

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, професора ЗВО кафедри фізичної реабілітації і здоров'я Національного фармацевтичного університету **КОНОНЕНКО Надії Миколаївни** на дисертаційну роботу аспірантки кафедри фармакології **ГАЛЕВИЧ Галини Богданівни** на тему: **«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *TAGETES PATULA L* ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ»**, що подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.168 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, яка 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 в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми.

Медикаментозно-індуковані ураження печінки та підшлункової залози належать до актуальних проблем сучасної клінічної фармакології та гастроентерології. Зростання обсягів фармакотерапії, поширення поліпрагмазії та застосування потенційно токсичних лікарських засобів супроводжуються підвищенням частоти небажаних реакцій з боку органів травної системи.

Печінка, як основний орган біотрансформації ксенобіотиків, є однією з головних мішеней токсичного впливу лікарських засобів. Водночас медикаментозно-індуковані ураження підшлункової залози характеризуються складністю діагностики та потенційно тяжким перебігом. Незважаючи на наявність гепато- та органопротекторних препаратів, проблема ефективної профілактики і лікування таких станів залишається остаточно не вирішеною, що обумовлює необхідність пошуку нових засобів із комплексним механізмом дії.

Перспективним напрямом є дослідження лікарської рослинної сировини як джерела біологічно активних речовин із антиоксидантними, протизапальними та цитопротекторними властивостями. Представник вітчизняної флори — Чорнобривці розлогі (*Tagetes patula L.*) — є цінним джерелом поліфенольних сполук та флавоноїдів, комплексне вивчення яких відкриває нові можливості для створення високоефективних вітчизняних органопротекторів. Це дозволить розширити арсенал засобів для безпечного медикаментозного супроводу та забезпечить імпортозаміщення на фармацевтичному ринку України.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Г.Б. Галевич є частиною наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та виконана в рамках НДР кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Дослідження фармакологічних властивостей біологічно активних сполук рослинного та синтетичного походження» (№ держреєстрації 0124U000156 (2024-2028), де дисертантка є співвиконавцем.

Дослідження ґрунтується на достатньому за обсягом експериментальному матеріалі: 176 статевозрілих білих щурів масою 180-280 г та 24 миші масою 18-22 г. Під час виконання роботи було дотримано необхідні методи етичного положення з тваринами (висновок комісії з біоетики протокол №1 від 03.01.2024 та протокол №1 від 07.01.2026 р.) Всі дослідження виконані на базі сертифікованої «Науково-дослідної лабораторії з доклінічного вивчення лікарських засобів кафедри фармакології» (свідоцтво про технічну компетентність №030/18 від 1.11.2018 р., чинне до 31.10.2023 р., №171/23 від 6.12.2023 р., чинне до 05.12.2028 р.). Біохімічні дослідження проведені на базі сертифікованої науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про технічну компетентність №030/18 від 1.11.2018 р., чинне до

31.10.2023 р., №171/23 від 6.12.2023 р., чинне до 05.12.2028 р.). Належний науковий рівень дисертаційних досліджень забезпечений дотриманням усіх вимог до кваліфікаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Результати роботи в повній мірі опубліковані у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (4 публікації) та у міжнародному фаховому виданні бази Scopus (1 публікація), оприлюднені та обговорювались під час виступів на 7 наукових форумах.

Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень.

Дисертаційна робота Галевич Г.Б. характеризується безперечною науковою новизною. Так, в дисертації вперше експериментально доведено доцільність застосування сухого екстракту *Tagetes patula* L. (ЕТЧР) для терапії медикаментозних уражень гепатопанкреатичної системи. Встановлено, що у діапазоні доз 5–50 мг/кг оптимальний антиоксидантний та антицитолітичний ефект за умов парацетамолового гепатиту забезпечує доза 25 мг/кг. Дослідженнями гострої токсичності на гризунах підтверджено безпечність екстракту та його належність до V класу «практично нетоксичних речовин». Вперше, за умов підгострого парацетамол-етанолового ураження ЕТЧР у дозі 25 мг/кг виявив потужну органопротекторну дію, покращуючи холерез, ліпідний профіль крові та ваговий коефіцієнт печінки. За здатністю відновлювати склад жовчі, знижувати рівень холестеролу і тригліцеридів, а також за антиоксидантною активністю екстракт статистично значуще перевищив препарат порівняння Силімарин. Гепатопротекторний потенціал фітопрепарату повністю підтверджений результатами гістологічного аналізу.

