

ВІДГУК

офіційного опонента

**на дисертаційну роботу Онопченко Олександри Вікторівни
«Нормалізація ліпідного профілю та відновлення чутливості до інсуліну
у тканинах інсулінорезистентних щурів за дії N-стеароїлетаноламіну»,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за
спеціальністю 03.00.04 – біохімія.**

Актуальність теми дисертаційної роботи

Інсулінорезистентність (ІР), що відіграє провідну роль у розвитку цукрового діабету 2 типу, асоційована з іншими метаболічними порушеннями – ожирінням, дісліпідемією, глюкозною інтолерантністю, які виникають внаслідок надмірного споживання жиро- та вуглеводвмісних продуктів харчування.

На теперішній час, незважаючи на значний об'єм експериментальних та клінічних даних, щодо патогенезу ожиріння та пов'язаних з ним захворювань, проблема профілактики та лікування метаболічного синдрому залишається й досі відкритою.

Не дивлячись на значне збільшення лікарських засобів, що підвищують чутливість до інсуліну, головною метою фармакотерапії ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу залишається пошук сполук природного походження для комплексного лікування даних захворювань. Сьогодні фармакологічно привабливими в цьому аспекті є біологічно активні ліпіди – N-ацилетаноламінам (NAE), які мають широкий спектр біологічної та фармакологічної дії. Ендоканабіноїди – це система сигнальних ендогенних ліпідів, що залучені в процеси ліпогенезу, адіпогенезу, запалення та обміну глюкози. За останнє десятиріччя накопичено масив даних, що характеризують сигнальну роль NAE в регуляції

енергетичного метаболізму. Відомо, що NAE з ненасиченими ацильними ланцюгами пригнічують дію інсуліну та знижують глікозотолерантність, тоді як насичені (N-пальмітоїлетаноламін) – активують процеси β -окиснення жирних кислот та сприяють інтенсифікації жирового обміну. N-стеароїлетаноламін (NSE), який наразі є найменш вивченим серед усіх представників цього класу, знижує активність ключового ензиму синтезу мононенасичених жирних кислот та, як наслідок, продукції триацилгліцеролів, що має важливе значення для покращення енергетичного обміну. Тому з'ясування механізму дії NSE за умов розвитку ожиріння та пов'язаних з ним патологій є актуальним і перспективним в плані можливостей його подальшого застосування для фармакотерапії цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому.

Наукова новизна одержаних результатів

У представленій роботі з'ясовано біохімічні механізми дії NSE у відновленні чутливості до інсуліну та толерантності до глюкози за інсулінорезистентності, викликані розвитком аліментарним ожирінням. Розуміння цих процесів є принципово важливим та перспективним для вирішення проблеми пошуку нових комплексних засобів для фармакотерапії діабету 2 типу та його ускладнень.

Виявлено нормалізуючий вплив NSE на ліпідний склад печінки, підшлункової залози та плазми крові щурів за інсулінорезистентності, що супроводжується відновленням про/антиоксидантного балансу організму та чутливості до інсуліну. Заслуговують на увагу результати дослідження змін ліпідного складу тканини підшлункової залози, оскільки стеатоз підшлункової залози є важливим патогенним чинником, що зумовлює зниження продукції інсуліну за розвитку цукрового діабету 2 типу.

Всі результати одержані особисто або за безпосередньої участі здобувача.

Структура дисертації. Дисертація, викладена на 128 сторінках, складається з вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому матеріалам та методам дослідження, розділу власних результатів та їх обговорення, заключення, висновків та переліку цитованої літератури, який налічує 232 джерела.

В огляді літератури (стор. 16-36) автор детально зупиняється на загальній характеристиці та метаболізмі N-ацилетаноламінів (NAE), та ролі NAE в регуляції енергетичного обміну. Істотне місце в огляді літератури відводиться проблемі ожиріння як основі розвитку інсулінорезистентності. Аналіз літератури дав змогу зосередити увагу на вивченні біологічних ефектів та механізмів дії N-стеароїлетаноламіну відносно яких існує мало даних.

Експериментальні моделі та методи, (стор. 37-52) використані у роботі, докладно описані в розділі 2.1. “Модель інсулінорезистентності” та розділ 2.2. “Матеріали та методи досліджень”. Надзвичайно широкий спектр найсучасніших методів біохімії та молекулярної біології цілком відповідають меті роботи і забезпечує реалізацію основних завдань дослідження. Для статистичної оцінки даних використовували стандартний t-критерій Стьюдента та кореляційний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення наведені в розділах 3.1., 3.2., 3.3. (стор. 53-88)

В розділі 3.1. наведені дані щодо впливу NSE на маркери розвитку інсулінорезистентності, викликані аліментарним ожирінням щурів. Показано, що введення NSE цим щурам сприяє відновленню толерантності до глюкози, зниженню значення індексу HOMA-IR та вмісту інсуліну в плазмі крові, що свідчить про покращення чутливості до інсуліну за дії NSE.

