До разової спеціалізованої ради
ДФ 35.051.303
Львівського національного
університету імені Івана Франка
м. Львів, вул. Університетська, 1

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Мороз Анни Андріївни
на тему: "Біохімічні ефекти екстрактів плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) за експериментального цукрового діабету",
яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія

Актуальність теми дисертації

Актуальність дисертаційної роботи зумовлена стрімким зростанням захворюваності на цукровий діабет (ЦД) як в Україні, так і у світі, що набуває масштабів глобальної пандемії. Особливу увагу в роботі приділено патогенетичним механізмам розвитку ускладнень ЦД, зокрема окисно-нітративному стресу та порушенню функціонального стану еритроцитів, які є первинними мішенями при хронічній гіперглікемії. Вивчення морфо-функціональних параметрів еритроцитів (агрегація, стійкість до гемолізу, вміст сіалових кислот) є ключовим для розуміння патогенезу мікроциркуляторних порушень при діабеті, які часто ігноруються при стандартній терапії. Проведене вивчення активності лактатдегідрогенази та маркерів окисної модифікації білків і ліпідів дозволяє патогенетично обґрунтувати антидіабетичну дію екстрактів не лише як гіпоглікемічних засобів, а й як потужних антиоксидантів.

Незважаючи на успіхи сучасної фармакології, пошук альтернативних методів корекції метаболічних порушень залишається критично важливим через побічні ефекти та недостатню ефективність традиційної інсулінотерапії у запобіганні вторинним ускладненням. У цьому контексті дослідження біологічно активних сполук рослинного походження, зокрема екстрактів різних сортів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) та його гібридів, є надзвичайно перспективним.

Таким чином, проведені дослідження в межах дисертаційної роботи дозволяють не лише розширити фундаментальні знання про механізми дії біологічно активних речовин екстрактів різних сортів дерену справжнього, а й науково обґрунтувати створення нутрицевтиків для комплексної терапії діабету.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційне дослідження проведене на базі кафедри біохімії біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка. Робота

інтегрована у виконання науково-дослідних тем кафедри: «Дослідження дії біологічно активних речовин природного походження з метою корекції патологій, що супроводжуються гіперглікемією» (2022–2024 рр., № держреєстрації 0120U101780) та «Корекція метаболічних порушень фітопрепаратами та біологічно активними речовинами лікарських грибів за гіперглікемічних станів» (2025–2026 рр., № держреєстрації 0125U001474). Окремі етапи дослідження реалізовано за підтримки двох індивідуальних грантів від Польського національного агентства академічного обміну у межах проєкту Una4UA згідно з угодою між Ягеллонським та Львівським національним університетами (№ BPI/UE/2022/2-00).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення, висновки та рекомендації, що представлені у дисертації, характеризуються високим ступенем обґрунтованості та логічною послідовністю. Це забезпечується ґрунтовним аналізом наукової літератури та використанням великого масиву власного експериментального матеріалу.

Всі експериментальні результати, наукові положення та висновки дисертаційної роботи ґрунтуються на власному дослідницькому матеріалі. Сформульовані у дисертації положення та висновки є достовірними та логічно випливають з наведених експериментальних даних з використанням комплексу сучасних гематологічних методів, антропометричного моніторингу та широкого спектра біохімічних тестів. Результати оброблені за допомогою сучасних методів біостатистики.

Основні наукові результати, одержані автором, та їхня новизна

У дисертаційній роботі вперше проведено комплексне порівняльне дослідження впливу екстрактів плодів різних сортів дерену (*Cornus mas* L. та гібридів *C. mas* × *C. officinalis*) на перебіг експериментального цукрового діабету. Вперше встановлено виражений цукрознижувальний ефект екстрактів сортів `Uholok´, `Koralovyi´ та гібридів *C. mas* × *C. officinalis* сортів `Jerzy´ та `Tomasz´. Доведено, що ці екстракти є ефективними інгібуторами α-глюкозидази. Встановлено вплив екстрактів сортів `Uholok´, `Koralovyi´ та гібридів на кисень транспортну функцію крові через зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну. Вперше показано, що ці екстракти підвищують кислотну резистентність еритроцитів, знижують їхню агрегаційну здатність та відновлюють вміст сіалових кислот у мембранних гліканах. Експериментально доведено, що екстракти сортів `Uholok´, `Koralovyi´, `Podolski´, `Yantarnyi´ & `Flava´, плодів гібридів *C. mas* × *C. officinalis* та логанова кислота позитивно впливають на катаболізм глюкози, знижуючи активність ЛДГ і концентрацію пірувату та L-лактату в еритроцитах і плазмі. Підтверджено здатність досліджуваних екстрактів нівелювати прояви окисно-нітративного стресу. Продемонстровано, що введення екстрактів сортів