Дисертантом вперше доведено ефективність лікувально-профілактичного застосування ЕТЧР за умов стрептозотоцинового цукрового діабету. Препарат продемонстрував здатність корегувати ключові показники вуглеводного обміну, що виразилося у зниженні рівнів гіперглікемії натще, глікованого гемоглобіну та інсуліну порівняно з контрольною патологією. Крім

того, зафіксовано виражену гіполіпідемічну дію екстракту завдяки суттєвому зниженню концентрації холестеролу та тригліцеридів у сироватці крові. Важливою науковою перевагою ЕТЧР є його тривекторна антиоксидантна активність, яка за багатьма критеріями статистично значуще перевищує ефекти Силімарину та Глібенкламіду. Антиоксидантний захист реалізується через: зменшення рівня продуктів пероксидації (ТБК-реактивів) у крові та гомогенаті печінки; активацію ферментативної ланки (зокрема, ферменту каталази); відновлення неферментативного захисту шляхом підвищення вмісту відновленого глутатіону. Зниження оксидативного стресу тісно корелює з антицитолітичним ефектом (нормалізацією активності АЛТ та лужної фосфатази), а загальна органопротекторна дія фітопрепарату щодо печінки та підшлункової залози за умов ятрогенних уражень повністю підтверджена результатами гістологічного аналізу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи Галевич Г.Б. в повному об'ємі оприлюднено в наукових працях. За матеріалами дисертації опубліковано 13 публікацій. Серед них 5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, в т.ч. 1 стаття у міжнародному фаховому виданні бази Scopus, 1 патент на корисну модель, результати досліджень висвітлені на 7 науково-практичних форумах професійного спрямування, та відповідно, викладені у 7 тезах доповідей, що дозволило впровадити їх у навчальний процес та практичну діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я, що підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертантки.

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

Обґрунтованість та достовірність наукових положень дисертаційного дослідження не викликають сумнівів, оскільки вони цілком базуються на

репрезентативних результатах особисто проведених автором експериментів. Сформульована мета роботи послідовно та логічно реалізується через розв'язання чотирьох чітко визначених завдань, що забезпечує методологічну цілісність усього дослідження.

Масштаб виконаної експериментальної роботи є цілком достатнім для формулювання об'єктивних наукових висновків. Загальний обсяг вибірки, що охоплює 176 статевозрілих білих щурів масою 180-280 г та 24 миші масою 18-22 г обох статей, дозволяє стверджувати про високу статистичну надійність отриманих даних. Процедура формування дослідних груп, критерії відбору лабораторних тварин, а також підбір специфічних методик є науково зваженими та повністю відповідають специфіці поставлених завдань. Кількісний склад тварин у кожній групі є репрезентативним для коректного обґрунтування результатів та верифікації їхньої вірогідності.

Висока якість дослідження забезпечена комплексним використанням сучасного арсеналу методів, серед яких: фармакологічні, біохімічні, гістологічні, статистичні.

