

ВІДГУК

офіційного опонента – завідуючої аспірантури Дніпровського державного медичного університету, професора ЗВО кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора

Макаренко Ольги Володимирівни на дисертаційну роботу

Застрижної Марти Львівни на тему «*Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis L.**», подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.170 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, яка створена відповідно до 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

Хронічна венозна недостатність (ХВН) утримує лідерські позиції останні 50 років у загальному переліку захворювань людини та має значну питому вагу у групі серцево-судинних патологій. Відомо, що кількість уперше діагностованих хворих на ХВН продовжує постійно зростати у всьому світі. У розвинутих країнах різні прояви ХВН реєструються сьогодні в кожного четвертого пацієнта середнього віку. За даними медичної статистики України, лише 17–20% пацієнтів із патологіями вен нижніх кінцівок проходять терапію у профільних медичних закладах. При цьому переважна більшість хворих (75–85%) з розладами венозного кровообігу звертаються до непрофільних клінік або вдаються до самолікування.

Затримка з візитом до сімейного лікаря або флеболога і, як наслідок, пізній початок адекватної фармакотерапії призводять до високого рівня ускладнень.

Зокрема, частота розвитку тромбозу глибоких вен досягає 80%, а тромбоемболія легеневої артерії стає причиною смерті в 24% випадків. Ця тенденція свідчить про недооцінку масштабу проблеми як з боку лікарської спільноти, так і з боку населення. У сучасній комплексній схемі лікування хронічної венозної недостатності (ХВН) задіяно широкий спектр медикаментів, включаючи венотоніки, протизапальні, антиоксидантні, антикоагулянтні, антитромботичні та вітамінні препарати.

Аналіз фармацевтичного ринку флебопротекторів як України, так і світу дозволив встановити, що значний сегмент займають препарати на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), які містять тритерпенові сапоніни (есцин, що входить до складу плодів гіркокаштану), флавоноїди гесперидин і діосмін.

Отже, одним з питань сучасної фармакології є розробка та впровадження нового лікарського засобу з полімодальною фармакологічною дією, а саме: венотонічною, мембрано-протекторною, антиоксидантною, протизапальною дією та здатністю нормалізувати показники згортання крові. Вище вказаним вимогам відповідають препарати, що розроблені на основі ЛРС, для яких є характерним широкий діапазон терапевтичних доз, здатність стабілізувати уражені мембранно-клітинні структури вен, нормалізувати процеси згортання крові (фібринолітична дія), зменшувати ризики тромбоутворення та мати низьку токсичність, а саме, густий екстракт трави мильнянки лікарської (ЕТМЛ).

Дисертантка Застрижна М.Л. разом з науковими керівниками проф. Волощук Н.І. та проф. Цубанової Н.А. визначили мету дисертаційного дослідження, а саме, експериментальне обґрунтування доцільності використання нового густого сухого екстракту трави мильнянки лікарської в якості флебопротекторного засобу для лікування венозної хронічної недостатності на основі вивчення його впливу на основні патогенетичні ланки розвитку захворювання.

Таким чином, тема дисертації Застрижної М.Л. - «Експериментальне дослідження флеботропної дії екстракту трави *Saponaria officinalis L.*» - є своєчасною, науково значущою та глибоко інтегрованою в дослідницькі пріоритети сучасної фармакології.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дослідження виконано за планом науково-дослідної роботи кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця) на тему: «Дослідження фармакологічних властивостей біологічно активних сполук рослинного та синтетичного походження» (№ держреєстрації 0124U000156 (2024-2028), у якій дисертантка є співвиконавцем.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Усі наукові положення та висновки викладені у дисертаційній роботі Застрижної М.Л., ґрунтуються на великому масиві достовірних, репрезентативних даних і підтверджені використанням сучасних статистичних методів аналізу. Авторка показала, що за умов експериментального тромбофлебіту вени вуха кроля ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг статистично значуще зменшував розмір тромбу та площу крововиливу як порівняно з групою контрольної патології ($p < 0,01$), так і відносно препарату порівняння Ескувіту (у 1,2–25,7 разів; $p < 0,01$).

При лікувально-профілактичному введенні екстракт сприяв нормалізації показників коагуляційного гомеостазу. ЕТМЛ проявляв виражену антиоксидантну дію, що су-проводжувалася зниженням процесів перекисного окиснення ліпідів у 2,9 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та у 2,2 рази ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння Ескувіту.

