До спеціалізованої вченої ради
ДФ 35.051.303
Львівського національного університету
імені Івана Франка
м. Львів, вул. Університетська, 1

ВІДГУК

офіційного опонента – кандидата хімічних наук, доцента, в.о. завідувача кафедри біофізики і фізіології Навчально-наукового інституту природничих наук Донецького національного університету імені Василя Стуса

Доценко Ольги Іванівни

на дисертацію **Мороз Анни Андріївни** на тему «Біохімічні ефекти екстрактів плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) за експериментального цукрового діабету», подану до захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

Натепер у структурі захворюваності та смертності населення у світі на першому місці стоять хвороби неінфекційного характеру, до яких належить цукровий діабет (ЦД). За даними експертів ВООЗ, захворюваність на ЦД носить характер епідемії, що охоплює всі економічно розвинені країни. Загальна кількість хворих на ЦД у світі нині становить понад 450 млн. осіб. Поширеність цукрового діабету зростає з кожним роком та за оцінками експертів IDF до 2030 року кількість пацієнтів із ЦД збільшиться у 1,5 рази (552 млн. осіб), тобто, цукровий діабет буде діагностовано у кожного 10-го мешканця планети. Високий рівень захворюваності та тяжкість ускладнень, зумовлених порушенням метаболічних процесів, включаючи вуглеводний обмін, інтенсифікацію окисних реакцій та шкідливий вплив на органи та тканини обумовлює необхідність пошуку нових стратегій терапевтичного втручання.

Найважливішими цілями у лікуванні цукрового діабету є: ліквідація симптомів, оптимальний метаболічний контроль, запобігання гострим і хронічним ускладненням, досягнення більш високої якості життя. Однак навіть адекватне застосування цукрознижувальних препаратів не завжди запобігає розвитку ускладнень. Перевагою фітотерапевтичного методу лікування цукрового діабету є позитивний багатофакторний вплив на організм. Лікарські рослини мають низку переваг перед синтетичними препаратами: вони малотоксичні, мають м'яку дію, можуть довго застосовуватися без суттєвих

побічних ефектів, насамперед алергічних реакцій, добре поєднуються з лікарськими речовинами, посилюючи їх терапевтичний ефект.

В зв'язку з цим обрана тема дисертаційного дослідження є актуальною, представляє теоретичну і практичну цінність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі біохімії біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка відповідно до наукових тем «Дослідження дії біологічно активних речовин природного походження з метою корекції патологій, що супроводжуються гіперглікемією» (номер держреєстрації 0120U101780) та «Корекція метаболічних порушень фітопрепаратами та біологічно активними речовинами лікарських грибів за гіперглікемічних станів» (номер держреєстрації 0125U001474). Частина роботи була виконана за кошти двох індивідуальних ґрантів, профінансованих Польським національним агентством академічного обміну (Polish National Agency for Academic Exchange) в рамках угоди між Ягеллонським університетом (м. Краків, Польща) та Львівським національним університетом імені Івана Франка (№ BPI/UE/2022/2-00, проєкт Una4UA).

Структура та обсяг дисертації

Робота складається з анотації українською й англійською мовами, вступу, чотирьох розділів основної частини («Огляд літератури», «Матеріали та методи досліджень», «Результати досліджень», «Аналіз та узагальнення результатів досліджень»), висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 30 рисунками і 4 таблицями. Співвідношення між обсягом складових дисертаційної роботи відповідає рекомендованим. Повний обсяг дисертації становить 254 сторінок. Перелік використаної літератури нараховує 283 найменування.

У вступі наведено обґрунтування актуальності дисертаційного дослідження, сформульовано мету, завдання, висвітлено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, представлено інформацію щодо особистого внеску здобувача та апробацію результатів роботи.