Такий системний підхід гарантує точність і глибину аналізу, що дозволяє вважати всі наукові положення дисертації фундаментально обґрунтованими. Важливо підкреслити, що експерименти виконано на високому науково-методичному рівні із чітким дотриманням міжнародних принципів гуманного поводження з тваринами, що офіційно підтверджено відповідним висновком комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Концептуальні теоретичні узагальнення та фінальні висновки дисертації є прямим наслідком власних пошуків здобувачки. Вони повною мірою віддзеркалюють об'єктивні закономірності, виявлені під час моделювання патологічних станів. З огляду на це, усі результати роботи є логічно узгодженими з її початковою архітектурою, метою та завданнями, що підтверджує їхню безумовну достовірність.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Рівень вирішення визначеної наукової проблеми та ступінь опанування здобувачкою методологічних засад дослідницької діяльності свідчать про її високу професійну зрілість. На етапі планування та реалізації дисертаційної роботи авторкою було здійснено масштабний інформаційно-патентний пошук та критичний аналіз наукових джерел. Бібліографічний опис дисертації включає 261 літературне посилання, з яких 20 опубліковані кирилицею, а 241 — латиницею (переважно це праці останніх років). Такий глибокий аналіз дозволив логічно визначити перспективний, актуальний та практично значущий вектор дослідження, чітко окреслити наукову проблему, сформулювати концептуальну мету роботи та обґрунтовано обрати інструментарій і методи її досягнення.

Дисертантка продемонструвала відмінні навички роботи з фаховою літературою за профілем дослідження, що проявилось у якісній систематизації та узагальненні наявних у науковому просторі теоретичних знань у першому розділі роботи. Оцінка наукової новизни, теоретичної цінності та практичної значущості отриманих результатів, а також аналіз ступеня їх реального впровадження у практику переконливо доводять, що Галевич Г.Б. у повному обсязі володіє методологією наукового пошуку. Це дозволило їй розв'язати поставлені завдання на високому науково-методичному рівні.

Слід окремо відзначити особистий внесок здобувачки: вона самостійно виконала весь комплекс запланованих експериментальних досліджень, здійснила математично-статистичну обробку первинних даних, виконала глибоку інтерпретацію та всебічний аналіз отриманих результатів, а також провела їх порівняльне зіставлення з актуальними даними світової науки. Авторкою особисто написані всі розділи дисертації, що містять власні дослідження, та самостійно виконано технічне й стилістичне оформлення рукопису відповідно до чинних вимог і стандартів академічної доброчесності.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Наукові результати, які отримала Галевич Г.Б., успішно розв'язують актуальну та практично значущу проблему сучасної медицини — удосконалення терапевтичних підходів до лікування медикаментозно-індукованих уражень гепатопанкреатичної системи. Проведений комплекс фармакологічних досліджень фундаментально обґрунтовує перспективу подальшого вивчення екстракту трави чорнобривців розлогих як високоефективного органопротекторного засобу. Експериментально доведено, що досліджувана фітосубстанція характеризується полімодальним вектором фармакологічної активності, який гармонійно поєднує виражені антицитолітичні, протизапальні та антиоксидантні властивості, а також здатність дієво нормалізувати ключові параметри вуглеводного й ліпідного обмінів.

Виконана дисертаційна робота має вагому теоретичну та практичну цінність для широкої наукової спільноти, здобувачів вищої медичної та фармацевтичної освіти, а також профільних фахівців у галузях фармакології, клінічної гепатології, гастроентерології та внутрішньої медицини.

Теоретичне значення роботи полягає у суттєвому поглибленні сучасних уявлень про ключові патогенетичні ланки формування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів. Зокрема, автором додатково підтверджено домінуючу роль каскаду оксидативного стресу та деструктивних порушень енергетичного метаболізму у генезі як гепато-, так і панкреатотоксичних ефектів. Експериментально доведено, що таргетирована фармакологічна корекція цих ланок за допомогою комплексу біологічно активних речовин рослинного походження є високоефективним і патогенетично обґрунтованим напрямом для розробки нових лікарських засобів із полімодальним органопротекторним профілем. Новизна технологічних рішень підтверджена правоохоронним документом — патентом України на корисну модель № 158450 від 12.02.2025 р. «Спосіб одержання

фармакологічно активної рослинної субстанції з трави чорнобривців розлогих».

Практичне значення та рівень впровадження результатів характеризуються широкою географією та високою затребуваністю. Результати фундаментального доклінічного дослідження нового екстракту з трави *Tagetes patula* L. успішно інтегровано у науково-педагогічний та освітній процеси провідних медичних закладів вищої освіти України, зокрема: кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри клінічної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка; кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; відділення післядипломної освіти КЗВО ЛОР «Львівська медична академія імені Андрея Крупинського»; кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету.

