

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора, завідувачки кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету Єрмоленко Тамари Іванівни на дисертаційну роботу Шейхалі Алі Марсель темою «Експериментальне обґрунтування застосування нового комбінованого крему «Дермаліпоін» для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри», яку подано до спеціалізованої Вченої ради Д. 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

1. Актуальність обраної теми.

Проблема лікування гнійних ран залишається актуальною для практичної охорони здоров'я і на сьогодні, тому що від ефективності лікування залежить результат ранового процесу і працездатність пацієнтів. Пошук нових альтернативних та удосконалення вже існуючих лікарських засобів у лікуванні гнійно-запальних захворювань шкіри, є важливим завданням експериментальної фармакології та фармації.

В даний час лікарські препарати для місцевого лікування гнійно-запальних захворювань шкіри різного генезу повинні мати антибактеріальні, протигрибкові, некролітичні, загальностимулюючі властивості, покращувати репаративні процеси в рані. Одним із перспективних підходів у створенні високоефективних лікарських препаратів є пошук таких засобів серед препаратів метаболічного типу дії. До подібних відноситься а-ліпоєва кислота, однією з цікавих властивостей якої є її антиоксидантна активність і яка забезпечує потужну підтримку роботи інших антиоксидантних ланок в організмі. Відсутність на фармацевтичному ринку країни лікарської форми для зовнішнього застосування з а-ліпоєвою кислотою вказує на доцільність її створення та необхідність проведення якісних досліджень щодо оцінки її ефективності.

Якщо ХХ століття ознаменувалося в медицині та фармації достатком синтетичних препаратів, то в нинішньому столітті відзначається підвищений інтерес до лікарських засобів рослинного походження. Не вдаючись до дорогих технологій, використовуючи перспективні рослинні джерела, можна створювати нові ефективні і відносно дешеві лікарські препарати. Рослини, багаті на ефірні олії, займають лідеруючу позицію як сировинні джерела, для

створення лікарських препаратів з антисептичною, протизапальною, місцево знеболювальною, зігриваючою, ранозагоювальною дією. Ефірні олії широко застосовуються в ароматерапії, як, втім, і медицині. Накопичений емпіричний досвід народної медицини зробив їх надзвичайно популярними, а прогалини у доказовій базі застосування ефірних олій залишаються до нашого часу.

Тому проведення науково обґрунтованих досліджень з розробки комбінованих лікарських засобів для зовнішнього застосування, а саме у лікуванні гнійно-запальних захворювань шкіри, що містять ефірні олії, речовини з антиоксидантною активністю, є актуальним, доцільним напрямком у створенні ефективних, доступних, імпортозамінних лікарських препаратів.

Істотний внесок в даному напрямку належить дослідженням здобувача Шейхалі Алі Марсель, яке представляє експериментальне обґрунтування застосування нового комбінованого крему «Дермаліпоїн» для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри.

Приймаючи до уваги вищепередоване, обрану дисертантом тему дослідження слід вважати актуальну.

2.Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи НФаУ «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» номер державної реєстрації 0114U000955. Автор був співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

3.Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Достовірність отриманих даних підкріплена проведеним достатнього обсягу досліджень з використанням оптимальної кількості тварин та застосуванням адекватних методик оцінки ефективності. Підтверджується великою кількістю відтворюваних результатів, їх статистичною обробкою, всебічним аналізом та публікаціями у наукових журналах.

Наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та узгодженими з метою та задачами дослідження.

4.Наукова новизна отриманих результатів

Ефективність лікування гнійно-запальних захворювань ран визначається раціональним підбором діючих та допоміжних речовин, лікарською формою препарату, сорбційними характеристиками основи, яку використовують при створенні лікарської форми.

Основний науковий результат роботи полягає у розв'язанні наукового завдання щодо дослідження з вибору оптимальної концентрації діючих компонентів нового крему: олії чайного дерева, а-ліпоєвої кислоти і сечовини, та у вивченні фармакологічної активності крему «Дермаліпоїн».

Автором роботи вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад крему «Дермаліпоїн» для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри із вмістом діючих компонентів: оливкова олія 27%, а-ліпоєва кислота 2%, олія чайного дерева 3%, сечовина 10%, ПЕГ-400 10%.

Результатами досліджень вперше встановлені виразні антиальтеративні, протизапальні, мембраностабілізуючи, капілярозміцнюючі, репаративні, antimікробні властивості крему, що обумовили його терапевтичну ефективність при експериментальній патології ранового процесу та перевищення за виразністю фармакологічних ефектів препарати порівняння крем «Бепантен», бальзам «Спасатель форте», «Тітріол».