В розділі 1 представлено огляд літератури з теми дослідження, який містить необхідну інформацію для розуміння сучасного стану проблеми. В цьому розділі обговорено етіологію і патогенез цукрового діабету 1-го типу (ЦД1), описані особливості та основні порушення в метаболізмі глюкози та ліпідів за ЦД1. Охарактеризовані основні зміни структурно-функціонального стану еритроцитів за ЦД. Описані біологічні ефекти плодів екстрактів дерену. Літературний огляд складений на основі сучасних літературних джерел і

відображає сучасний стан досліджуваної проблеми, основні наукові підходи, тенденції розвитку та актуальні напрямки подальших досліджень у цій галузі.

В розділі 2 «Матеріали і методи досліджень» описані умови проведення досліджень та методи дослідження. Вибір методів відповідає поставленим завданням. Об'єм досліджень достатній на вирішення поставлених завдань та дозволяє отримати цілісну картину щодо антидіабетичних властивостей екстрактів плодів дерену. Отримані результати опрацьовані адекватними та правильно підібраними статистичними методами.

Розділ 3 дисертаційної роботи містить опис результатів власних досліджень. Досліджено вплив екстрактів плодів дерену справжнього на:

- гематологічні і фізіологічні показники тварин з експериментальним СД,
- функціональний стан еритроцитів,
- вміст продуктів катаболізму глюкози в еритроцитах і плазмі крові, показники ліпідного профілю плазми крові тварин.

Досліджені гіпоглікемічні та антиоксидантні властивості екстрактів плодів дерену справжнього.

Розділ 4 та висновки узагальнюють результати дисертаційної роботи. Дисертантом детально проаналізований механізм коригуючого впливу екстрактів плодів дерену на метаболічні процеси в еритроцитах і ліпідний профіль крові експериментальних тварин.

Варто відзначити логічність і послідовність викладення матеріалу, а також системний підхід авторки до аналізу отриманих результатів.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Достовірність результатів дослідження і висновків не викликає сумніву, так як в роботі використані сучасні підходи і методи.

Наукові положення та висновки, представлені в роботі, ґрунтуються на конкретному експериментальному матеріалі, отриманому із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів дослідження, що відповідають поставленим задачам. Обговорення отриманих результатів є коректним та базується на великому об’ємі сучасних літературних даних. Висновки аргументовані і обґрунтовані.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше встановлено гіпоглікемічний ефект екстрактів плодів різних сортів дерену (сорту `Uholok´, сорту `Koralovyi´, гібридів *C. mas* × *C. officinalis* сортів `Jerzy´ та `Tomasz´) за стрептозотоцин-індукованого ЦД у щурів.

Виявлено, що екстракти плодів різних сортів дерену справжнього є ефективними інгібіторами α-глюкозидази.

Вперше виявлено, що екстракти плодів різних сортів дерену справжнього чинять коригуючий вплив на гематологічний профіль тварин.

З'ясовано здатність екстрактів плодів різних сортів *Cornus mas* L. впливати на функціональний стан еритроцитів за цієї ендокринної патології, а саме: підвищувати спорідненість гемоглобіну до кисню, коригувати вміст метгемоглобіну, сіалових кислот у складі поверхневих гліканів клітин, посилювати стійкість еритроцитів до дії кислотного гемолітика, зменшувати здатність еритроцитів до агрегації.

Встановлено, що екстракти плодів дерену справжнього сортів `Uholok′, `Koralovyi′, `Podolski′, `Yantarnyi′ & `Flava′, плодів гібридів *C. mas* × *C. officinalis* та логанова кислота проявляють позитивний вплив на показники, які характеризують катаболізм глюкози в еритроцитах.

Встановлено антиоксидантну активність екстрактів плодів різних сортів дерену.

Продемонстровано, що екстракти плодів *Cornus mas* L. сортів `Uholok′, `Podolski′, `Yantarnyi′ & `Flava′, плодів гібридів *C. mas* × *C. officinalis* сортів `Jerzy′ та `Tomasz′ і логанова кислота мають антиатерогенні властитвості.

Практичне значення роботи

Одержані результати вказують на те, що екстракти плодів різних сортів дерену справжнього є перспективними джерелами біоактивних сполук, що мають гіпоглікемічні, антиоксидантні, антигіперліпідемічні властивості, здатні коригувати метаболічні та функціональні порушення в еритроцитах та ліпідний профіль плазми крові.