Окремим прикладним вектором роботи є стратегічне планування подальшого впровадження отриманого екстракту у промислове фармацевтичне виробництво у формі стандартизованої дієтичної добавки. Даний продукт позиціонується як ефективний профілактично-лікувальний засіб у комплексній терапії та превенції медикаментозних уражень тканин печінки та підшлункової залози, що свідчить про високий комерційний та медико-соціальний потенціал дослідження.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Представлена дисертаційна робота Галевич Г.Б. за своєю структурою, логікою побудови та загальним обсягом повністю відповідає чинним нормативним вимогам Міністерства освіти і науки України, що висуваються до праць на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Рукопис викладено академічною, грамотною та стилістично вивіреною українською мовою.

Загальний обсяг дисертації становить 206 сторінок машинописного тексту. Робота відрізняється високим рівнем візуалізації та доказовості, що підтверджується наявністю 14 репрезентативних таблиць та 40 якісно виконаних ілюстративних рисунків.

Дисертація має класичну, методологічно обґрунтовану будову та містить усі обов'язкові компоненти: анотацію, у якій стисло відображено суть роботи; вступну частину із загальною характеристикою дослідження; огляд наукової літератури за профілем теми; розділ, присвячений комплексному опису матеріалів та методів експерименту; 3 розділи, які містять результати власних експериментальних досліджень здобувачки; окремий розділ з аналізом, систематизацією та узагальненням отриманих даних; висновки; список використаних літературних джерел, який налічує 261 найменування (20 джерел опубліковано кирилицею, а 241 — латиницею); інформативні додатки.

Вступ. Особливу увагу у процесі рецензування було звернено на вступ, де здобувачка демонструє глибоке розуміння обраного напрямку. Вона фундаментально обґрунтовує актуальність теми дисертації з погляду сучасної медицини та фармакології, чітко визначає загальний вектор наукового пошуку, детально формулює концептуальну мету та послідовні завдання дослідження. В роботі коректно виокремлено об'єкт та предмет дослідження, чітко структуровано положення наукової новизни, а також деталізовано практичне значення отриманих результатів. Окремо у вступі наведено вичерпні дані щодо обсягу дисертації, структури викладу матеріалу, переліку публікацій, у яких повністю висвітлено ключові результати, та відомості про їх широке оприлюднення на міжнародних і всеукраїнських наукових форумах, з'їздах та конференціях.

У першому розділі (**огляд літератури**) дисертаційного дослідження автор здійснює глибокий теоретичний аналіз та узагальнення наявних наукових даних, що слугує фундаментальним обґрунтуванням для розробки та застосування фітосубстанцій у комплексній терапії медикаментозно-індукованої патології. Авторка детально розглядає сучасні медико-

фармацевтичні уявлення про лікарську хворобу як поліетіологічний синдром, що виникає внаслідок системного або тривалого агресивного впливу ксенобіотиків і синтетичних лікарських засобів на організм пацієнта. У тексті приділено значну увагу класифікації, епідеміології та ятрогенним чинникам, які провокують розвиток небажаних побічних реакцій з боку внутрішніх органів.

Зокрема, у роботі детально диференційовано молекулярно-клітинний патогенез медикаментозних уражень гепатобіліарної системи та підшлункової залози. Здобувачка послідовно описує ключові патогенетичні ланки, серед яких провідну роль відіграють: інтенсифікація процесів вільнорадикального та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ); прогресуюча дисфункція мітохондрій та пригнічення клітинного енергометаболізму; виснаження ендogenous пулу антиоксидантного захисту; розвиток синдрому цитолізу, ендотеліальної дисфункції та тригерних механізмів запальної відповіді.

Критично проаналізувавши сучасні терапевтичні та фармакокорекційні стратегії лікування медикаментозних уражень, авторка вказує на певні обмеження чинних схем із використанням синтетичних гепато- та панкреопротекторів. На основі цього дисертантка науково обґрунтовує високу перспективність та доцільність залучення фітопрепаратів, що мають м'який полімодальний вплив і низький рівень токсичності.

