

ВІДГУК
на дисертаційну роботу Зінов'євої Марини Людомирівни “Токсичні властивості 7-гідроксикумарину та його комбінована дія з етиловим спиртом (експериментальне дослідження)”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук до спеціалізованої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія

Актуальність теми.

З огляду на постійне зростання впровадження з технологічною метою нових речовин як харчових добавок (ароматизаторів, барвників, консервантів, стабілізаторів тощо) постає важлива медико-біологічна проблема їх безпеки для людини. Більше того, має також враховуватись можливість їх взаємодії з іншими складовими харчових продуктів, що може потенціювати шкідливу дію на окремі органи і організм в цілому. До сполук, що широко використовуються як добавки в продуктах харчування, парфумерії, косметики, фармацевтичних препаратах, оптичних підбілювачах, флуоресцентних та лазерних барвниках, належать кумарини. Кумарин і його похідні є одним з найбільш активних класів сполук, що мають широкий спектр біологічної активності - антибактеріальної, протигрибкової, протизапальної, антикоагулянтної, анти-ВІЛ і протипухлинної. Одним з найпоширеніших продуктів сімейства кумаринів є 7-гідроксикумарин – основний метаболіт кумарину у людини, який з огляду на здатність до флуоресценції блакитним у водних і спиртових розчинах пропонується застосувати як харчовий барвник у слабоалкогольних напоях. Проте, інформація про його безпечність обмежена окремими розрізненими даними, тому вивчення токсикологічних властивостей 7-гідроксикумарину та особливостей його впливу на організм експериментальних тварин за умов сумісного застосування з етанолом зумовлює актуальність даної дисертаційної роботи.

Обґрунтованість наукових положень дисертації, їх достовірність та новизна.

Дисертаційна робота присвячена визначенню характеру і особливостей токсичної дії 7-гідроксикумарину та його комбінації з етиловим спиртом за умов одноразового і повторного уведення на організм лабораторних тварин. Значний за обсягом експериментальний матеріал викладено в чотирьох розділах власних досліджень дисертанта, де послідовно обґрунтовуються характер і особливості токсичної дії на організм 7-гідроксикумарину (за ізольованого та комбінованого з етанолом уведення), який розглядається як потенційний харчовий барвник.

Для виконання даної роботи вдалим був вибір адекватних методів для вирішення поставлених завдань, що дозволило автору отримати достовірні експериментальні результати.

Дисертант показала, що за параметрами гострої пероральної токсичності сполука належить до 4 класу небезпечності, не виявляє видової та статевої чутливості, сенсibiliзуючих і імунотоксичних властивостей, резорбтивної і місцевоподразнювальної дії на шкіру, чинить незначний кумулятивний ефект.

За результатами вивчення токсичності за повторного перорального уведення щурам обох статей в дозах 50-500 мг/кг протягом трьох місяців і відновлювального періоду із застосуванням сучасних методів встановлено, що 7-гідроксикумарин проявляє пролітропну дію, викликаючи ушкодження печінки, нирок, тонкого кишечника, центральної нервової системи, серця, легень, а також викликає гіпохромну анемію.

Найбільш важливим, на мій погляд, є результати досліджень сумісного застосування 7-гідроксикумарину і етилового спирту як у гострому експерименті, так і за повторного уведення протягом 28 днів. Встановлено відсутність взаємодії 7-гідроксикумарину з етанолом за обраних доз та режимів надходження зазначених сполук в організм щурів. Отримані дані дозволили дисертанту розрахувати максимально допустимий рівень 7-гідроксикумарину у слабоалкогольних напоях, що склав 34 мг/л.

Науково-практична значимість роботи та конкретні шляхи використання результатів дослідження.

Теоретичні положення, сформульовані при аналізі отриманих результатів, розширюють інформацію про токсичність сполук, що належать до хімічного класу бензопірону. Отримано нові дані стосовно токсикодинаміки 7-гідроксикумарину в залежності від дози, тривалості застосування, статі, виду лабораторних тварин, встановлено органи-мішені та лімітуючі критерії токсичної дії даної сполуки. Також доведено відсутність суттєвої взаємодії 7-гідроксикумарину та етилового спирту за їх комбінованого уведення.