Розділ 3.2, який складається з трьох підрозділів, присвячений впливу NSE на ліпідний спектр печінки, підшлункової залози та крові щурів за інсулінорезистентності. Встановлено, що введення NSE щурам з розвинутою інсулінорезистентністю сприяє відновленню вмісту основних фосфоліпідів печінки та зростанню вмісту холестеролу та основних фосфоліпідів підшлункової залози, показана також коригуюча дія NSE на співвідношення основних мононенасичених та поліненасичених жирних кислот в досліджуваних тканинах. Показано, що введення NSE щурам з інсулінорезистентністю призводить до зниження пулу мононенасичених вільних жирних кислот в плазмі крові, що супроводжується зниженням вмісту загальних ліпідів та триацилгліцеролів. Це може відігравати значну роль у попередженні ускладнень за умов експериментальної інсулінорезистентності. В цій главі результати детально обговорюються із врахуванням сучасних уявлень про біологічну роль ендоканабіноїдів в регуляції процесів проліферації, диференціювання, апоптозу клітин та інших важливих фізіологічних процесів.

Розділ 3.3. (стор. 88-96) містить результати дослідження впливу NSE на про/антиоксидантний баланс печінки та плазми крові щурів за інсулінорезистентності, індукованої аліментарним ожирінням. Показано, що застосування NSE у щурів з розвинутою інсулінорезистентністю призводить до відновлення активності ензимів антиоксидантного захисту та нормалізації рівня прозапального цитокіну TNF α і рівня нітрит-аніону в плазмі крові та печінці щурів.

Об'єм експериментального матеріалу є цілком достатнім для дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук.

У **заключному розділі** (стор. 96-100) здійснено всебічний аналіз і узагальнення отриманих результатів.

Висновки роботи достатньою мірою узагальнюють сутність отриманих результатів і відповідають на питання, що сформульовані в завданнях

дослідження. Висновки викладені дуже чітко та повністю аргументовані результатами досліджень. Водночас, беручи до уваги завдання дисертаційної роботи слід було б скоротити кількість висновків. Варто було б об'єднати результати змін ліпідного складу печінки, підшлункової залози і крові за умов жирового навантаження з результатами впливу NSE на ліпідний спектр в цих органах щурів з інсулінорезистентністю.

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації

Ознайомлення з текстом автореферату дисертації дає підстави стверджувати, що за структурою та змістом він відповідає вимогам, що ставляться МОН України. У тексті автореферату відображено основні положення, зміст, результати і висновки дисертаційної роботи Онопченко О.В. Зміст автореферату та основні положення дисертації є ідентичними.

Дискусійні положення та зауваження

В процесі рецензування роботи виникли деякі запитання: 1) Відомо, що споживання висококалорійної і багаті жирами їжі веде до гіперактивації ендоканабіноїдної системи (ЕКС) та гіперпродукції поліненасичених NAE, збільшенню апетиту і посиленню ліпогенезу, дисліпідемії. Які можливі механізми взаємодії ненасичених і насичених NAE за умов ожиріння? 2) Який основний механізм дії NSE у відновленні чутливості до інсуліну за умов розвитку інсулінорезистентності, індукованої аліментарним ожирінням?

Загальний висновок

Дисертаційна робота О.В. Онопченко є завершеною науковою працею, в якій обґрунтована актуальність обраної теми наукових досліджень, чітко сформульовані мета та завдання, а сукупність отриманих даних є суттєвим внеском в обґрунтування протекторної ролі NSE за умов розвитку ожиріння

і інсулінорезистентності та відкриває перспективи створення на його основі лікарського засобу для корекції патологічних змін, спричинених інсулінорезистентністю досліджуваних тканин.

Результати роботи у повній мірі висвітлені в 13 публікаціях та достатньо повно обговорені на вітчизняних та міжнародних конференціях.

Вважаю, що дисертаційна робота на тему «Нормалізація ліпідного профілю та відновлення чутливості до інсуліну у тканинах інсулінорезистентних щурів за дії N-стеароїлетаноламіну», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук, відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року, а її автор – Онопченко Олександра Вікторівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія.

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук,
головний науковий співробітник
лабораторії гормональної регуляції
обміну речовин ДУ «Інститут
ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»



Л.Н. Калинська

Л.Н. Калинська

Державна установа
ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Власноручний підпис *Л.Н. Калинська* відповідую
Старший інспектор з кадрів *Л.Н. Калинська*
« 12 » листопада 2015 р.