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, а саме 5 статей, з яких 2 статті у міжнародних виданнях першого квартилю (Q1), що індексуються наукометричними базами даних *Scopus* та *Web of Science*, 2 статті в українському фаховому журналі четвертого квартилю (Q4), що входить до наукометричної бази даних *Scopus*, та 1 стаття у фаховому виданні України категорії Б, а також 22 тези доповідей на закордонних, міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях і конгресі. Сумарний імпакт фактор (IF) публікацій за темою дисертації становить 12,9.

Відсутність порушення академічної доброчесності

У дисертації Мороз Анни Андріївни на тему "Біохімічні ефекти екстрактів плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) за експериментального цукрового діабету", не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату,

фабрикації, фальсифікації та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертаційного дослідження.

Дискусійні положення, запитання та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Принципових зауважень по роботі немає. Проте є низка дискусійних питань до дисертанта:

1. Наскільки коректним є теза, що введення екстрактів приводить до зниження (чи підвищення) досліджених показників? На 10-й день експерименту, коли тваринам почали вводити рослинні екстракти, був визначений тільки рівень глюкози в плазмі крові. Можливо більш коректно стверджувати, що введення екстрактів не приводило до суттєвої зміни досліджених лабораторних показників у тварин з цукровим діабетом?

2. В роботі наведені докази, що екстракти плодів дерену мають у своєму складі інгібітори α-галактозидази і це певним чином сприяє зниженню глюкози в кровотоці. Проте, результати дослідження свідчать про наявність принаймні ще одного механізму, який визначає гіпоглікемічні властивості екстрактів. Чому це не було досліджено? Чому не був зроблений аналіз на С-пептид?

3. Наскільки обґрунтовано можна казати про антиоксидантні властивості використаних препаратів? На мій погляд усі зміни анти-/прооксидантних показників та метаболізму глюкози зв’язано зі зниженням рівня глюкози в плазмі крові дослідних тварин і покращенням депонування глюкози.

4. Чи можна вважати підвищення кислотної резистентності еритроцитів тварин з цукровим діабетом показником покращення фізико-хімічного стану мембрани еритроцитів? Відомо, що швидкість кислотного гемолізу визначається станом білка Band 3, пропускна здатність якого може знижуватись на пошкодженій мембрані клітин.

Наскільки є точною оцінка кількості еритроцитів різних вікових популяцій? Можливо оцінка кінетичних параметрів гемолізу була би більш інформативною?

5. Чим відрізняються карбонільні групи білків основного і нейтрального характеру? Які білки в еритроцитах ви вважаєте білками основного/нейтрального характеру? Чому карбонільні групи білків визначаються окремо, але потім ви це оговорюєте загальними фразами, як таке, що було встановлено?

6. Рис. 4.6 не зовсім зрозумілий. Не вказано, що є головний компонент 1 та 2, як вони обираються. Як розраховані координати точок на площині? Можливо, було б доцільним коротко описати цей метод у розділі 2 і більш детально оговорити результати у розділі 4.

7. Враховуючи, що ЦД1 і ЦД2 відрізняються за механізмами розвитку, чи можна рекомендувати екстракти плодів дерену для терапії цукрового діабету 2-го типу? Чи можуть екстракти плодів дерену бути ефективними при тривалому перебігу ЦД 1 типу?

Загальний висновок про відповідність роботи встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Мороз Анни Андріївни тему «Біохімічні ефекти екстрактів плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) за експериментального цукрового діабету» присвячена актуальній медико-біологічній проблемі та є повністю завершеним науковим дослідженням. За актуальністю теми, науковою новизною, патогенетичною спрямованістю, практичним значенням, методичним рівнем дисертаційна робота відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 “Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій”, а також затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії”, а її автор – Мороз Анна Андріївна – заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Офіційний опонент:
Кандидат хімічних наук, доцент,
в.о. завідувача кафедри біофізики і фізіології
Навчально-наукового інституту природничих
наук Донецького національного університету
імені Василя Стуса **Ольга ДОЦЕНКО**