Вперше дисертантом доведено високі antimікробні властивості нового засобу крему «Дермаліпоїн» по відношенню до збудників гнійно-некротичних захворювань шкіри *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* та антифунгальні властивості до *Candida albicans*.

Токсикологічними дослідженнями встановлено, новий крем «Дермаліпоїн», належить до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин, його LD₅₀ знаходиться поза межами IV класу токсичності (LD₅₀ > 5000 мг/кг) та не виявляє місцевоподразнюючої і алергізуючої дії.

5. Теоретичне значення отриманих результатів

Отримані результати дисертаційної роботи послужили експериментально-теоретичним обґрунтуванням для створення комбінованої лікарської форми у вигляді крему під умовою назвою «Дермаліпоїн», призначеного для зовнішнього застосування на гідрофільній основі, що поєднує у своєму складі речовину з антиоксидантною дією а-ліпоєву кислоту, ефірну олію чайного дерева, оливкову олію, сечовину та розширяють данні щодо фармакологічної активності компонентів нового засобу. І в перспективі надають підґрунтя для подальшого більш детального вивчення фармакодинаміки діючих компонентів крему з метою розширення спектру їх клінічного застосування, у тому числі – появу нових показань до застосування.

6. Практичне значення отриманих результатів

Отримані експериментальні дані обґрунтують перспективність доклінічного і клінічного вивчення крему «Дермаліпоїн» з метою впровадження в практичну медицину для місцевого лікування ран у I та II фазах ранового процесу.

За результатами досліджень отримано інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я № 210-2018, де наведено перспективи

використання нового комбінованого крему на гідрофільній основі «Дермаліпоїн», як потенційного антимікробного та репаративного засобу.

Розроблено технологічний тимчасовий регламент на виробництво крему «Дермаліпоїн» ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр вищих медичних та фармацевтичного навчальних закладів.

Одержані результати апробовані, доповідалися та обговорювались на 6 міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях, на VII Національному конгресі патофізіологів України та VНаціональному з'їзді фармакологів України.

7.Основний зміст дисертації та його структура

Дисертація Шейхалі Алі Марсель логічна і завершена. Робота характеризується послідовністю викладу та аргументованістю одержаних результатів та складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у 4-х розділах, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків.

Обсяг основного тексту викладено на 163 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 25 таблицями, 26 рисунками. Перелік використаних джерел складає 243 найменування, з них 161 кирилицею та 82 – латиницею. Отже, структура та обсяг роботи відповідають вимогам МОН України.

8.Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових робіт, у тому числі 6 статей (із них 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у зарубіжному науковому виданні), 9 тез доповідей, 1 інформаційний лист.

Кількість, обсяг та якість опублікованих наукових праць повно висвітлюють отримані автором результатів дисертаційного дослідження, відповідають вимогам МОН України, щодо публікацій основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальність 14.03.05. – фармакологія.

9.Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертацій

Дисертаційна робота та автореферат написані у науковому стилі. Автореферат відповідає встановленим вимогам, його зміст ідентичний основним положенням дисертаційної роботи.

У вступі автором обґрунтовано актуальність вибраної теми, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкт та предмет дослідження, позначені методи дослідження, зв'язок роботи з науковою темою, охарактеризовані наукова новизна і практична значимість одержаних результатів, зазначено особистий внесок здобувача у виконанні дисертаційної роботи. Надана інформація щодо апробації результатів досліджень, структури та обсягу роботи.

Розділ 1. Огляд літератури складається з 3 підрозділів, в яких автором висвітлені сучасні наукові дані про етіологію та патогенез ранового процесу, який проявляється поєднанням місцевих деструктивно-запальних змін і загальних реакцій, основні підходи до лікування ран, за допомогою лікарських засобів місцевого застосування, що в подальшому буде вирішуватись автором. У першому підрозділі автор наводить дані щодо механізму розвитку ранового процесу, який відображає фазність його перебігу, наводить приклади класифікацій фаз і стадій запалення перебігу ранового процесу. У другому підрозділі автором наведена стратегія медикаментозного лікування ран, у загальних принципах місцевого лікування ран повинні вирішуватися завдання, які пов'язані зі зменшенням болювого синдрому, локалізації запального процесу, боротьба з інфекцією, стимуляція репаративних процесів, що передбачає використання лікарських препаратів з відповідними видами фармакологічної дії та різною осмотичною активністю. Дисертантом наведені результати аналізу препаратів у м'яких лікарських формах зареєстрованих на фармацевтичному ринку України для лікування ранового процесу: гелі, емульгелі, кремгелі – 19%, мазі – 41%, креми, емульсії – 36 %, лініменти – 4 %. І тільки 10 % лікарських препаратів містять речовини рослинного походження. У розділі наведена порівняльна характеристика препаратів, які використовуються у I та II фазах ранового процесу.

