

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Хоменко Анни Вікторівни на тему «Метаболізм та регуляторна роль вітаміну D₃ за глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу», яка подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 - біохімія

Актуальність теми. У сучасній медичній практиці глюкокортикоїдні препарати широко використовуються як високоефективні протизапальні засоби при лікуванні цілого ряду захворювань дорослих і дітей. Але поряд з їх високою ефективністю при неінфекційних запаленнях, лікування препаратами даної групи асоціюється із широким спектром побічних ефектів. Як один з найбільш характерних й потенційно тяжких наслідків глюкокортикоїдної терапії розглядається остеопороз. Важливість цієї проблеми пов'язана з тим, що глюкокортикоїд-індукований остеопороз стає патологією молодого віку. Навіть, за існуючих численних методів лікування, патології кісткової тканини пов'язані з високим рівнем смертності, що вимагає значних фінансових витрат для суспільства. Даний факт дозволяє припустити, що мають бути розроблені нові альтернативи для запобігання патологічним процесам, пов'язаним з остеопорозом.

Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини, як хронічне ускладнення глюкокортикоїдної терапії, на сьогодні стало загальновизнаним фактом. Однак дотепер немає єдиної думки щодо біохімічних механізмів розвитку порушень, індукованих глюкокортикоїдними препаратами. Однією з причин може бути зниження ступеня забезпеченості організму вітаміном D₃, що на разі набуло пандемічних проявів серед усіх верств населення. Ключова роль вітаміну D₃ у метаболізмі кальцію, фосфору та процесах ремоделювання кісткової тканини, а також його участь у регулюванні широкого спектру клітинних функцій може бути реалізована лише за умови достатнього рівня в організмі 25OHD₃. Тому важливість дослідження змін обміну вітаміну D₃, а саме

Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна
Національної академії наук України

26 квітня 2015

Вх. №

35/03-07 /kac

процесів його гідроксилування в тканині печінки, залежності забезпеченості організму за дії глюкокортикоїдного препарату не викликає сумніву.

На сьогоднішній день вітамін D₃, як фармакологічний агент, активно застосовується при лікуванні остеопорозу. Проте дані щодо вибору препарату вітаміну D₃ для проведення терапії досить суперечливі. Тому особливо перспективними і цікавими є моделювання підходів, що передбачають можливість застосування комбінованої терапії з використанням різноманітних агентів, які чинять комплексний вплив.

Таким чином, актуальність роботи Хоменко А.В. є беззаперечною, беручи до уваги важливість обраної проблеми, яка зосереджена в рамках сучасного наукового напрямку - молекулярна медицина.

Необхідно зазначити, що обраний напрям є продовженням і розвитком багаторічних наукових розробок з проблеми регуляції обміну й функціонування вітаміну D₃ у нормі й за патологічних станів організму, які традиційно провадились у лабораторії медичної біохімії під керівництвом к.б.н., пров. наук. співр. Апуховської Л.І та д.б.н., професора Великого М.М.

Дисертаційна робота відповідає пріоритетному напрямку розвитку науки в галузі біохімії людини та тварин і виконувалась згідно плану науково-дослідних робіт лабораторії медичної біохімії Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Дисертант особисто проводила експериментальні дослідження, обробку результатів, пошук та опрацювання даних наукової літератури. Аналіз та інтерпретація результатів досліджень проводились спільно з науковим керівником.

Обґрунтованість наукових положень дисертації, їх достовірність та новизна. Дисертаційна робота присвячена вивченню біохімічних механізмів обміну і реалізації регуляторних ефектів холекальциферолу. В роботі досліджено особливості метаболізму вітаміну D₃ у гепатоцитах та прояву однієї з його фізіологічних функцій – підтримання мінерального обміну за дії глюкокортикоїдного препарату – преднізолону й запропоновано способи корекції виявлених порушень.

Значний експериментальний матеріал викладено в розділі власних досліджень, у якому послідовно обґрунтовується основне положення роботи, а саме: тривале застосування глюкокортикоїдних препаратів призводить до D-гіповітамінозного стану організму, шляхом зниження активності та експресії вітаміну D₃ 25-гідроксилази, прояву цитотоксичного ефекту на гепатоцити, що обумовлює порушення балансу мінеральних компонентів й подальший розвиток резорбтивних процесів кісткової тканини. Особливий інтерес представляють результати щодо підбору оптимального співвідношення біологічно активних сполук з метою активації біосинтезу 25-гідроксिवітаміну D₃. Експериментально обґрунтована доцільність використання вітаміну D₃ окремо та сумісно з вітаміном E у попередженні втрати кісткової тканини та забезпеченні достатнього рівня попередника активних метаболітів холекальциферолу за тривалої терапії глюкокортикоїдами.

У виконанні даної роботи особливо важливим був підбір адекватних методів вирішення поставлених задач, що дозволило отримати достовірні експериментальні результати та обґрунтувати провідні положення роботи.

Зокрема, поєднання біохімічних та імунологічних методів дозволило детально дослідити процеси гідроксилювання холекальциферолу. Показано кореляцію експресії вітаміну D₃ 25-гідроксилази у тканині печінки, її загальної активності у ізольованих гепатоцитах й вмісту продукту реакції - 25OHD₃ у сироватці крові за дії преднізолону. Цікавим й доречним виявилось використання гісто- й цитологічних методів дослідження, оскільки надало можливість наочно продемонструвати преднізолон-індуковані морфологічні зміни у гепатоцитах, що підтвердилось даними цитометрії стосовно зниження виживаності клітин.