Фінальним логічним акордом літературного огляду є фундаментальне обґрунтування вибору саме екстракту трави чорнобривців розлогих (*Tagetes patula* L.) як джерела поліфенольних сполук, флавоноїдів та інших біологічно активних речовин. Здобувачка доводить, що багатий фітохімічний склад даної рослини володіє патогенетично спрямованим терапевтичним потенціалом, здатним одночасно знижувати оксидативний стрес, стабілізувати мембрани клітин та стимулювати регенераторні процеси у паренхімі печінки й підшлункової залози.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» описано класичні методи моделювання уражень печінки (гострий парацетамоловий

гепатит, підгострий етанол-парацетамоловий гепатит) та підшлункової залози (стрептозотоциновий діабет). Охарактеризовані всі клінічні, біохімічні показники та методи морфологічних досліджень. Наведено методологію вивчення токсикологічного профілю нового екстракту. Детально описано дизайн дослідження із дотриманням гуманних норм поводження з тваринами із відповідними протоколами комітету з біоетики ВНМУ.

Третій розділ присвячений експериментальному обґрунтуванню дозування та оцінці безпеки стандартизованого сухого екстракту трави чорнобривців розлогих (ЕТЧР). Матеріал структуровано у два підрозділи, де послідовно вирішено завдання скринінгу ефективних доз та верифікації токсикологічного профілю фітосубстанції. У першій частині розділу на моделі гострого парацетамолового гепатиту проведено порівняльне дослідження дозового діапазону ЕТЧР (5, 25 та 50 мг/кг). Це дозволило встановити чітку патогенетичну залежність «доза-ефект» та визначити дозу 25 мг/кг як оптимальну для подальшого фармакологічного скринінгу. У цій дозі екстракт продемонстрував виражену полімодальну активність: Антицитолітичний ефект: за рівнем зниження маркерного ферменту АЛАТ екстракт вірогідно перевищив ефекти альтернативних доз (5 і 50 мг/кг), а також на 34% ($p < 0,01$) виявився ефективнішим за референс-препарат силімарин. Антиоксидантний ефект: ЕТЧР статистично значуще пригнічував інтенсивність оксидативного стресу (зменшення вмісту ТБК-реактивів) та вірогідно відновлював неферментативну ланку ендogenous захисту, стимулюючи накопичення відновленого глутатіону порівняно із силімарином та іншими досліджуваними дозами.

Друга частина розділу містить результати токсикологічних випробувань. При внутрішньошлунковому введенні ЕТЧР гризунам обох статей (мишам та щурам) у максимальній дозі 10000 мг/кг не зафіксовано летальності, змін інтегральних показників життєдіяльності чи макроскопічних ознак ураження внутрішніх органів. Це дозволило експериментально обґрунтувати безпеку

фітоекстракту та віднести його до V класу токсичності («Практично нетоксичні речовини»).

Поєднання високої терапевтичної ефективності у дозі 25 мг/кг із низьким рівнем токсичності послужило надійним патогенетичним підґрунтям для подальшого розширеного доклінічного вивчення ЕТЧР на моделях підгострого ятрогенного ураження гепатопанкреатичної системи.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений експериментальному дослідженню гепатопротекторної активності екстракту трави чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L.*, ЕТЧР) за умов підгострого парацетамол-етанолового гепатиту. Дана модель ураження є високоадекватною для відтворення метаболічних та структурних порушень печінки, що підкреслює клінічну спрямованість роботи. Встановлено, що лікувально-профілактичне введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг ефективно відновлює функціональний стан гепатоцитів: нормалізує об'єм та швидкість секреції жовчі до рівня препарату порівняння Силімарину, перевищуючи показники групи контрольної патології у 3,4 та 3,2 рази відповідно. Досліджуваний екстракт продемонстрував виражену здатність знижувати рівень відновленого коферменту піридину (ВКП) на 29% порівняно з контрольною патологією та на 17% порівняно з Силімарином. Крім того, ЕТЧР вірогідно перевищив Силімарин за здатністю відновлювати баланс жовчних кислот і холестеролу в жовчі. Дисертанткою доведено чіткий ліпіднормалізуючий ефект ЕТЧР. Введення екстракту призвело до зниження вмісту тригліцеридів (на 27%) та холестеролу (на 44%) у сироватці крові відносно контрольної патології, що також суттєво краще за результати референс-препарату (на 17% та 23% відповідно).