`Uholok´, `Podolski´, `Yantarnyi´ & `Flava´, плодів гібридів *C. mas* × *C. officinalis* сортів `Jerzy´ та `Tomasz´ і логанової кислоти ефективно нівелює прояви дисліпідемії, що свідчить про їхній антиатерогенний ефект при цукровому діабеті.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження

Дані отримані в ході виконання дисертаційного дослідження суттєво розширюють наукові уявлення про механізми розвитку вторинних метаболічних ускладнень за умов цукрового діабету та шляхи їхньої патогенетичної корекції. Робота поглиблює розуміння ролі еритроцитів як чутливих маркерів гіперглікемічного стану, розкриваючи взаємозв'язок між порушеннями кисень транспортної функції, змінами глікокаліксу мембран та інтенсифікацією окисно-нітративного стресу. Вперше проведений порівняльний аналіз фітоекстрактів різних селекційних сортів *Cornus mas* L. та гібридів *C. mas* × *C. officinalis* дозволив теоретично обґрунтувати залежність біологічного ефекту від сортових особливостей рослинної сировини.

Результати дослідження мають безпосереднє впровадження в освітню діяльність. Наукові здобутки автора інтегровані у навчальний процес кафедри біохімії біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка. Зокрема, матеріали дисертації використовуються при викладанні таких дисциплін: "Біохімія", "Біохімія крові" та "Функціональні харчові продукти та їхнє значення для здоров'я людини".

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій

Результати дисертаційного дослідження Мороз Анни Андріївни викладені у 27 наукових працях, зокрема 5 статей у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, з яких 2 статті у виданнях, що віднесені до першого квартиля (Q1) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports.

Основні положення дисертації було представлено на наукових семінарах кафедри біохімії, щорічних звітних наукових конференціях Львівського національного університету імені Івана Франка, а також на:

Міжнародних наукових конференціях студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, 2023, 2024, 2025); Міжнародній науковій конференції «Лікарські рослини: традиції та перспективи досліджень» (Березоточа, 2025) та Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Перспективні напрямки наукових досліджень лікарських та ефіроолійних культур» (Березоточа, 2024); Міжнародних науково-практичних конференціях «Тернопільські біологічні читання – Ternopil Bioscience» (Тернопіль, 2024, 2025); Науково-практичній конференції з міжнародною участю Школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві» (Київ, 2024); XX Міжнародній науковій конференції «Чаргаффські читання» (Чернівці,

2025); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвяченій 100-річчю від дня народження академіка Петра Лагодюка (Львів, 2024); І Міжнародній науково-практичній on-line конференції «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології» (Харків, 2024); XXI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 100-річчю від дня народження професора Шавкуна В. Ю. (Львів, 2023); International scientific conference «Advances in cell biology, microbiology, and biotechnology» (Lviv, 2025); International conference of young scientists «Current problems of biochemistry and biotechnology – 2025» (Kyiv, 2025); XXII International scientific conference of students and young scientists «Shevchenkivska vesna: advancements in life sciences» (Kyiv, 2025); BioGENext: next generation therapy conference (Kyiv, 2024); 7th Congress of the all-Ukrainian public organization «Ukrainian society of cell biology» (Lviv, 2024); 6th International scientific conference «Agrobiodiversity for improving the nutrition, health, quality of people life and nature» (Nitra, Slovakia, 2024).

Відомості про дотримання академічної доброчесності

Дисертація Мороз Анни Андріївни на тему «Біохімічні ефекти екстрактів плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) за експериментального цукрового діабету» є самостійно виконаною та завершеною науковою працею. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації та оприлюднені в наукових працях не містять ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40.

Дисертацію викладено на 254 сторінках українською мовою, основна частина складається зі 160 сторінок, проілюстрована 30 рисунками та 6 таблицями. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури та трьох додатків. Список джерел літератури містить 283 найменувань.

Дисертаційна робота розпочинається з анотації та ключових слів українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача за темою дисертації, переліку умовних скорочень і змісту роботи. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У “Вступі” (с. 30–39) наведено обґрунтування вибору теми дослідження та висвітлено її актуальність, сформульовано мету і завдання дослідження відповідно до його об’єкта та предмета, перераховано використані наукові методи

дослідження, детально висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, оцінено особистий внесок здобувачки, представлено апробацію матеріалів дисертації та перелік публікацій, а також вказується зв'язок роботи з науковими програмами і планами кафедри біохімії біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка.

