

## ОТЗЫВ

на диссертацию Шайбек Алтынай Жупаркызы

«Предотвращение восстановленным глутатионом деструкции панкреатических В-клеток, вызываемой диабетогенными цинксвязывающими веществами и исследование механизмов его предупреждающего действия», представленной на соискание ученой степени доктора философии по специальности 6D060700- биология

С 50-60-х годов прошлого столетия в мире наблюдается быстрый рост числа больных сахарным диабетом. В Казахстане, как и везде, число больных также быстро растет. В 2017 г. оно достигло 300 тыс. человек, а в 2019 -340 тыс. К этому числу надо добавить еще не менее 300 тыс. незарегистрированных больных и лиц со скрытыми формами диабета.

Целью исследования являлось исследование механизмов действия глутатиона, предупреждающего развитие экспериментального диабета, вызываемого диабетогенными цинксвязывающими веществами.

Автором установлено, что восстановленный глутатион, содержащий в своей структуре SH-группы, в дозе около 1000 мг/кг способен предотвращать у всех опытных животных развитие экспериментального диабета, вызываемого ДВ, тогда как окисленный глутатион, отличающийся от восстановленного отсутствием в своей структуре SH-групп, не предупреждает развитие данной формы диабета. Уровень глюкозы крови при этом остается в пределах нормальных значений, тогда как и окисленный глутатион не предотвращает развитие тяжелой формы диабета, вызываемого ДВ дитизоном ( $5.48 \pm 0.56$  ммоль/л и  $17.25 \pm 2.60$  ммоль/л после введения дитизона). Содержание инсулина в В-клетках в условиях предварительного введения восстановленного глутатиона и последующей инъекции дитизона не изменялось, тогда как после введения окисленного глутатиона оно снижалось в В-клетках в 8-10 раз на фоне развившихся выраженных гистологических изменений в панкреатических островках, характерных для диабета 1 типа, что свидетельствовало об отсутствии способности окисленного глутатиона предотвращать его развитие. Автором показано, что в механизме действия глутатиона решающее значение имеет его способность связывать через SH-группы островковый цинк, не давая возможности ДВ формировать в В-клетках токсичные комплексы с цинком, ведущие к деструкции В-клеток. Для исключения возможного взаимодействия глутатиона с дитизоном до поступления в поджелудочную железу (кровь, печень) в опытах на модели культуры изолированных панкреатических островков автором показано, что предотвращающее действие восстановленного глутатиона осуществляется на уровне именно В-клеток в результате временного связывания им цинка. Введение его в дозе 980-1000 мг/кг сопровождалось связыванием практически полным цинка В-клеток, в результате чего реакция на этот элемент становилась резко отрицательной. тогда как после введения окисленного глутатиона реакция на цинк оставалась положительной, достоверно не отличающейся от контрольных интактных островков. Данный факт

того, что его введение уже через несколько минут сопровождалось отрицательной реакцией на цинк в В-клетках, убедительно свидетельствует о том, что предупреждающий эффект осуществляется на уровне В-клеток. Одновременно было показано, что содержание инсулина в В-клетках не менялось после введения восстановленного глутатиона и снижалось в 3-4 раза после введения окисленного глутатиона, что свидетельствовало о неспособности последнего предотвращать развитие диабета.

Результаты проведенного сравнительного исследования метода предупреждения развития диабета, вызываемого ДЦВ путем подавления его эндогенного синтеза в организме (из всех известных ДЦВ два вещества –ксантуреновая кислота и ее метаболит 8-оксихинальдин способны синтезироваться в организме лиц пожилого возраста) без вмешательства на уровне В-клеток, показало на примере подавления синтеза ксантуреновой кислоты его частичную эффективность, а именно: высокий уровень ксантуренурии у животных с ксантуреновым диабетом удалось снизить в 2,5-3 раза, однако при этом он оставался все же более высоким по сравнению с контролем, в связи с чем диабет не предотвращался. Уровень глюкозы крови при этом хотя и снизился по сравнению с больными диабетом, тем не менее заметно превышал нормальные значения. Симптомы диабета удалось ослабить, но не предотвратить его развитие. Полученные результаты свидетельствуют о том, что аминокислота восстановленный глутатион способна предотвращать развитие диабета, вызываемого диабетогенными цинксвязывающими веществами в результате недиабетогенного блокирования цинка в В-клетках панкреатических островков благодаря наличию в структуре молекулы SH-групп, через которые осуществляется предупреждающий эффект восстановленного глутатиона, что было дополнительно подтверждено автором в опытах с другой аминокислотой – цистеином, также содержащей в своей структуре SH-группы. На основании имеющихся данных автор обоснованно предполагает, что цинк при этом фиксируется между двумя атомами серы двух молекул глутатиона, так же, как это наблюдается при взаимодействии дитизона с цинком.

