

ОТЗЫВ

на диссертацию Шайбек Алтынай Жупаркызы

"Предотвращение восстановленным глутатионом деструкции панкреатических В-клеток, вызываемой диабетогенными цинксвязывающими веществами и исследование механизмов его предупреждающего действия", представленную на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060700-Биология.

Сахарный диабет сегодня по распространенности и уровню смертности во многих странах уступает лишь группе сердечно-сосудистых и раковых заболеваний. Значительно возросла заболеваемость диабетом и в Казахстане, превышая сегодня более чем в три раза ее уровень, имевшийся в конце 20-го века. Сегодня известны ряд химических веществ, способных вызывать избирательный некроз и быструю гибель В-клеток поджелудочной железы. С некоторыми из них человек сталкивается в повседневной жизни. Более 15 из их числа обладают хелатирующими свойствами, формируя с цинком В-клеток, токсические соли, вызывающие гибель В-клеток. Причем отдельные из них входят в состав ряда лекарственных препаратов антибактериального действия в качестве основного компонента. В литературе имеются указания на способность аминокислоты глутатиона предотвращать развитие цинковой модели диабета. Между тем, механизмы его предупреждающего действия остаются практически не изученными. Не известно также, какая из форм глутатиона восстановленный или окисленный) предупреждает развитие диабета, какое влияние он оказывает на динамику гликемии, на гистоструктуру панкреатических островков и на содержание инсулина и цинка (активно участвует в формировании депонированной формы инсулина в В-клетках) в условиях воздействия диабетогенных цинксвязывающих веществ. Актуальность выбранной диссертантом темы исследования не вызывает, таким образом, сомнений.

Диссертантом в опытах на 86 беспородных кроликах и 54 неонатальных крысятах в опыта *in vivo* и *in vitro* на культуре изолированных с помощью фермента коллагеназы панкреатических островков с применением биохимических, строго специфичных в отношении выявления инсулина и цинка в В-клетках гистохимических и гистологических методов было изучено влияние глутатиона на последующее диабетогенное действие цинк-связывающих веществ дитизона и производных 8-оксихинолина, производные которого являются компонентом некоторых препаратов антимикробного действия. Автором установлено, что восстановленная форма глутатиона, содержащая в составе молекулы сульфгидрильные SH-группы, способна предупреждать развитие гипергликемии у большинства животных, предупреждает развитие гистологических изменений в островках (деструкция В-клеток, резкое снижение содержания в их цитоплазме инсулина и цинка). Опыты, проведённые на культуре изолированных В-клеток, полностью исключают возможное влияние организма на эффект изучаемого вещества, показали, что превентивный эффект восстановленного глутатиона

обусловлен его прямым воздействием непосредственно на В-клетки. С помощью строго специфичных в отношении цинка люминесцентных гистохимических реагентов, автором показано, что глутатион, проникая в островки, временно связывается с островковым цинком, препятствуя в В-клетках формированию токсических комплексов с цинком при последующем введении диабетогенных комплексообразователей. В аналогичных опытах с использованием окисленной формы глутатиона, имеющей такое же химическое строение и отличающейся от восстановленной формы глутатиона только отсутствием SH-радикала в составе молекулы, результаты были противоположными, а именно: у всех животных развилась выраженная стойкая гипергликемия, характерная для диабета I типа в сочетании с очевидными изменениями состояния гистоструктуры островков и практически полными отсутствием в В-клетках депонированного инсулина и цинка. Аналогичные результаты получены и в опытах на модели изолированных панкреатических островков.

Автором было показано, что диабетогенные цинксвязывающие вещества оказывают отрицательное влияние на состояние системы перекисного окисления липидов, снижать активность антиоксидантной защиты в крови и поджелудочной железы. У животных, которым однократно вводили один дитизон можно было обнаружить как увеличение ТБК-активных продуктов в гомогенате ткани поджелудочной железы, так и диеновых конъюгатов (ДК) соответственно в 2,3 и 2,5 раза по сравнению со исходными показателями у интактных, что свидетельствовало о снижении уровня антиоксидантной защиты. Введение дитизона после предварительного применения глутатиона не приводило к каким-либо количественным сдвигам в отношении содержания продуктов липидной пероксидации, которые соответствовали обычным физиологическим колебаниям и, таким образом, свидетельствовали о сохранении показателей состояния системы антиоксидантной защиты в крови и ткани поджелудочной железы.

Полученные диссертантом данные в ходе проведённого исследования послужили основанием для полученных выводов и научных положений, выносимых на защиту. Обоснованность их подтверждается достаточным объемом экспериментального материала и репрезентативностью сравниваемых групп.

Результаты, полученные диссертантом, опубликованы в 28 научных работах, в том числе в цитируемых журналах России, Германии и США, были представлены на европейских научных конгрессах и на Американском конгрессе диабетологов (США). Материалы были опубликованы в виде 14 статей в рекомендованных ККСОН МОН РК журналах, а также представлены на ряде республиканских и международных научных конференциях, проведенных в республике Казахстан.

Диссертация Шайбек А.Ж. представлена на 127 страницах машинописи, написана грамотно и понятным языком. В диссертации имеются 19 таблиц и диаграмм и 44 микрофотографии. Обоснованность выводов подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных и репрезентативностью сравниваемых групп

Новизна и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Они базируются на полученных объективных данных. Диссертация Шайбек А.Ж. хорошо спланирована и имеет логически последовательный планом, положения которого соответствуют целям и задачам работы. Выводы в полной мере отражают результаты исследования и находятся в соответствии с целью и задачами.

Данная работа является логическим завершением направления исследований механизмов развития и предотвращения цинковых моделей сахарного диабета, начатого в 1942 г. (1942-1970) проф. Окамото К (Япония), продолженного с 1951 г. проф. Лазарисом Я.А., г. Караганда (в 1951-1985), проф. Бавельским З.Е., проф. Корчиным В.И. и завершаемого проф. Мейрамовым Г.Г.

Содержание диссертации и отражение его в опубликованных автором работах по теме исследования позволяют считать, что диссертационная работа Шайбек Алтынай Жупаркызы "Предотвращение восстановленным глутатионом деструкции панкреатических В-клеток, вызываемой диабетогенными цинксвязывающими веществами и исследование механизмов его предупреждающего действия" является законченным научным исследованием и удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор несомненно заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060700 - Биология.

Зав. кафедрой патологии НАО «Медицинский Университет Караганды», д.м.н. проф. Жаутикова С.Б.

