливості метаболічних процесів у кістковій тканині за умов норми, вплив на кісткову тканину іонів  $\text{Cd}^{2+}$  та  $\text{NO}_2^-$ . Зазначено, що не дослідженими залишаються метаболічні процеси під впливом поєданого впливу солей кадмію та нітритів, а також структура кісткової тканини. Описано можливості корекції порушень, що виникають у разі токсичного ураження токсикантами, та вплив екстракту артишоку на метаболічні процеси в організмі, його хімічний склад та антиоксидантні властивості.

**Результати досліджень, наукова новизна дослідження та одержаних результатів, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Робота ґрунтується на значному за обсягом експериментальному матеріалі, виконана на сучасному науковому та методичному рівні. Метою дисертаційної роботи було дослідити дію солей  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  як окремо, так і комбіновано на макро- та мікроелементний склад кісткової тканини.

В ході виконання роботи визначені рівні загального кальцію, іонізованого та зв'язаного, а також неорганічного фосфату, магнію і гідроксипроліну у плазмі крові при кадмієвій інтоксикації. Виявлено характер змін у першу, 14-ту та 28му доби. Визначено вплив досліджуваних токсикантів на рівень кальцитоніну і паратгормону в крові тварин. У терміни вивчення метаболічних змін дослідили гістологічну структуру та мінеральну щільність кісткової тканини за умов ураження тварин  $\text{CdCl}_2$  і  $\text{NaNO}_2$  як окремо, так і комбіновано. З'ясували доцільність

застосування екстракту артишоку з метою корекції метаболічних порушень, спричинених дією досліджуваних токсикантів.

На підставі проведених досліджень визначено, що за дії іонів  $\text{Cd}^{2+}$  та  $\text{NO}_2^-$  розвиваються дисмікроелементози, які супроводжуються порушенням органічного та мінерального матриксу кісткової тканини і підтверджуються достовірними змінами рівня гідроксипроліну, як маркера обміну колагену, рівня всіх форм Кальцію, Магнію, Цинку, Купруму, активності кислоти та лужної фосфатаз. Отримано нові дані про те, що інтоксикація іонами  $\text{Cd}^{2+}$  та  $\text{NO}_2^-$  призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, порушення рівня кальцитоніну та ПТГ. Констатовано, що за поєднаного впливу  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  найбільш істотні порушення мінерального й органічного матриксу КТ відбуваються на 14-ту добу після десятиденного введення токсикантів, що підтверджується біохімічними показниками плазми крові. Гістологічними дослідженнями стегнових кісток підтверджено метаболічні порушення, які супроводжуються дезорганізацією колагенових волокон і впорядкованого розміщення кісткових пластинок за умов дії іонів  $\text{Cd}^{2+}$  та поєднаної його дії з нітритами.

Вперше показано можливість застосування екстракту артишоку для прискорення розвитку компенсаторно-відновних процесів у кістковій тканині щурів; що підтверджується нормалізацією маркерів кісткового метаболізму, хімічного складу мінеральної фази кісткової тканини і відновленням гістологічної структури.

Отримані результати розширюють і поглиблюють знання про біохімічні особливості реакції-відповіді кісткової тканини на дію іонів  $\text{Cd}^{2+}$  та  $\text{NO}_2^-$  за умов окремого та комбінованого їх впливу. Завдяки виявленим закономірностям динаміки метаболічних порушень запропоновано лікарський засіб “Артишоку екстракт – Здоров’я”, введення якого сприяє процесам нормалізації біохімічних показників, гістологічної структури та мінеральної щільності кісткової тканини за окремої та комбінованої дії  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  на організм тварин.

Наукові положення обґрунтовані. Достовірні кореляційні зв'язки, які спостерігались між такими показниками плазми крові: активністю КФ та загальним Са ( $r = +0,47$ ), активністю КФ та вмістом фосфатів ( $r = +0,55$ ), активністю КФ та концентрацією Mg ( $r = - 0,66$ ).