Аналіз матеріалу проведених досліджень дозволяє зробити висновок про достатньо повне теоретичне та експериментальне обґрунтування положень, висунутих в роботі.

Науково-практична значимість роботи та конкретні шляхи використання результатів дослідження. Дисертаційна робота містить нові дані, що стосуються особливостей метаболізму вітаміну D₃ та прояву його функціональної активності за тривалої дії глюкокортикоїдного препарату – преднізолону. Теоретичні положення, сформульовані при аналізі отриманих результатів досліджень, стали основою розширення уявлення про біохімічні особливості розвитку глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу і можуть бути використані при подальшому вивченні клітинних процесів за даних умов. Експериментальні результати слугують основою розробки методичних рекомендацій щодо впровадження препарату вітаміну D₃ сумісно з вітаміном Е в профілактику і лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу, що має практичне значення для сучасної медицини. Робота має не лише фундаментальне, але й прикладне значення, оскільки в ній експериментально обґрунтовано можливі методичні підходи до корекції виявлених порушень.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота викладена на 158 сторінках (без списку літератури), ілюстрована 21 рисунком й 30 таблицями, включає традиційно необхідні розділи: вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, результати власних досліджень та їх обговорення, висновки, перелік опублікованих праць за темою дисертації і список використаних джерел (всього 332 посилання). Дисертаційна робота написана грамотно, на високому науковому рівні, із залученням значної кількості оригінальних статей вітчизняних та зарубіжних авторів. Проаналізовані роботи провідних світових фахівців, які працюють в рамках даної проблеми.

Матеріал, викладений в дисертаційній роботі, відповідає меті та задачам досліджень, за змістом дисертація має завершений характер як самостійна науково-дослідна розробка.

Характеризуючи роботу в цілому необхідно відмітити, що дисертант добре володіє теоретичним та фактичним матеріалом, вдало сплановано

експериментальне дослідження та підібрано адекватні сучасні методи вирішення поставлених задач. Обробку й статистичний аналіз результатів здійснювали згідно відповідних методів з використанням комп'ютерного забезпечення.

Висновки, зроблені автором, є коректними і логічно узагальнюють проведені експериментальні дослідження. Достовірність висновків підтверджується даними статистичної обробки, наведеними в таблицях та рисунках й не викликає сумнівів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Результати експериментальних досліджень, отримані в процесі виконання дисертаційної роботи повною мірою висвітлені в 20 публікаціях, з них 5 – статті у провідних фахових виданнях, затверджених переліком ВАК України. Основні результати досліджень і теоретичні положення достатньо повно обговорені на наукових конференціях і семінарах, список включає 15 тез доповідей.

Зміст автореферату є ідентичним основним положенням дисертаційної роботи.

Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту і оформлення :

Принципових зауважень стосовно змісту дисертаційної роботи, її викладення та автореферату не має. Доречним було б деталізувати позначення на ілюстраціях гісто- та цитологічних даних. Маються окремі стилістичні неточності, які, однак, не заважають ознайомленню з роботою.

У вигляді дискусії хочу запропонувати автору під час публічного захисту дисертаційної роботи відповісти на наступні запитання:

1. Експериментальні дослідження були проведені з використанням наступних доз вітаміну D₃ - 40 і 100 МО D₃ та вітаміну E - 0,726 і 7,26 МО E. Поясніть, чому саме такі дози використовувались у Вашій роботі?

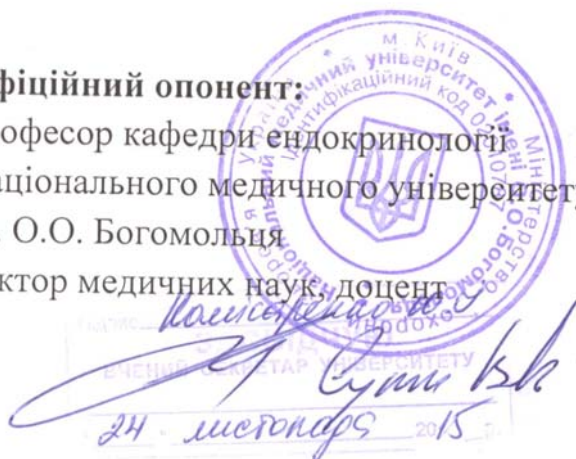
2. Чому Ви вважаєте не доцільним використання більшої кількості маркерів резорбції кісток для підтвердження розвитку експериментального остеопорозу?

3. Чи вважає автор, що є необхідність у дослідженні рівнів різних активних метаболітів вітаміну D₃ за тривалої дії глюкокортикоїдного препарату – преднізолону і чому у Вашій роботі не визначався рівень 1,25-дигідрохолекальциферолу (1,25(OH)₂D₃) ?

4. Експериментальні дослідження були проведені на білих щурах, масою 100±5 г. Наскільки можна екстраполювати отримані Вами дані на можливість використання препаратів вітаміну D₃ в якості гепатопротектора у людини?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Вважаю, що дисертаційна робота Хоменко Анни Вікторівни «Метаболізм та регуляторна роль вітаміну D₃ за глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія, за актуальністю проблеми, науковою новизною отриманих результатів, їх значимістю й можливістю практичного застосування, коректністю та достовірністю зроблених висновків цілком відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року, а її автор, А.В. Хоменко, заслуговує надання наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія.

Офіційний опонент:
професор кафедри ендокринології
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця
доктор медичних наук, доцент



Ю.І. Комісаренко