За умов експериментального венозного застою у хвості щурів встановлено виражену венотонізувальну активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг, яка достовірно у 1,2–2,5 рази ($p < 0,05$) перевищувала ефективність препарату порівняння Ескувіту на 2, 3, 4 та 6 години гострої фази та на 17 годину фази інволюції. Введення екстракту нормалізувало показники гемостазу: тромбіновий час збільшувався у 1,3 рази ($p < 0,05$), протромбіновий — на 15 % ($p < 0,05$), а загальний час згортання крові — у 1,2 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології.

Результати проведених експериментальних досліджень обґрунтовують перспективність подальшого вивчення ЕТМЛ з метою створення оригінального вітчизняного засобу для терапії захворювань вен.

Таким чином, положення, висновки та рекомендації, які сформульовані у дисертації, є обґрунтованими, достовірними й актуальними, а їхня цінність підтверджується результатами експериментальних досліджень матеріалом, так і міждисциплінарним підходом автору.

Дисертанткою представлено результати власних експериментальних досліджень, взято участь в аналізі й узагальненні отриманих даних і написанні статей. Опубліковані статі та тези підготовлені й написані власноруч. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць. Серед них 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах України, з яких 1 входить до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q4). Вийшов 1 патент України на корисну модель, а також 8 тез доповідей на вітчизняних та зарубіжних наукових форумах. наукових працях, опублікованих у співавторстві.

Новизна представлених експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Дисертаційна робота «Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis L.*» має наукову новизну, котра представлена в дисертаційній роботі в розділі «ВСТУП», проте основні аспекти мають бути визначені:

✓ Вперше експериментально обґрунтовано доцільність застосування густого екстракту трави *Saponaria officinalis* L. для фармакотерапії венозних патологій.

✓ Дістало подальшого розвитку вивчення флебопротекторних властивостей рослинних засобів: вперше встановлено, що екстракт у дозі 20 мг/кг за умов експериментального тромбофлебиту у кролів достовірно зменшує розмір тромбу та площу крововиливу (у 1,5–148 разів; $p < 0,01$) як порівняно з контрольною патологією, так і з препаратом порівняння (Ескувіт; у 1,2–25,7 разів; $p < 0,01$). Гістологічно підтверджено здатність екстракту до тромболізису та відновлення функціонального стану венозної стінки.

✓ Підтверджено венотонізувальну активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. у дозі 20 мг/кг за умов експериментального венозного застою у хвості щурів, яка достовірно перевищує ефективність препарату порівняння (Ескувіт) на 2, 3, 4 та 6 години гострої фази та на 17 годину фази інволюції. Встановлено його здатність нормалізувати показники судинно-тромбоцитарного гемостазу (тромбіновий час, протромбіновий час, загальний час згортання крові) до фізіологічних меж та ефективно коригувати зсув у системі «згортання крові – фібриноліз».

✓ Вперше встановлено виражену репаративну активність та антимікробну активність екстракту трави *Saponaria officinalis* L. щодо полірезистентних клінічних штамів мікроорганізмів.

У дисертаційній роботі вперше встановлено спектр фармакологічної дії досліджуваного екстракту трави *Saponaria officinalis* L., встановлена венотонізуюча, антиоксидантна, протизапальна, мембраностабілізуюча, антикоагулянтна, репаративна дії обумовлюють полімодальну флебопротекторну дію.

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

Обґрунтованість отриманих результатів забезпечується достатнім за обсягом (у роботі використано 200 статевозрілих білих щурів масою 180-280 г, 12 мишей масою 18-22 г та 24 кроля масою 2-2,5 кг) та методичним підходом до експериментального дослідження. Використані методи: фармакологічні (моделювання карагенінового набряку, зимозанового набряму, відтворення моделі спонтаного гемолізу еритроцитів за Ягером, моделювання експериментального тромбофлебіту у кролів, гострого венозного застою у хвості щурів, відтворення моделі лінійних різаних ран); гематологічні (лейкоцити, час згортання крові, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час); біохімічні (визначення активності каталази, вміст відновленого глутатіону, реактантів тіобарбітурової кислоти); клінічні (динаміка маси тіла, розмір тромбу, площа крововиливу, зміни об'єм хвоста, міцність рубця); токсикологічні (вивчення гострої токсичності), гістологічні (дослідження морфологічного стану стінки вени), мікробіологічні (метод серійних розведень, метод дифузії в агар), статистичні (за допомогою комп'ютерних програм Statistica 6.0 та MSExcel 2007).