У розділі дисертації "Огляд літератури" (с. 40–69) систематизовано та проаналізовано сучасні дані щодо етіології та патогенезу цукрового діабету 1-го типу, а також особливостей застосування стрептозотоцину для моделювання цієї патології. Детально розглянуто порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. Значну увагу приділено характеристиці структурно-функціонального стану еритроцитів за цукрового діабету, їхній транспортній функції та особливостей агрегації. Окремий підрозділ присвячено обґрунтуванню використання екстрактів плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) як перспективних терапевтичних засобів, наведено характеристику біологічно активних речовин різних сортів дерену та аналіз їхніх відомих біологічних ефектів.

У розділі "Матеріали та методи дослідження" (с. 70–96) описано об'єкт дослідження, умови проведення експериментів на тваринах та процедури підготовки біологічного матеріалу (крові, плазми, гемолізатів). Наведено характеристику рослинної сировини, методи одержання, якісного і кількісного аналізу екстрактів плодів різних сортів *Cornus mas* L. Описано методики визначення глюкозозалежних показників (концентрації глюкози, глікованого гемоглобіну, тестів на толерантність до глюкози та крохмалю), а також кінетичні дослідження інгібувальної дії екстрактів щодо α-глюкозидази *in vitro*. Висвітлено комплекс гематологічних методів та підходів до вивчення структурно-функціонального стану еритроцитів (стійкість до гемолітика, агрегація, вміст сіалових кислот, спорідненість гемоглобіну до кисню). Значну увагу приділено методам аналізу метаболізму вуглеводів, стану антиоксидантної системи, біомаркерів окисної модифікації білків і ліпідів, а також показників нітративного стресу. Описано алгоритми розрахунку ліпідного профілю та індексів атерогенності плазми крові. Розділ завершується описом методів статистичної обробки отриманих результатів.

"Результати досліджень і їхнє обговорення" (с. 97–155) об'єднує результати проведених експериментів, що згруповані у 7 підрозділів. У першому підрозділі описано логіку експериментального дослідження та подано характеристику екстрактів плодів різних сортів *Cornus mas* L. Наступний блок присвячений аналізу антигіперглікемічного ефекту досліджуваних екстрактів, де висвітлено їхній вплив на глікемічні показники крові та здатність інгібувати активність α-глюкозидази *in vitro*. У третьому підрозділі охарактеризовано гематологічні показники та динаміку маси тіла тварин за умов розвитку діабету та корекції екстрактами дерену. Четвертий підрозділ містить глибокий аналіз функціонального стану еритроцитів, зокрема їхньої стійкості до гемолітика, агрегаційної здатності, стану поверхневого глікокаліксу та кисеньтранспортної

функції. У п’ятому підрозділі описано вплив екстрактів на зміни окремих показників метаболізму глюкози в еритроцитах і плазмі крові. Шостий підрозділ присвячений антиоксидантним властивостям плодів дерену. У сьомому підрозділі проаналізовано вплив різних сортів *Cornus mas* L. на ліпідний профіль та атерогенні індекси плазми крові діабетичних тварин. Отримані результати досліджень висвітлено у таблицях і рисунках.

У розділі “Аналіз і узагальнення результатів” (с. 156–187) подається обговорення основних підсумків роботи. У цьому розділі підсумовуються ефекти досліджених екстрактів плодів різних сортів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) та гібридів *Cornus mas* × *Cornus officinalis*. Наведено порівняння ефективності їхнього антигіперглікемічного, антиоксидантного та антиатерогенного ефектів за умов експериментального цукрового діабету 1-го типу. Розділ містить зіставлення отриманих результатів із працями інших дослідників, а також обґрунтування молекулярних механізмів встановленої захисної дії біологічно активних сполук дерену на функціональний стан еритроцитів та метаболічні процеси в організмі. Окремі змістові розділи завершуються узагальнюючими схемами, що підсумовують всі отримані результати.

Висновки (с. 188–189) містять шість пунктів, які логічно випливають з одержаних результатів, є науково обґрунтованими, відповідають меті та завданням дослідження.

Список використаної літератури (с. 190–229) оформлений за встановленим стандартом та сформовано в алфавітному порядку. Список містить 283 джерела.

У додатку А (с. 230–239) представлено список публікацій здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації.

У додатку Б (с. 240–248) наведено кількісний та якісний склад екстрактів плодів різних сортів дерену, використаних у дослідженнях.