Отже, на фармацевтичному ринку України на сьогодні недостатньо комбінованих препаратів, призначених для I фази ранового процесу при лікуванні гнійних ран з різноспрямованою та вираженою фармакологічною дією, що створює необхідність розробки та впровадження нових комбінованих лікарських препаратів з широким спектром фармакологічної дії. У третьому розділі розглянуто перспективи створення багатокомпонентного крему для ефективної терапії ран та вимоги до засобу. Грунтовно наведена характеристика компонентів перспективного крему для місцевого лікування ран і опіків, а-ліпоєвої кислоти, олії чайного дерева, оливкової олії, сечовини, ПЕГ-400, що є принципово нова композиція з широким спектром фармакологічної активності.

Все це стало підставою для проведення фармакологічних досліджень нового перспективного крему з метою створення лікарського препарату для місцевого лікування гнійно-запальних захворювань шкіри.

Розділ 2. «Матеріали та методи дослідження»

У відповідності з поставленими завданнями були використані сучасні високоінформативні методи фармакологічного вивчення нового комбінованого крему з умовою назвою «Дермаліпоїн», технологія якого була розроблена на кафедрі товарознавства Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. І.І. Баранової. У розділі дисертанта детально розкриває дизайн дослідження, обґрутує вибір препаратів-порівняння, описує застосовані фізичні, фармакологічні, клінічні, біохімічні, гістоморфологічні, токсикологічні, фізіологічні, цитофотометричні, мікробіологічні, а також статистичні методи оцінки достовірності отриманих результатів. Дослідження проведено на достатньої кількості тварин, що дає можливість отримувати статистично значущі результати.

Розділ 3. Скринігове вивчення фармакологічної активності крему «Дермаліпоїн» з метою вибору оптимального складу та дослідження його токсичних властивостей

На етапі розробки складу комплексного лікарського засобу важливим є підбір складових, які б впливали на ключові ланки патогенезу захворювання, а саме пригнічувати запалення, стимулювати процеси регенерації, попереджати інфекційні ускладнення. Виходячи із завдань досліджень та вимогам до нових перспективних лікарських засобів дисертантом проведено скринінгове дослідження з визначення антимікробної активності різних комбінацій крему «Дермаліпоїн» з метою вибору оптимальної концентрації олії чайного дерева (3%), яка ефективніше ніж препарат порівняння «Тітріол» виявила найбільшу антимікробну активність. На наступному етапі скринінгового дослідження, за результатами вивчення репаративної активності крему дисертантом встановлено найвищу активність а-ліпоєвої кислоту в концентрації 2 %, сечовини – 10 % що підтверджено морфологічними змінами лінійної різаної рани шкіри у шурів. За результатами проведених досліджень для подальшого вивчення був обраний оптимальний склад крему (оливкової олії 27%, а-ліпоєвої кислоти 2 %, олії чайного дерева 3 %, сечовини 10 %, основа ПЕГ-400 до 100 %).

Вивчення гострої токсичності нового засобу, як правило, є необхідним дослідженням безпеки засобу, що вивчається. Отримані автором результати дозволяють віднести крем «Дермаліпоїн» до V класу токсичності (практично не токсична речовина) за класифікацією К.К. Сидорова, без

загальнотоксичного впливу на тварини та відсутності місцевоподразнювальної та алергізуючої дії.