Висновок комісії з питань біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол №1 від 03.01.2024 та протокол №1 від 7 січня 2026 р.) підтверджує дотримання гуманних принципів при виконанні дисертаційної роботи здобувачки.

Сформульовані авторкою наукові положення та висновки є логічним узагальненням результатів власних досліджень і повністю відображають зміст виконаної роботи.

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

Здобувачкою Застрижною Мартою Львівною проведено глибокий та систематичний аналіз сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, що

стосуються проблеми підходів до лікування ХВН, пошуку нових флеботропних засобів та вивчення потенційних лікарських засобів в експерименті. У ході виконання дисертаційного дослідження автором успішно реалізовано весь обсяг поставлених завдань на основі адекватної та науково обґрунтованої методології.

Робота виконана на високому науково-методичному рівні із дотриманням актуальних вимог до експериментальних досліджень, що забезпечило отримання достовірних результатів та формулювання змістовних висновків. Застосування принципів доказової медицини та сучасних методів статистичного аналізу дозволило обґрунтувати кожне наукове положення дисертації. Обсяг проведених досліджень та детальна інтерпретація отриманих даних свідчать про високу практичну значущість для галузі експериментальної медицини та фармакології. Протягом роботи над дисертацією Застрижна М.Л. продемонструвала високий рівень наукової компетентності, розвинене аналітичне мислення та здатність до самостійного вирішення складних наукових завдань у сфері охорони здоров'я.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати проведеного дослідження розширюють теоретичні уявлення щодо фармакологічної корекції хронічної венозної недостатності та ролі рослинних флеботропних засобів у впливі на основні патогенетичні ланки її розвитку. У роботі теоретично обґрунтовано та експериментально доведено доцільність застосування екстракту трави *Saponaria officinalis L.* для корекції порушень венозного кровообігу, гемостазу та репаративних процесів з метою підвищення ефективності фармакотерапії даної патології.

За матеріалами дисертації отримано патент України на корисну модель № 156506 від 03.07.2024 р. «Спосіб одержання фармакологічно активної субстанції з мембраностабілізуючою дією».

Отриманий екстракт розглядається як перспективна субстанція для подальшого впровадження у виробництво у складі дієтичних добавок профілактично-лікувального спрямування при хронічній венозній недостатності.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу з описом дизайну дослідження та переліку методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів та висновків. Список використаних джерел містить 237 найменувань, з яких 210 – іноземною мовою (латиницею). Робота ілюстрована 99 таблицями та 35 рисунками.

У вступі викладено актуальність обраної теми, чітко сформульовано мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження.

Розділ 1. Огляд літератури (Доцільність розробки нових флебопротекторних засобів рослинного походження) представлено вичерпно, із залученням актуальних джерел, як вітчизняних, так і міжнародних, що засвідчує глибоке розуміння дисертанткою проблемного поля.

Розділ 2 «Матеріали та методи» містить дизайн дослідження та перелік методик. Обрані методи відповідають завданням дослідження, забезпечують відтворюваність та наукову достовірність результатів.

Розділи власних досліджень (3-6) з викладенням результатів є змістовними, побудовані послідовно, добре ілюстровані таблицями, графіками та схемами, що полегшує сприйняття матеріалу.

У третьому розділі представлено результати визначення ефективної дози та гострої токсичності екстракту трави *Saponaria officinalis* L. Встановлені мембраностабілізуювальні та протизапальні властивості екстракту, а також підтверджена його низька токсичність стали підґрунтям для подальшого вивчення флеботропної активності досліджуваного засобу.

У четвертому розділі представлено результати комплексного вивчення впливу екстракту трави *Saponaria officinalis* L. на перебіг експериментального тромбофлебіту. Отримані дані свідчать про виражену антитромботичну, антиоксидантну та венопротекторну дію досліджуваного екстракту, що підтверджується як показниками системи гемостазу, так і результатами гістологічних досліджень.