Зафіксовано статистично значуще зниження активності маркерних ферментів — аланінамінотрансферази та лужної фосфатази, що свідчить про стабілізацію мембран гепатоцитів. Науково обґрунтовано переваги ЕТЧР перед Силімарином у здатності пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та відновлювати ресурси антиоксидантної системи. Патоморфологічні

дослідження макро- та мікропрепаратів печінки щурів чітко підтвердили збереження архітектоніки печінкової паренхіми під впливом ЕТЧР у дозі 25 мг/кг, що доводить вищий органопротекторний ефект екстракту порівняно з відомим гепатопротектором Силімарином.

Матеріал 4-го розділу викладений на високому методичному та науковому рівні. Отримані результати є повністю вірогідними, статистично обґрунтованими та мають глибоке практичне значення для розробки нових вітчизняних фітопрепаратів для лікування токсичних та метаболічних уражень печінки.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений експериментальному вивченню панкреатопротекторної дії екстракту трави чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L.*, ЕТЧР) за умов сумісного моделювання стрептозотоцинового діабету та гіперкалорійної дієти. Обрана модель патології дозволяє комплексно оцінити вплив досліджуваного екстракту на метаболічні порушення, що є вкрай актуальним для сучасної фармакології та діабетології. Встановлено, що лікувально-профілактичне введення ЕТЧР у дозі 25 мг/кг сприяло нормалізації приросту маси тіла експериментальних тварин у межах фізіологічних значень, що безпосередньо пов'язано з коригувальним впливом на вуглеводний та ліпідний обмін. Дисертанткою доведено чітку цукрознижувальну та антидіабетичну дію екстракту. Застосування ЕТЧР призвело до достовірного зниження рівня гіперглікемії натще у 1,2 рази, глікованого гемоглобіну — у 1,1 рази, а також компенсаторно підвищеного рівня інсуліну — у 1,4 рази порівняно з групою контрольної патології.

Автором зафіксовано вагомий гіполіпідемічний ефект досліджуваного екстракту, що виражався у вірогідному зменшенні вмісту тригліцеридів у 1,2 рази та холестеролу — у 2,1 рази. Ключовою перевагою ЕТЧР є його потужний антиоксидантний потенціал. Під впливом екстракту відбулося зниження рівня ТБК-реактивності у 2,6 рази на тлі підвищення вмісту відновленого глутатіону в 1,7 рази та активності каталази в 1,5 рази відносно контрольної патології. За вираженістю антиоксидантного захисту ЕТЧР достовірно перевищив

препарати порівняння — силімарин та глібенкламід. Введення ЕТЧР забезпечило нормалізацію активності ферментів АЛТ і лужної фосфатази, при цьому за силою антицитолітичної дії новий екстракт також вірогідно перевершив силімарин та глібенкламід. Результати гістологічних та морфологічних досліджень підшлункової залози підтвердили високу ефективність ЕТЧР у дозі 25 мг/кг. За здатністю захищати та відновлювати структуру паренхіми підшлункової залози (органопротекторний вплив) ЕТЧР чітко перевищив ефективність референс-препарату силімарину.