Розділ 4. Вивчення протизапальних властивостей крему «Дермаліпоін»

Так як рановий процес завжди супроводжується запаленням, тому важливе значення для реалізації лікувальної дії препаратів набуває наявність протизапальних властивостей. Тому дисертантом проведено ряд досліджень, які направлені на вивчення протизапальних властивостей нового крему «Дермаліпоін» на різних моделях. В умовах асептичного запалення встановлено, що крем «Дермаліпоін» виявляє виразні антиальтеративні властивості перевищуючи препарат порівняння гель «Тітріол». На моделі термічного запалення досліджуваний препарат переважав за активністю препарати порівняння «Спасатель форте» (1,8 рази), та «Бепантен»(1,6 рази) зменшуючи набряк у 2,1 рази порівняно з контрольною патологією. На моделях гострого карагенінового та зимозанового набряку дисертантом отримані результати, які підтверджують, що крем «Дермаліпоін» виявляє антиексудативну дію зменшуючи набряк на 47,7 % та на 40,3 % відповідно, перевищуючи активність препаратів порівняння бальзаму «Спасатель форте» (30,5 %) і крем «Бепантен» (25 %), що обумовлено антагонізмом діючих компонентів крему по відношенню до медіаторів запалення (простагландинів і лейкотриєнів).

Гостра фаза запалення характеризується змінами з боку судинного русла та розвитком ексудативної реакції. Тому автором роботи вивчено наявність судинно - та мембраностабілізувальної активності, де було встановлено, що крем «Дермаліпоін» зменшував судинну проникність при введенні флогогенів (формалін, карагенін, гістамін), достовірно зменшував гемоліз еритроцитів у 2,6 рази перевищуючи препарат порівняння мазь тіотриазолін (1,7 рази). Що ймовірно пов'язано з антиоксидантними і мембраностабілізувальними властивостями інгредієнтів, які є складовими досліджуваного крему «Дермаліпоін».

Розділ 5. Вивчення репаративних властивостей крему «Дермаліпоін»

Проблема регенерації та нормалізації загоєння ран залишається однією з провідних у хірургічній практиці. У комплексі заходів, що застосовуються під час лікування ран, чільне місце має застосування високоефективних лікарських засобів для зовнішнього застосування. Проблема загоєння ран та боротьба з рановою інфекцією залишається у центрі уваги лікарів. незважаючи на наукові дослідження у цій галузі.

Тому дисертантом проведено ряд досліджень направлених на вивчення динаміки регенерації різаних та опікових ран у щурів під впливом застосування нового крему з оригінальною комбінацією діючих речовин

«Дермаліпоїн». Шейхалі Алі Марсель встановлено наявність репаративних властивостей у досліджуваного засобу, після застосування крему «Дермаліпоїн» відбувалося повне загоєння різаної рани, у 83,3 % тварин колишній рановий канал мав вигляд дуже вузької смуги, епідерміс потовщено, але повністю відновлено всі шари у т.ч. і роговий. У 16,7 % тварин рановий канал не проглядається, а на його місці утворився повністю епітелізований широкий волокнистий рубець. На моделі термічного пошкодження шкіри при застосуванні крему «Дермаліпоїн» загоєння відбувалося значно швидше, відторгнення струпу почалося з 8-ї доби та в середньому становить 14,2 днів, що на 31 % менше, ніж в групах тварин, де застосовувалися препарати порівняння бальзам «Спасатель форте», та гель «Тіотріол» (на 18 %). Репаративні процеси оцінювалися макро- і мікроскопічно. Планіметричними показниками автор роботи нам показує, що під впливом крему достовірно відбувалося зменшення площин опікової рани починаючи з 3-ої доби і по 13-у добу, повне загоєння відбулося на 15 добу експерименту, про що свідчило вірогідне збільшення білково-синтетичної функції епітеліоцитів багатошарового плоского епітелію в зоні епідермізації і клітин фібробластичного ряду в краях загоєння, на відміну у порівнянні з референт-препаратами, де спостерігалося нагноєння ран. На моделі трафаретних ран встановлено, що досліджуваний засіб проявляє ранозагоювальну дію (коєфіцієнт швидкості загоєння ран складав 15,0) та не поступався за виразністю ефекту препарату порівняння (V-12,75), що підтверджується результатами гематологічних показників.

Розділ 6. Вивчення антимікробної активності крему «Дермаліпоїн»

В даний час накопичено достатньо експериментальних даних, що дають підставу зробити висновок про нарastaюче поширення резистентних до антибіотиків мікроорганізмів, в результаті чого більшість застосовуваних антибіотиків не дають належного терапевтичного ефекту. Потрібен пошук нових засобів для лікування інфекційно-запальних процесів. У цьому плані інтерес представляють ефірні олії, які завдяки своїм антисептичним властивостям здатні виступати сполуками, що володіють необхідною модифікуючою активністю щодо персистентного потенціалу патогену.