У п'ятому розділі наведено результати вивчення венотонізувальної активності екстракту на моделі експериментального венозного застою, його впливу на показники системи гемостазу та процеси репарації тканин. Отримані результати свідчать про комплексний характер флебопротекторної дії досліджуваного екстракту та підтверджують його перспективність як засобу для корекції порушень венозного кровообігу.

У шостому розділі наведено результати дослідження протимікробної активності екстракту *Saponaria officinalis* щодо референтних та клінічних полірезистентних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Встановлено виражену антимікробну активність екстракту, особливо щодо штамів *Staphylococcus aureus*, що суттєво розширює уявлення про фармакологічний потенціал досліджуваного засобу та підкреслює перспективність його подальшого вивчення.

В розділі «Аналіз на узагальнення результатів» авторка надає ґрунтовний аналіз усіх отриманих результатів, порівнює їх із даними інших досліджень, проводить логічне узагальнення, не уникаючи критичних зауважень щодо обмежень дослідження.

Висновки чітко структуровані, повністю відповідають поставленим завданням, відображають досягнення мети роботи.

Загалом дисертація справляє враження фундаментального, грамотно оформленого наукового дослідження, яке може бути використане не лише в академічному середовищі, але й для формування алгоритму проведення експериментальних досліджень в рамках вивчення потенційних флеботропних лікарських засобів різного генезу.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати наукового дослідження, враховуючи значний обсяг проведеного аналізу, високу якість статистичної обробки та глибоке обговорення даних із залучення найактуальніших наукових джерел, дозволяють констатувати доцільність впровадження отриманих результатів в розробку та реалізацію потенційних флеботропних лікарських засобів рослинної сировини.

Сформульовані висновки мають належне обґрунтування та підтверджують ефективність вирішенню актуальних проблем сучасної медицини та фармакології, а саме, оптимізації терапії хронічної венозної недостатності. Висока валідність результатів свідчить про готовність наукових розробок до практичного застосування в охороні здоров'я.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікацій)

Ступінь оригінальності тексту підтверджено відповідними програмами перевірки («StrikePlagiarism», 87,4% оригінальності тексту), що є додатковим підтвердженням достовірності проведеного дослідження. Конфлікту інтересів зі Застрижною М.Л не маю.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Наукове дослідження Застрижної Марти Львівни заслуговує на високу позитивну оцінку. Під час рецензування виникли певні побажання, які мають рекомендаційний характер і жодним чином не зменшують актуальність, наукову новизну чи практичну значущість дисертації. Зокрема, для підсилення прикладної цінності роботи та її ширшого впровадження в виробничу діяльність фармацевтичних підприємств, було б доцільно оформити

інформаційний лист про нововведення для системи охорони здоров'я України. Це дозволило б ще ефективніше використовувати отримані результати у виробничій діяльності для нового лікарського засобу з венотонізуючої активністю для профілактики та лікування ХВН.

Запитання для дискусії.

1. Які фундаментальні біохімічні та фізіологічні механізми забезпечують здатність ЕТМЛ нормалізувати час згортання крові та протидіяти гіперкоагуляції на моделі експериментального тромбофлебиту?
2. У чому полягає наукова перевага ЕТМЛ над еталонним препаратом порівняння «Ескувіт» у контексті відновлення мікроциркуляції?
3. Які молекулярно-біохімічні механізми забезпечують венострикторну та ангіопротекторну дію сапонінів *Saponaria officinalis L.* на моделі венозної оклюзії?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Застрижної М.Л. на тему «*Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави Saponaria officinalis L.*» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, вирішенню актуальних проблем сучасної медицини та фармакології, оптимізації терапії хронічної венозної недостатності. Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю теми, методичним рівнем, достатнім обсягом досліджень, використанням адекватних методів дослідження, коректною статистичною обробкою результатів досліджень, рівнем опублікованих та оприлюднених результатів дисертаційна робота Застрижної М.Л. на тему «*Експериментальне дослідження флебопротекторної дії екстракту трави Saponaria officinalis L.*» 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 від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507, а Застрижна Марта Львівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент разової
спеціалізованої ради ДФ 05.600.170:**

Завідуюча аспірантури,
професор кафедри соціальної медицини,
громадського здоров'я та управління
охороною здоров'я
Дніпровського державного медичного університету
доктор медичних наук, професор

Ольга МАКАРЕНКО