Отримані дисертантом результати та дані наукової літератури дали змогу зробити висновки та запропонувати схему біохімічних механізмів розвитку порушень, зумовлених ураженням солями  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  та вибрати в якості коригуючого чинника виявлених порушень вітчизняний лікарський засіб «Артишоку екстракт-Здоров'я». Застосування «Артишоку екстракт-Здоров'я» засвідчило здатність його компонентів протидіяти накопиченню Кадмію у кістках та сприяти вилученню іонів  $\text{Cd}^{2+}$ , які інкорпоровалися в мінеральному матриці кісткової тканини за умов його екзогенного надходження в організм тварин з одночасною тенденцією до нормалізації вмісту Mg, Zn і Cu, що має важливе значення для відновлення мінеральної фази кісткової тканини і активації процесів ремінералізації.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані доповнюють знання про біохімічні порушення, що виникають під впливом  $\text{CdCl}_2$  і  $\text{NaNO}_2$  та їх комбінованої дії на метаболічні процеси в кістковій тканині, а також механізми регуляції та часткового відновлення за допомогою «Артишоку екстракт-Здоров'я».

**Повнота викладу результатів у наукових публікаціях.** Аналізуючи структуру рецензованої роботи, потрібно зазначити, що вона повністю відповідає вимогам Департаменту атестації кадрів МОН України. Робота написана літературною мовою, викладена логічно. Результати проведених автором досліджень повністю відображені у публікаціях. У роботі представлено великий за обсягом експериментальний матеріал та проведено ґрунтовний аналіз експериментальних даних з використанням корелятивного аналізу. При цьому широко використані сучасні методи біологічних досліджень: біохімічні (спектрофотометрія, титриметричний та імуноферментний аналіз), біофізичні (атомно-абсорбційна спектрофотометрія), гістологічні та рентгенологічні (денситометрія).

Зміст **автореферату** відображає структуру та основні положення дисертації.

**Публікації.** Одержані результати апробовані на міжнародних і національних наукових форумах, конференціях та опубліковані в 42 наукових працях, з яких 6 статей у фахових журналах, які включені до наукометричної бази

Index Copernicus International (3 – самостійно, 3 – у співавторстві, з них одна – в зарубіжному журналі, що включене до бази Scopus), 36 – в матеріалах конференцій (5 – самостійно, 31 – у співавторстві).

III. **Окремі дискусійні питання і зауваження до дисертації.** Оцінюючи в загальному позитивно рецензовану роботу, в мене до неї є деякі зауваження:

- На нашу думку, не завжди коректно застосовані терміни, зокрема: "ксенобіотики", "комбінована дія".
- Доцільно було б у описі вибору часу виведення піддослідних тварин з експерименту мотивувати їх, а також часові параметри введення тваринам екстракту артишоку.
- Незважаючи на застосування у якості коригуючого чинника «Артишоку екстракт - Здоров'я», який зареєстрований, доцільно було б детальніше зупинитись на механізмі його дії, оскільки рослинні препарати містять одночасно ряд діючих речовин.
- У результатах дослідження варто було б зазначити кількість тварин, які загинули під час проведення експерименту.
- Варто звернути увагу на необхідність чіткого зазначення одиниць вимірювання концентрації субстратів та активності ензимів.
- У роботі зустрічаються граматичні та стилістичні неточності.

***Запитання:***

Перше. Які первинні молекулярні механізми лежать в основі розвитку метаболічних порушень у кістковій тканині тварин за умов поєднаної дії сполук кадмію та нітритів?

Друге. В якій мірі можна екстраполювати одержані експериментальні дані щодо ефективності препаратів артишоку на кісткову тканин у людини за умов впливу сполук важких металів і нітритів?

Третє. Який механізм дії «Артишоку екстракт - Здоров'я»?

Однак, зазначені зауваження не є принциповими. Вони не зменшують вартості роботи і не впливають на загальну позитивну її оцінку.

**Висновок.** Враховуючи все вище сказане, вважаю, що дисертаційна робота «Вплив солей кадмію та нітритів на метаболізм у кістковій тканині» присвячена важливій науковій і практичній проблемі, представляє собою завершену наукову працю, що за актуальністю проблеми, теоретичним рівнем, методичним забезпеченням, науковою новизною відповідає вимогам п. 13 та п. 14 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 07.03.2007 року №423 (зі змінами), які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор, **Хопта Надія Степанівна** заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія.

Офіційний опонент:

професор кафедри фармакогнозії і ботаніки

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького,

доктор біологічних наук, професор

Н.М. Воробець

