

РЕЦЕНЗІЯ

рецензентки, професорки ЗВО кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, докторки медичних наук, професорки

ПВТОРАК Катерини Володимирівни

на дисертаційну роботу *«Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula L.* при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози»* аспірантки кафедри фармакології

ГАЛЕВИЧ Галини Богданівни, що подана до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.168 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, що створена згідно наказу ректора ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 74 від 01 травня 2026 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова протокол № 10 від 30 квітня 2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Медикаментозно-індуковані ураження печінки та підшлункової залози належать до важливих проблем сучасної медицини. Широке застосування лікарських засобів, зокрема анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів, антибіотиків, протипухлинних та інших фармакотерапевтичних засобів супроводжується ризиком розвитку токсичних уражень внутрішніх органів. Особливе місце серед побічних реакцій займають медикаментозно-індуковані ураження печінки, які є однією з провідних причин гострої печінкової недостатності та суттєво обмежують можливості фармакотерапії. Водночас медикаментозно-індуковані ушкодження підшлункової залози можуть призводити до порушення ендокринної та екзокринної функцій органа, розвитку метаболічних розладів і цукрового діабету.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу медикаментозно-індукованих уражень, проблема їх ефективної профілактики та фармакологічної корекції залишається недостатньо вирішеною, тому актуальним напрямом сучасної фармакології є пошук нових безпечних препаратів із полімодальними механізмами дії, здатних коригувати оксидативний стрес, запалення, порушення енергетичного та ліпідного обміну.

Особливий інтерес становлять лікарські рослини як джерело біологічно активних сполук із широким спектром фармакологічної активності та сприятливим профілем безпеки. Перспективною рослиною є *Tagetes patula* L. (чорнобривці розлогі), яка містить комплекс флавоноїдів, каротиноїдів, фенольних сполук та інших природних антиоксидантів. Відомі фармакологічні властивості рослини свідчать про її потенціал як джерела засобів із антиоксидантною, протизапальною та метаболічно коригуючою дією, проте органопротекторні ефекти екстракту трави *Tagetes patula* L. при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки та підшлункової залози залишаються недостатньо вивченими.

З огляду на поширеність медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів, необхідність розробки нових ефективних і безпечних органопротекторів рослинного походження, а також недостатню вивченість фармакологічного потенціалу *Tagetes patula* L., дослідження, спрямоване на експериментальне обґрунтування ефективності екстракту трави цієї рослини при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки та підшлункової залози, є своєчасним, науково обґрунтованим та має важливе теоретичне і практичне значення для сучасної медицини та фармації.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація є завершеною науково-дослідною працею, що виконана на сучасному науковому рівні. Науковий текст викладено логічно, коректно

підібрані аргументи, доведені висновки, дібрані мовно-стилістичні засоби наукового стилю українською мовою. Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями в рецензованих журналах високого рівня. Наукові положення роботи повністю викладено у 13 наукових працях, із них 4 статті у фахових наукових виданнях України категорії Б та 1– у виданні, віднесеному до наукометричної бази Scopus, 1 патент України на корисну модель, 7 тез у матеріалах наукових форумів.

Результати дослідження були представлені на численних вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях та з'їздах. Науковий рівень дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає високим критеріям ступеня доктора філософії.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Уперше встановлено та експериментально обґрунтовано терапевтичну доцільність використання сухого екстракту трави *Tagetes patula* L. за умов медикаментозно-індукованого ураження печінки та підшлункової залози.

Отримано нові данні щодо оптимального дозування стандартизованого сухого екстракту трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР). За умов гострого парацетамолового гепатиту, визначено що із діапазону доз досліджуваного екстракту від 5 мг/кг до 50 мг/кг оптимальною є доза 25 мг/кг, у якій досліджуваний екстракт чинить максимальну антицитолітичну та антиоксидантну дією та найбільш ефективно нормалізує ваговий коефіцієнт печінки (ВКП). ЕТЧР у доза 25 мг/кг, було обрано для подальших фармакологічних досліджень.