Матеріал 5-го розділу відрізняється логічністю, глибиною аналізу та належним рівнем статистичної обробки даних. Отримані результати суттєво розширюють наукові уявлення про фармакологічні властивості *Tagetes patula L.* та обґрунтовують перспективність створення на його основі комплексного панкреато- та гепатопротекторного засобу для патогенетичної терапії цукрового діабету та супутніх метаболічних ускладнень.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» Галевич Г.Б. повною мірою демонструє високий рівень наукової ерудиції, глибоке аналітичне мислення та зрілість як самостійного дослідника. Авторкою проведено детальне, всебічне та критичне обговорення власних експериментальних даних, отриманих на попередніх етапах роботи. Важливою перевагою розділу є якісне співставлення отриманих авторкою результатів із відомими сучасними літературними даними. Це дозволило чітко визначити місце та значення проведеного дослідження в контексті сучасної фармакології. На основі глибокого аналізу Галевич Г.Б. сформулювала логічні та науково обґрунтовані висновки щодо ймовірних патогенетичних механізмів дії біологічно активних речовин екстракту трави чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L.*). Авторка переконливо довела, як саме досліджуваний екстракт реалізує свої гепато- та панкреатопротекторні властивості (через пригнічення процесів ПОЛ, активацію антиоксидантної системи, стабілізацію клітинних мембран та корекцію метаболізму) за умов медикаментозних ушкоджень печінки та підшлункової залози. Розділ написаний на високому

методологічному рівні. Вміння авторки систематизувати великі масиви експериментальних даних та інтегрувати їх у сучасну наукову парадигму підтверджує вірогідність та теоретичну цінність усіх сформульованих у дисертації положень.

У **висновках** (в кількості 8) викладено найбільш важливі наукові результати, одержані в дисертаційній роботі. Висновки цілком відповідають поставленим завданням роботи, ґрунтуються на результатах власних досліджень, викладені чітко, мають значення для науки й практики

Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5-10 років, оформлено згідно з існуючими вимогами держстандарту (APA style) включає 261 найменування, з яких 20 викладено кирилицею, 241 латиницею і відображає широке опрацювання дисертантом даних літератури.

В додатках наведений перелік актів впровадження результатів роботи, список праць за темою дисертації, їх оприлюднення на наукових форумах різного рівня.

Оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити, що Галевич Г.Б. проявила себе як зрілий науковець, який глибоко знає досліджувану проблему, вірно оцінює отримані результати, належним чином аналізує їх і робить науково обґрунтовані висновки. Виконана праця суттєво сприятиме подальшому розвитку наукового напрямку, який є предметом даного дослідження, зокрема фармакологічному обґрунтуванню створення нових вітчизняних фітопрепаратів комплексного органопротекторного впливу.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Наукові результати дисертаційного дослідження Галевич Г.Б., які детально викладені в роботі та опублікованих наукових працях, мають вагомое теоретичне й практичне значення і можуть бути ефективно впроваджені в декількох напрямках:

1. Науково-дослідний та практичний напрямок (фармація та медицина)

- Розробка нових засобів: результати проведених фармакологічних досліджень обґрунтовують високу перспективність подальшого вивчення екстракту трави чорнобривців розлогих (*Tagetes patula L.*) як потенційного органопротекторного засобу. Його доцільно використовувати для патогенетичної терапії, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих ушкоджень печінки й підшлункової залози.

- Експериментальна база: отримані результати можуть бути використані як наукове підґрунтя для подальших доклінічних та клінічних досліджень нових органопротекторних засобів рослинного походження.

2. Освітній процес (педагогічна практика)

Матеріали дисертаційної роботи Галевич Г.Б. доцільно інтегрувати в освітній процес ЗВО медичного та фармацевтичного профілю. Зокрема, результати дослідження можуть бути використані: при підготовці лекційних курсів, проведенні практичних і семінарських занять із освітніх компонент «Фармакологія», «Клінічна фармакологія», «Фармакотерапія» та «Фармакогнозія».

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зміст дисертації повною мірою відповідає заявленій темі дослідження та розкриває її основні положення. Загальна оцінка дисертації Галевич Галини Богданівни є позитивною, проте слід звернути увагу на окремі зауваження:

1. Дискусійним є вибір препаратів порівняння, представлених переважно силімарином, а в окремих серіях дослідів - глібенкламідом. З огляду на багатовекторний характер фармакологічної активності досліджуваного екстракту, доцільним могло б бути розширення спектра препаратів порівняння за рахунок сучасних засобів із доведеними антиоксидантними, цитопротекторними або органопротекторними властивостями. Крім того, потребує додаткового обґрунтування використання силімарину як препарату порівняння при оцінці впливу на підшлункову залозу, оскільки його

панкреопротекторна активність не належить до загально визнаних фармакологічних ефектів, що певною мірою ускладнює інтерпретацію отриманих результатів.