Отримані дані можуть стати науковим обґрунтуванням можливості практичного застосування 7-гідроксикумарину як харчового барвника для слабоалкогольних напоїв.

Структура роботи.

Дисертаційна робота викладена на 226 сторінках, включає традиційно необхідні розділи: вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 4 розділи власних досліджень, проілюстрованих 44 таблицями і 16 рисунками, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, що включає 220 посилань, з них – 184 в іноземних виданнях. Робота написана грамотно, на належному науковому рівні, із залученням для обговорення отриманих результатів значної кількості оригінальних статей вітчизняних та зарубіжних авторів. Критично проаналізовані публікації провідних наукових лабораторій, які працюють по даній проблемі.

Матеріал, викладений в дисертаційній роботі, в цілому, відповідає меті та завданням досліджень. За змістом дисертація має завершений характер як самостійна науково-дослідна розробка. Сукупність експериментальних досліджень і теоретичних положень роботи є суттєвим внеском у вирішення наукової проблеми – встановлення токсикологічної характеристики 7-гідроксикумарину та за умов його сумісного застосування з етиловим спиртом. Слід відмітити, що дисертант добре володіє теоретичними знаннями,

експерименти логічно сплановані та підбрано адекватні сучасні методи дослідження. Висновки, зроблені автором, є коректними і відповідають проведеним експериментальним дослідженням. Статистичний аналіз результатів здійснювали згідно відповідних методів з використанням комп'ютерних програм. Достовірність висновків підтверджена статистично опрацьованими даними, наведеними в таблицях та рисунках, і сумніву не викликає.

Основні результати експериментальних досліджень, отримані в процесі виконання дисертаційної роботи, повною мірою висвітлені у 14 публікаціях, з них 4 – статті у періодичних наукових вітчизняних та зарубіжних фахових виданнях, затверджених переліком рекомендованих видань, та 6 тезах доповідей.

В цілому, аналіз матеріалу проведених досліджень дозволяє зробити висновок про достатньо повне теоретичне та експериментальне обґрунтування положень, висунутих в роботі. Разом з тим до дисертаційної роботи виникли деякі зауваження, а також питання в рамках наукової дискусії.

1. У розділі 2 “Матеріали і методи” деякі з описаних методів є надто деталізованими.
2. Чи коректно говорити про порушення структурно-функціонального стану печінки і нирок за біохімічними показниками сироватки крові, якщо останні залишаються в межах фізіологічної норми?
3. Яка значущість зниження активності цитохромів Р-450, виявленого в процесі дослідження кумулятивних властивостей 7-гідроксикумарину?
4. Якими можуть бути механізми нефротоксичної дії 7-гідроксикумарину?
5. Якою Ви бачите природу гіпоглікемії за дії 7-гідроксикумарину?

Однак, наведені зауваження принципово не впливають на загальну позитивну оцінку представленої до захисту роботи. Дисертаційна робота Зинов'євої Марини Людомирівни є завершеною науковою працею.

Висновок.

Дисертаційна робота Зинов'євої Марини Людомирівни “Токсичні властивості 7-гідроксикумарину та його комбінована дія з етиловим спиртом

(експериментальне дослідження)” за актуальністю проблеми, науковою новизною отриманих результатів, можливістю їх практичного використання, коректністю та достовірністю зроблених висновків, в цілому, відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор, Зинов’єва Марина Людомирівна, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія.

Офіційний опонент:

Завідувач відділу загальної токсикології
ДУ “Інститут фармакології та токсикології
НАМН України”, доктор біологічних наук,
професор

03.10.2016

Коваленко В.М.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ	
Підпис	<i>В.М. Коваленко</i>
Засвідчую	
Учений секретар	<i>С.С. Савицька</i>
"03"	вересень 2016 р.