У додатку В (с. 249–254) наведені копії актів впровадження результатів дисертаційної роботи в навчальний процес в межах дисциплін, які викладають на кафедрі біохімії для здобувачів першого (бакалаврського) та другого (магістерського) освітньо-кваліфікаційного рівня спеціальності 091 Біологія та біохімія / E1 Біологія та біохімія та 162 Біотехнології та біоінженерія / G21 Біотехнології та біоінженерія.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації

Мета наукової роботи досягнута. Завдання виконані у повному обсязі. Принципових і суттєвих зауважень до роботи немає, всі розділи були оцінені позитивно. У процесі рецензування хотілось б наголосити на окремих дискусійних положеннях зауваженнях та запитаннях:

- Яким був методологічний базис для структурування результатів дослідження, згідно з яким динаміку змін маси тіла експериментальних тварин було об’єднано в один аналітичний блок із гематологічними показниками, а не з показниками вуглеводного обміну та гіпоглікемічною активністю екстрактів?

- У дисертації автор стверджує, що одним з предметів дослідження є метаболіти анаеробного гліколізу (піруват і L-лактат). Чому автор відносить вміст пірувату до показників анаеробного метаболізму глюкози?
- Чим кінцеві продукти оксидації білків відрізняються від окисно модифікованих білків основного та нейтрального характеру?
- Переважна більшість рисунків є дуже великі за розміром, розташовані на 2-3 сторінках. Чи розглядалася автором можливість оптимізації графічного матеріалу з метою уникнення розриву ілюстрацій між сторінками, оскільки поточний формат представлення значно ускладнює порівняльний аналіз та візуальне опрацювання експериментальних даних?
- У розділі 3.2.2. автор стверджує, що «Рослинні препарати, які використовують для лікування діабету найперше усувають прояви гіперглікемії, і лише згодом запобігають всмоктуванню глюкози периферичними тканинами та пригнічують глюконеогенез [82].» Яким чином препарати усувають прояви гіперглікемії, не вплинувши на всмоктування та глюконеогенез?
- Чим аргументовано рішення автора щодо винесення даних про компонентний склад досліджуваних екстрактів у додатки, зважаючи на визначальну роль хімічного профілю фітопрепаратів у інтерпретації їхньої біологічної активності?
- У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» практично усі наведені літературні дані щодо цукрознижуючої дії дерена стосувалися *Cornus officinalis*, а переважна більшість екстрактів це *Cornus mas*. Яким чином автор аргументує доцільність залучення широкого масиву даних щодо *Cornus officinalis* для обговорення ефектів *Cornus mas*, зважаючи на те, що систематична близькість родів не завжди гарантує ідентичність терапевтичних механізмів їхніх вторинних метаболітів?
- Чим автор може пояснити різний тип інгібування активності альфа-глюкозидази між різними сортами *Cornus mas* L. та гібридами, і як це корелює з кількісним співвідношенням іридоїдів, антоціанів та фенольних кислот у їхньому складі?
- Автор зазначає що "Накопичення пірувату в плазмі щурів з діабетом можна пояснити гіперглікемією та надмірною активністю ензимів гліколізу: гексокінази та піруваткінази", проте пізніше вказує на те що "за ЦД через інсулінову недостатність клітини не можуть ефективно транспортувати глюкозу інсулінозалежними транспортерами". Яким чином, якщо пригнічується транспортування глюкози в клітину відбувається надмірний синтез пірувату?
- На рисунках 4.1, 4.2, 4.3 варто уточнити про які з досліджуваних сортів дерену йде мова, зважаючи на виявлену варіабельність їхніх біологічних ефектів та вибірковий характер проведених експериментів?

- На рисунку 4.2., автор зазначає, що поліфеноли сприяють перетворенню NO_2 до NO. Яким чином чи за яким механізмом поліфеноли забезпечують таке перетворення?

Проте, вищенаведені зауваження істотно не впливають на науково-практичну цінність роботи та загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Мороз Анни Андріївни на тему "Біохімічні ефекти екстрактів плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) за експериментального цукрового діабету" є завершеною науковою працею. Вважаю, що за актуальністю та новизною тематики, об'ємом і ґрунтовністю аналізу й інтерпретацією результатів проведеного дослідження, а також науково-теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота повністю 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 року № 44 (із змінами, внесеними згідно з постановами КМ України від 21.03.2022 року № 341, від 19.05.2023 року № 502, від 03.05.2024 року № 507), а дисертантка, Мороз Анна Андріївна, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми й індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 "Біологія" за спеціальністю 091 "Біологія".

Рецензент:
кандидат біологічних наук, доцент,
доцентка кафедри біохімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка **Марія НАГАЛЄВСЬКА**