2. У роботі неодноразово підкреслюється перевага екстракту трави *Tagetes patula* L. над силімарином за низкою біохімічних, морфологічних та функціональних показників. Проте обговорення можливих причин такої переваги є недостатньо розгорнутим. Більш детальний аналіз взаємозв'язку між встановленими фармакологічними ефектами та хімічним складом екстракту, зокрема вмістом поліфенольних сполук, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та інших біологічно активних речовин, дозволив би поглибити наукове обґрунтування отриманих результатів.

3. При обговоренні механізмів органопротекторної дії екстракту основний акцент зроблено на антиоксидантних властивостях препарату. Водночас недостатньо розглянуто можливу участь інших патогенетично значущих механізмів, зокрема протизапальної активності, впливу на цитокіновий профіль, процеси апоптозу, аутофагії та регуляцію клітинних сигнальних шляхів, що могло б суттєво поглибити наукову інтерпретацію отриманих результатів.

4. У роботі декларується полімодальний характер фармакологічної дії екстракту, однак відсутній кореляційний аналіз між біохімічними, морфологічними та функціональними показниками. Проведення такого аналізу дозволило б більш переконливо обґрунтувати взаємозв'язок між антиоксидантною активністю препарату та його органопротекторними властивостями.

Не зважаючи на окремі незначні зауваження, дисертаційна робота, подана до захисту, вирізняється високим науковим рівнем. Виявлені зауваження не впливають на загальну якість дослідження, не зменшують його теоретичної та практичної значущості, наукової новизни і обґрунтованості сформульованих висновків.

В якості наукової дискусії хотілось би почути думку автора з наступних питань:

1. На моделі підгострого парацетамол-етанолового гепатиту чим зумовлена така висока швидкість секреції жовчі під впливом ЕТЧР, що перевищує навіть показники інтактних тварин?
2. Які біологічно активні речовини екстракту, на Вашу думку, можуть бути відповідальними за нормалізацію вагового коефіцієнта печінки та реалізацію органопротекторного ефекту?
3. У вашому дослідженні ЕТЧР знижує рівень ТБК-реактивності у гомогенаті печінки значно ефективніше, ніж у сироватці крові. Чим зумовлена така органоспецифічність антиоксидантного ефекту?
4. Яким чином специфічні БАР чорнобривців впливають на показники HbA1c та інсуліну при експериментальному діабеті?

Дані щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою, а також під час аналізу наукових публікацій пошукувача не було виявлено ознак плагіату, фальсифікації чи інших порушень принципів академічної доброчесності не зафіксовано.

ВИСНОВОК

про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Галевич Галини Богданівни на тему: «Експериментальне дослідження ефективності екстракту трави *Tagetes patula* L. при медикаментозних ураженнях печінки та підшлункової залози», подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійно виконаною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Робота характеризується актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням

одержаних результатів, обґрунтованістю висновків та належним методичним рівнем виконання. Отримані результати вирішують актуальне науково-прикладне завдання щодо пошуку нових органопротекторних засобів та експериментально обґрунтовують доцільність застосування сухого екстракту трави *Tagetes patula L.* як перспективного засобу для профілактики і лікування медикаментозних уражень печінки та підшлункової залози.

За актуальністю теми дисертації, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, рівнем їх виконання, науковою новизною отриманих результатів, їхньою достовірністю повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюдненні науковій громадськості в матеріалах наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків робота цілком відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та 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 12.01.2022 р. (із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України № 341 від 21.03.2022 року, № 502 від 19.05.2023 року та №507 від 03.05.2024 року), а її авторка Галевич Галина Богданівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

**доктор медичних наук, професор,
професор ЗВО кафедри фізичної
реабілітації і здоров'я Національного
фармацевтичного університету**

Надія КОНОНЕНКО