

**ВІДГУК  
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора фармацевтичних наук, професора кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Дроздової Анни Олександрівни на дисертаційну роботу Коноваленко Ілони Сергіївни «Розробка складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.014 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 280 від 03.03.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

**Актуальність теми.** Клімактеричний синдром – складний симптомокомплекс, що розвивається у жінок на фоні згасання функції репродуктивної системи, загальної вікової інволюції організму. Незважаючи на той факт, що менопауза на фоні вікових змін є фізіологічним станом, а зміни в жіночому організмі виникають поступово, у жінок перебіг менопаузи супроводжується розвитком клімактеричного синдрому, який впливає на низку органів та систем. Багато з порушень функціонування органів в значній мірі пояснюються зменшенням впливу гормонів на естрогенові рецептори, які локалізовані в органах–мішенях. Інтерес до лікування різноманітних ускладнень клімактеричного синдрому не втрачає своєї актуальності не тільки у зв'язку з поліпшенням якості життя жінок, які страждають від даної патології.

Зменшення синтезу естрогенів впливає на низку органів та систем, що вказує на необхідність системного фармакотерапевтичного підходу. Застосування засобів, альтернативних замісній гормональній терапії, є актуальним аспектом профілактики і лікування клімактеричного синдрому.

Можливість досягнення позитивного ефекту без ризику розвитку ускладнень привертає увагу до застосування рослинних фітоестрогенів.

Аналіз українського фармацевтичного ринку показав, що вітчизняні препарати для лікування клімактеричного синдрому згідно класифікаційній системі АТС належать до групи N05C M – Снодійні та седативні препарати. Це обумовлює необхідність розробки сучасних лікарських засобів багатоспрямованої дії для лікування проявів клімактеричного синдрому.

Тому дисертаційна робота Коноваленко І. С. присвячена розробці складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому у жінок є актуальною та своєчасною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ 0114U000945), тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні проблемної комісії «Фармація» Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протокол № 7 від 11.01.2017 р.).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Обґрунтовано вибір лікарської рослинної сировини для негормональної терапії клімактеричного синдрому з урахуванням етіопатогенетичних та симптоматичних чинників захворювання. Проведено фармакотехнологічні дослідження лікарської рослинної сировини, які впливають на ступінь вилучення основних біологічно активних речовин.

Обґрунтовано технологію одержання збору, сухого екстракту та рідкого спиртового екстракту (крапель) із досліджуваної лікарської рослинної сировини в умовах аптек та промислового виробництва. Розроблено проекти технологічних інструкцій, технологічних регламентів та методів контролю якості на збір та сухий екстракт «Флавоклім». За результатами отриманих фармакотехнологічних і фізико-хімічних характеристик з урахуванням сучасних фармакопейних вимог, розроблено

методики якісного та кількісного визначення суми флавоноїдів та гідроксикоричних кислот, складено специфікацію на збір, сухий екстракт та рідкий спиртовий екстракт, які включені до проєкту МКЯ.

На основі досліджень стабільності встановлено умови зберігання і терміни придатності запропонованих лікарських засобів. Вивчено біологічну дію розроблених лікарських засобів та доведено їх безпечність та виражену терапевтичну активність на рівні препаратів порівняння.

Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель № 138102 від 25.11.2019 р. «Фармацевтична композиція для застосування у клімактеричному періоді, що проявляє седативну, естрогенну, вегето–судинну дію та регулює ліпідний обмін», за результатами проведених досліджень подано заявку на отримання патенту на винахід № а 201903220 від 01.04.2019 р.

**Практичне значення отриманих результатів.** Полягає у розробці нових препаратів у формі збору та сухого екстракту «Флавоклім» та рідкого спиртового екстракту «Флавоклім–плюс». Технологію виробництва та методики контролю якості розроблених препаратів апробовано в умовах низки виробничих аптек та промислового виробництва на базі НВФК «Ейм» (м. Харків). Розроблено, затверджено ПК «Фармація» та видано МОЗ України інформаційний лист № 382–2018 «Склад та технологія виготовлення в умовах аптек збору для корекції клімактеричних розладів», який запроваджено в практику виробничих аптек.

Результати наукових досліджень впроваджені у науково–дослідну та навчальну роботу кафедр технології ліків та інженерних дисциплін Казахського Національного медичного університету імені С. Д. Асфендіярова; технології ліків і біофармації та фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; організації та економіки фармації і технології ліків Івано–Франківського національного медичного університету; технології ліків та заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.



**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні. Використані автором методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам, вони є об'єктивними та складають основу наукової інтерпретації результатів, що визначає вагому теоретичну значимість роботи. Висновки, наведені у дисертаційній роботі, цілком аргументовані і логічно витікають зі змісту роботи.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах.** За матеріалами дисертаційної роботи було опубліковано 32 наукові праці, а саме: 5 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 2 у міжнародних виданнях), 1 патент України на корисну модель, 1 заявка на патент України на винахід, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, 11 статей у інших виданнях, 14 тез доповідей. Опубліковані результати досліджень достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

**Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків.** Дисертаційна робота викладена на 278 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 25 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 162 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 45 таблицями, 28 рисунками. Список використаних джерел містить 318 найменування, з них 115 кирилицею та 203 латиницею.

У вступі дисертації містяться дані щодо актуальності, мети та завдань роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

Мета роботи сформульована чітко і є теоретично обґрунтованою. Завдання, які вирішуються для досягнення мети, є чітко поставленими та конкретними.