В отличие от ранее исследованных (Лазарис Я.А., Бавельский З.Е., Мейрамов Г.Г., Корчин В.И., 1969-1976 г.г.) методов предупреждения диабета, вызываемого ДЦВ, с помощью химических веществ, не содержащихся в организме, аминокислота глутатион, является естественным компонентом пищи, постоянно поступает в организм, участвует в различных обменных процессах, что выгодно отличает данный способ от ранее изученных веществ. Интерес значительно возрастает, если учесть возможность использования его после дополнительных прикладных исследований для предотвращения развития диабета, связанного с действием ДЦВ, особенно, тех из них, которые эндогенно синтезируются в организме при некоторых нарушениях обмена у значительного числа лиц пожилого возраста, а также тех ДЦВ, которые могут поступать в организм при использовании некоторых лекарственных препаратов, в состав которых в качестве главного действующего компонента входят производные 8-оксихинолина.

Исследование влияния глутатиона на состояние окислительного метаболизма, тиолового звена антиоксидантной системы при различных условиях введения дитизона позволило выявить достаточный уровень активности антиоксидантных ферментов системы глутатионового звена, принимающего активное участие в обезвреживании токсических соединений, поступающих или образующихся в организме, дополнительно обеспечивает его защитные свойства в отношении ДЦВ.

Диссертационная работа Шайбек Алтынай Жупаркызы является логическим завершением исследований механизмов действия и предотвращения диабета, вызываемого диабетогенными цинксвязывающими В-цитотоксическими соединениями, начатых в г.Караганде в 1951 г. профессором Лазарис Я.А. и продолженных студентами, позднее проф. Бавельским З.Е.(1989-1990), проф. Корчиным В.И. (1967-1997) и проф. Мейрамовым Г.Г. (1964-2020).

Диссертационная работа выполнялась в течение достаточно длительного периода с 2010 по 2020 г.г., включая период докторантуры с 2017 по 2020 г.г. Основная часть была выполнена до поступления в докторантуру, так как, понятно, что за короткий период докторантуры выполнить подобное исследование невозможно. К моменту поступления в докторантуру была выполнена часть исследований по теме диссертации, определен план оставшейся части исследования, а также были опубликованы в цитируемых зарубежных журналах основные публикации, которые вряд ли можно было бы успеть опубликовать за непродолжительный срок докторантуры.

Результаты диссертационного исследования Шайбек А.Ж., были представлены на ряде международных научных конгрессов: на ежегодном Американском Конгрессе Диабетологов США (г.Бостон,2015 г.), на Европейских диабетологическом и трансплантологических конгрессах (Барселона, 2017, г.Вена,2017,г.Копенгаген,2019), на Всемирном Конгрессе диабетологов (г.Мельбурн,2013), на Европейском офтальмологическом конгрессе, а также опубликованы в цитируемых российских, европейских и американских журналах в 2014-2019 г.г., в частности, в журналах "DIABETES", США (2015 г.), "Transplant International" (Европейский Трансплантологический журнал в 2017 г.), "Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, Россия в 2015 и 2019 г.г., "Bulletin of Experimental Biology and medicine, "SPRINGER" в 2015 г. и "European Journal of Ophthalmology" в 2014 г.. Две работы были официально представлены на постерсессиях на Европейских Конгрессах по Технологиям лечения диабета (г.г. Вена, Копенгаген, 2017,2018 г.г.) с выдачей автору сертификата участника Конгресса, а их названия, ф.и.о. докторанта, страна и город были опубликованы в секции Конгресса «Доклады по названиям» с указанием страницы в журнале "Diabetes Technology and Therapeutics" в 2017 и 2018 г.г.(Европ. Диабетологический журнал); опубликовать полный текст работы из-за высокой стоимости опубликования для автора оказалось невозможным. Еще одна работа также была успешно представлена на Европейском Трансплантологическом Конгрессе в г.Копенгагене (2019 г.) в категории «Доклады по названиям» с представлением работы на постер-сессии, помещением ф.и.о. автора в Author Index, выдачей сертификата участника и опубликованием

номера доклада в журнале "Transplant International" (Европейский Трансплантологический журнал в 2019г., сентябрь) без опубликования полного текста в связи с недоступной для автора стоимостью опубликования.

По результатам исследования также опубликовано 23 печатных работы, в том числе 14 в журналах, рекомендованных ККСОН МОН РК и в материалах республиканских и местных международных научных конференциях.

Диссертация Шайбек А.Ж написана на 127 страницах машинописного текста. Работа представлена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования и трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 19 таблиц и 9 рисунков, среди которых 44 микрофотографии.

Докторант Шайбек Алтынай Жупаркызы полностью выполнила поставленные перед ней задачи. К работе относилась ответственно, проявив упорство и настойчивость, а также творческий подход. Анализ полученных результатов и представленные выводы подготовлены совместно с научными консультантами.

Достоверность полученных результатов и выводы не вызывают сомнений. Содержание диссертации и список опубликованных работ по теме исследования позволяют считать, что диссертационная работа Шайбек А.Ж. является законченным научным исследованием и удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор безусловно заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD), специальность 6D060700 - Биология

к.б.н., старший научный сотрудник  
лаборатории Микробиологии и биотехнологии  
Института живых систем, Балтийского  
Федерального Университета им. И. Канта,  
г.Калининград, Россия.

Андреева А.



Андреева Анна  
г. Калининград, ул. А.Невского, 14  
+7 921 85 49 862, andreewa.anyuta2010@yandex.ru