Автором роботи при вивчені протимікробної активності крему «Дермаліпоїн» *in vitro* та *in vivo* встановлено виражену активність крему до *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, менш виражену активність до *Proteus mirabilis* та *Candida albicans*.

На моделі кандидозної інфекції *in vivo* дисертантом встановлено наявність вираженої ефективності крему «Дермаліпоїн», що характеризувалось

зменшенням інтенсивності запалення, підвищеннем швидкості загоєння та зниженням мікробного навантаження ран.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» автор надає науково ґрунтовний аналіз та узагальнення отриманих результатів досліджень у порівнянні з референс-препаратами. Логічно підбиває підсумок проведеної роботи, висловлюючи власну точку зору, завдяки чому формується практична значимість результатів роботи.

Висновки, сформульовані в дисертації, аргументовані і логічно випливають з результатів багаторівневого аналізу, значного об'єму результатів виконаних фармакологічних досліджень.

Список використаних джерел оформленний згідно з вимогами і відображає широке опрацювання дисертантом наукової літератури.

10. Відповідність дисертації обраній спеціальності та встановленим вимогам. Основні теоретичні, наукові та практичні положення дисертаційної роботи Шейхалі Алі Марсель відображені в анотації у повному обсязі.

Дисертаційна робота відповідає спеціальності 14.03.05 – фармакологія

Позитивно оцінюючи отримані здобувачем Шейхалі Алі Марсель результати дослідження з вивчення нового комбінованого крему з умовною назвою «Дермаліпоїн» слід зауважити, що до роботи Шейхалі Алі Марсель є окремі зауваження, які можуть мати дискусійний характер:

- в тексті дисертації зустрічаються друкарські опечатки;
- за якими клінічними симптомами Вами було встановлено ступень опіку, так як клінічні ознаки опіків III А та III Б ступенів не мають яскравої відмінної картини, що значно ускладнює раннє розпізнавання цих уражень, хоча диференціальна діагностика їх важлива для визначення методу лікування. Тому як опік III Б ступеня потребує хірургічного лікування;
- чим обґрутовано вибір строків спостереження при вивченні протизапальних властивостей крему «Дермаліпоїн»;
- до складу нового крему «Дермаліпоїн» входить а-ліпоєва кислота з антиоксидантними властивостями, чому тоді Вами не проведені дослідження вивчення впливу крему на стан антиоксидантної системи у вогнищі термічного ушкодження.

Варто відзначити, що зауваження не потребують корегування результатів дисертації. Вони лише дозволяють поглибити отримані результати, розширити їх наукову новизну та практичне значення.

11. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, в якій отримано нові науково обґрутовані результати, що свідчать про

перспективність застосування крему «Дермаліпоїн» на гідрофільній основі в лікуванні травматичних пошкоджень та гнійно-запальних захворювань шкіри у відповідності до стадії ранового процесу. Діючи речовини, які входять до складу нового крему володіють багатонаправленою дією: антибактеріальною, некролітичною, протизапальною, покращують репаративні процеси в рані.

У виконанні роботи витримано послідовність наукового пошуку з порівняльним аналізом автором отриманих даних.

Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

Висновок. Дисертаційна робота Шейхалі Алі Марсель за темою «Експериментальне обґрунтування застосування нового комбінованого крему «Дермаліпоїн» для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри» є завершеною науковою працею, що містить наукові положення, нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених здобувачем досліджень які підтверджують, що діючи речовини крему «Дермаліпоїн» демонструють значний потенціал для подальшої розробки лікарських засобів для місцевого застосування з вираженими протизапальними, антиоксидантними, репаративними, антимікробними властивостями, з високою біодоступністю і в комплексі забезпечують синергізм.

Підсумовуючи, слід відмітити, що а-ліпоєва кислота дійсно переживає «еру ренесансу», що підтверджує появу нових перспективних досліджень застосування а-ліпоєвої кислоти. Враховуючи, яку зацікавленість викликає вивчення а-ліпоєвої кислоти, можна очікувати нових підтверджень ефективності і безпеки застосування а-ліпоєвої кислоти та формування додаткових рекомендацій по її клінічному застосуванню.

Дисертаційна робота Шейхалі Алі Марсель «Експериментальне обґрунтування застосування нового комбінованого крему «Дермаліпоїн» для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМ України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.



Завідувачка кафедрою фармакології
та медичної рецептури Харківського
національного медичного університету МОЗ України
д.фарм.н., професор

Т.І. Єрмоленко