У **першому розділі** дисертації наведений огляд літератури, у якому встановлено актуальність розробки комбінованих рослинних засобів для застосування при терапії ускладнень, викликаних клімактеричними розладами. На підставі аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що застосовуються при клімактеричному синдромі підтверджено актуальність створення фітопрепаратів для лікування проявів клімактеричного синдрому багатоспрямованої дії. Обґрунтовано вибір лікарської рослинної сировини з урахуванням етіопатогенетичних та симптоматичних чинників захворювання.

У **другому розділі** обґрунтовано методологію досліджень із розробки лікарського рослинного збору, рідкого та сухого екстрактів для негормональної терапії клімактеричних розладів. Наведено опис досліджуваної лікарської рослинної сировини та допоміжних речовин, що були використанні в розробці лікарських засобів. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, які дозволили об'єктивно оцінити властивості лікарських засобів для внутрішнього застосування при терапії клімактеричного синдрому під час розробки їх складу і технології.

**Третій розділ** присвячений розробці технології збору та сухого екстракту «Флавоклім». Встановлена відповідність лікарської рослинної сировини, що входить до складу збору, вимогам монографій Державної Фармакопеї України на конкретний вид лікарської рослинної сировини. Визначено основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини, що входить до складу збору. На підставі фармакотехнологічних досліджень вивчено вплив параметрів екстрагування на склад отриманих водних витягів із розробленого збору. Розроблено технологію виготовлення збору та сухого екстракту в аптечних та промислових умовах. Розроблено методики кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на рутин та поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту у зборі та екстракті методом спектрофотометрії. Визначено показники якості та розроблено специфікацію до технологічної інструкції та проєкту методів контролю



якості на збір та сухий екстракт. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що розроблений збір та екстракт за показниками мікробіологічної чистоти відповідає вимогам Державної Фармакопеї України категорії А. Експериментально доведена стабільність розроблених лікарських засобів та визначено термін придатності.

У **четвертому розділі** досліджено основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини, що входить до складу фітокомпозиції. Результати використано у виборі екстрагента та метода екстрагування. За результатами кількісного визначення виходу екстрактивних речовин та спектрофотометричного визначення виходу флавоноїдів у перерахунку на рутин встановлено, що ефективним екстрагентом є 70 % етанол. За результатами аналізу динаміки вилучення екстрактивних речовин визначена ефективність використання методу перколяції з кратністю екстракції фітокомпозиції – 4. Розроблено технологію виготовлення екстракту в промислових умовах. Технологія екстракту апробована в промислових умовах. Визначено показники якості екстракту згідно вимог Державної Фармакопеї України та розроблено специфікацію до проекту методів контролю якості на розроблений рідкий спиртовий екстракт «Флавоклім–плюс». Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що екстракт за показниками мікробіологічної чистоти відповідає вимогам Державної Фармакопеї України категорії В. Експериментально доведена стабільність екстракту, визначено термін придатності та умови зберігання препарату.

У **п'ятому розділі** дисертації наведено результати дослідження фармакологічної активності збору «Флавоклім» та спиртового екстракту «Флавоклім–плюс». У результаті експериментального дослідження на моделі експериментальної оваріоектомії у щурів та вивчення динаміки зміни маси тіла, психоемоційних, метаболічних, гормональних порушень встановлено седативну та естрогену активність, вегето–судинну дію та регуляцію ліпідного обміну розроблених лікарських засобів та доведено їх переваги за фармакологічною ефективністю над препаратами порівняння.

Проведені дослідження з вивчення гострої токсичності розроблених лікарських засобів дозволили встановити відсутність токсичної дії препаратів при парентеральному та ентеральному шляхах введення.

**Апробація результатів дисертації.** Фаховий семінар з попередньої експертизи результатів дисертаційної роботи Коноваленко І. С. відбувся 16.10.2020 р. на кафедрі аптечної технології ліків під головуванням завідувачки кафедри, докторки фармацевтичних наук, професорки Вишневської Л. І. за участю рецензентів доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В. та докторки фармацевтичних наук, професорки Хохленкової Н. В. Також на фаховому семінарі з попередньої експертизи дисертації були присутні співробітники кафедр аптечної технології ліків, технології ліків, заводської технології ліків та хімії природних сполук і нутриціології Національного фармацевтичного університету. На всі поставлені питання дисертантом було надано ґрунтовні та логічні відповіді.

**Зауваження та пропозиції.** Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні. Але при рецензуванні роботи виникли деякі зауваження та запитання:

зауваження:

1. Доцільно проводити екстракцію збору "Флавоклім" не тільки у співвідношенні 1:10, а показати результати досліджень, наприклад, при співвідношенні 1:5, 1:20.

2. Вхідний контроль лікарської рослинної сировини, що входить до складу збору "Флавоклім" та спиртового екстракту "Флавоклім-плюс" , можливо було послідовно викласти в одному розділі (наприклад, у другому).

питання:

1. Для екстрагування біологічно активних речовин фітокомпозиції Ви обрали 40 % та 70 % етанол в якості екстрагенту. Чому Ви використовували таку концентрацію?

2. В роботі мають місце поодинокі синтаксичні та орфографічні помилки.

В цілому робота викладена грамотно і добре ілюстрована рисунками та таблицями. Виявлені зауваження і питання є несуттєвими і не зменшують теоретичної та практичної цінності дисертаційної роботи та мають рекомендаційний характер.

### Висновок

Розглянувши дисертацію Коноваленко Ілони Сергіївни «Розробка складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість, відповідає поставленій меті та задачам.

Дисертаційна робота Коноваленко Ілони Сергіївни «Розробка складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому» відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

### Офіційний опонент:

Професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації  
Національного університету охорони здоров'я України імені І.П.Дулики  
доктор фармацевтичних наук, професор

Підпис А. О. Дроздової засвідчую

Учений секретар

В. В. Горачук



А. О. Дроздова