Вперше вивчено гостру токсичність ЕТЧР за умов внутрішньошлункового введення щурам та мишам обох статей у дозі 5000 мг/кг та 10000 мг/кг та доведено, що екстракт чорнобривців не чинить

токсичної дії, що дозволяє його віднести до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Вперше досліджена специфічна органопротекторна дія ЕТЧР у дозі 25 мг/кг за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту. Доведено, що введення досліджуваного екстракту статистично значуще нормалізувало показники об'єму жовчі та швидкості секреції жовчі на рівні препарату порівняння Силімарину, збільшуючи їх відносно групи контрольної патології у 3,4 рази ($p < 0,05$) та 3,2 рази ($p < 0,05$) відповідно. За здатністю відновлювати вміст жовчних кислот та холестеролу у жовчі, ЕТЧР також вірогідно перевищував ефективність Силімарину. Введення ЕТЧР дозволило нормалізувати вміст тригліцеридів та холестеролу у сироватці крові із зменшенням відповідно їх вмісту відносно тварин контрольної патології на 27 % ($p < 0,01$) та на 44 % ($p < 0,01$), відносно групи що отримувала Силімарин на 17 % ($p < 0,001$) та на 23 % ($p < 0,001$). ЕТЧР достовірно зменшував ВКП на 29% ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології та на 17% ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Силімарину. Доведена потужна антицитолітична та антиоксидантна дія досліджуваного екстракту яка статистично значуще перевищує ефективність Силімарину. Гістологічні дослідження печінки підтверджують гепатопротекторну дію ЕТЧР за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту.

Вперше за умов стрептозотоцинового цукрового діабету встановлено, що лікувально-профілактичне введення ЕТЧР зменшувало гіперглікемію натще у 1,2 рази ($p < 0,05$), рівень глікованого гемоглобіну у 1,1 рази ($p < 0,05$) та знижувало компенсаторно підвищений інсулін у 1,4 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології. Встановлено вірогідне зменшення вмісту тригліцеридів у 1,2 рази ($p < 0,01$), холестеролу у 2,1 рази ($p < 0,01$) за умов введення досліджуваного екстракту. Значною перевагою ЕТЧР є потужна антиоксидантна дія із вірогідним зменшенням ТБК -реактивності у 2,6 рази ($p < 0,05$), підвищенням вмісту ВГ у 1,7 рази ($p < 0,05$), активності каталази у 1,5 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, що корелює із

нормалізацією активностей АЛТ та лужної фосфатази. За антиоксидантною, антицитолітичною дією ЕТЧР достовірно перевищує ефективність препаратів порівняння Силімарину та Глібенкламіду. Гістологічні дослідження підшлункової залози підтверджують органопротекторну дію ЕТЧР за умов експериментальної ятрогенії.

Важливою перевагою нового екстракту перед препаратом порівняння Силімарином є потужна антиоксидантна дія, яка реалізується за трьома напрямками: зменшенням продуктів окислення (ТБК-реактивів на 44 % ($p < 0,01$) у сироватці крові, на 49 % ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно контрольної патології); відновленням ферментативної ланки ендогенної антиокисної системи (збільшення активності каталази у 2 рази ($p < 0,01$), відносно контрольної патології); відновленням неферментативної ланки АОС (збільшення вмісту відновленого глутатіону у 2,2 рази ($p < 0,01$) у сироватці крові, у 1,7 рази ($p < 0,01$) у гомогенаті печінки відносно контрольної патології.

У дисертаційній роботі вперше встановлено спектр фармакологічної дії досліджуваного екстракту трави *Tagetes patula*: доведено його виражену антицитолітичну, антиоксидантну дію, здатність нормалізувати показники вуглеводного та ліпідного обмінів за умов експериментальних ятрогенних патологій. Встановлений спектр фармакологічної активності обумовлює органопротекторну дію екстракту при ураженні печінки та підшлункової залози.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Галевич Г.Б. виконана на сучасному науковому рівні та базується на експериментальних дослідженнях, в яких використано білих нелінійних лабораторних статевозрілих щурів - самців з масою 180-220 г. Сформовані авторкою групи спостережень відповідають вимогам репрезентативності та відтворюваності. Сучасні методи, що були використані

в дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи, які сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень та висновках. Дослідження проведені на високому рівні, їх результати обґрунтовані, інформативність та достовірність статистично доведена. Висновки логічно відображають встановлені авторкою закономірності.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи ґрунтується на достатньому обсязі первинних джерел інформації та матеріалів власних досліджень, сучасній статистичній обробці власних даних, оприлюднених у наукових публікаціях.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Галевич Г.Б. продемонструвала навички вільного оволодіння методологією наукової діяльності, оскільки вона самостійно виконано весь обсяг експериментальних досліджень, включаючи відтворення моделей патологічних станів, введення досліджуваного екстракту, відбір біологічного матеріалу, проведення біохімічних, морфологічних та інших лабораторних досліджень, а також первинну обробку результатів, їх статистичний аналіз, узагальнення та інтерпретацію отриманих даних.

На основі отриманих результатів дисертанткою сформульовано основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Результати дослідження відображені у наукових публікаціях, підготовлених за безпосередньої участі автора, де дисертантці належить провідна роль у виконанні експериментальної частини, аналізі результатів та підготовці матеріалів до друку. Авторка також брала безпосередню участь у розробці та обґрунтуванні способу одержання фармакологічно активної рослинної субстанції, що підтверджується отриманням патенту України на корисну

модель. Усі розділи дисертаційної роботи підготовлено та викладено авторкою особисто.

Усе вищеперераховане дозволяє стверджувати, що Галевич Г.Б. набула компетенцій науково-дослідної діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення дослідження полягає у розширенні сучасних уявлень про патогенетичні механізми медикаментозно-індукованих уражень печінки та підшлункової залози. У роботі доведено важливу роль оксидативного стресу, порушень енергетичного метаболізму та дисбалансу системи прооксиданти–антиоксиданти у розвитку гепато- і панкреатотоксичних ушкоджень. Вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування сухого екстракту трави *Tagetes patula L.* як органопротекторного засобу, встановлено його оптимальну ефективну дозу, охарактеризовано профіль безпеки та розкрито основні механізми органопротекторної дії. Отримані результати доповнюють наукові дані щодо фармакологічної активності біологічно активних речовин рослинного походження та розширюють теоретичні засади створення нових засобів із полімодальною органопротекторною дією.

Практичне значення дослідження полягає в експериментальному обґрунтуванні перспективності використання сухого екстракту трави *Tagetes patula L.* як потенційного органопротектора при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози. Встановлено, що екстракт проявляє виражену антицитолітичну, антиоксидантну, протизапальну та метаболічно коригуючу дію, а також характеризується високим профілем безпеки. За результатами дослідження отримано патент України на корисну модель № 158450 «Спосіб одержання фармакологічно активної рослинної субстанції з трави чорнобривців розлогих». Матеріали роботи впроваджено в науково-педагогічний процес закладів вищої медичної освіти України. Отримані результати є підґрунтям для подальших доклінічних та клінічних досліджень

і можуть бути використані при розробці нових лікарських засобів або дієтичних добавок для профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації доцільні до застосування у навчально-методичній та науковій роботі кафедр фармакології, клінічної фармакології, фармакогнозії, токсикології, біологічної хімії та інших кафедр вищих медичних навчальних закладів.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Рукопис дисертації Галевич Ганни Борисівни на тему: «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози» перевірено за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення на наявність текстових збігів. За результатами перевірки не виявлено порушень принципів академічної доброчесності, неправомірних запозичень чи ознак академічного плагіату.

Виходячи з викладеного, дисертантка зарекомендувала себе як сумлінний дослідник, який у своїй науковій діяльності дотримується вимог академічної доброчесності, принципів наукової етики та належної дослідницької практики.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційне дослідження здобувача вищої освіти ступеня доктора філософії **Галевич Галини Богданівни** на тему «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози» є самостійною, кваліфікованою, завершеною науково-дослідницькою працею, яка є

актуальною, виконаною на достатньому фактичному матеріалі з використанням сучасного методологічного підходу, вирізняється науковою новизною та практичною цінністю.

На основі вищезазначеного, дисертація цілком відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року (зі змінами), та вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

Здобувачка Галевич Галина Богданівна має необхідний рівень наукової кваліфікації та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензентка

професорка ЗВО кафедри клінічної
фармації та клінічної фармакології
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
докторка медичних наук, професорка

Катерина ПІВТОРАК