

ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне
значення результатів дисертації**

Іванюк Олени Ігорівни

**«Розробка складу та технології гелю вагінального з ресвератролом
та кислотою гіалуроновою»**

**на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація»**

Актуальність теми дисертації. Клімактеричні розлади не є захворюваннями, але вони зумовлені порушенням ендокринної рівноваги в організмі, що призводить до виникнення таких неприємних симптомів, як приливи, роздратованість, сексуальна дисфункція, зниження фізичної активності, астенія, посилення стресової реакції, погіршення комунікативності, а також підвищується ризик розвитку остеопорозу та серцево-судинних захворювань.

Крім того, основним показником естрогенного дефіциту в організмі, що спостерігається у половини жінок віком 55–60 років, більш ніж у двох третин 60–70-річних і в 90% пацієток, старших за 70 років це – урогенітальні розлади. Змінюється нормальна вагінальна флора - лактобацил стає менше, замість них піхву колонізують мікроорганізми сімейства Enterobacteriaceae. Зменшується обсяг судинної мережі і трансудату, що є підставою для ішемічних процесів стінок піхви; зростає синтез запальних маркерів. Все це не тільки істотно знижує якість життя, але й стає пусковим механізмом для нових проблем зі здоров'ям, оскільки на цій основі часто рецидивують урогенітальні інфекції.

Як «золотий стандарт», що використовується у всьому світі для лікування симптомів, що формуються у клімактерії є замісна гормональна терапія. Однак дана терапія, має свої протипоказання, крім того, навіть за відсутності протипоказань жінки часто відмовляються від використання

гормонів. Тому на сьогодні часто надають перевагу альтернативним способам підтримки здоров'я у перименопаузі – застосуванню препаратів з фітоестрогенами (рослинними речовинами, структурно і функціонально близькими до естрогенів), яких, на жаль, на фармацевтичному ринку існує обмежена кількість.

Усі ці дані свідчать про актуальність даної проблеми та необхідність пошуку ефективних та безпечних методів корекції та захисту здоров'я, збереження працездатності і достойної якості життя жінок у пери- та постменопаузальному періодах.

Новизна дослідження та одержаних результатів. На підставі сучасних методів дослідження розроблено склад та технологію вагінального гелю з ресвератролом та кислотою гіалуроновою для лікування та профілактики генітоуринарного синдрому у жінок.

На основі фізико-хімічних досліджень обґрунтовано спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів (ресвератролу та кислоти гіалуронової) до складу вагінального гелю. Обрано оптимальний мукоадгезивний агент на основі текстурного аналізу досліджуваного препарату.

Вивчені фізико-хімічні, біофармацевтичні та реологічні властивості та стабільність у процесі зберігання розробленого гелю. Обґрунтовано технологію отримання гелевої лікарської форми у промислових умовах та визначено критичні параметри і умови технологічного процесу.

Запропоновані методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ. Визначені умови та термін зберігання гелю під умовною назвою «Вагітрол».

В експерименті на лабораторних тваринах вивчена специфічна дія та нешкідливість запропонованого вагінального гелю.

За одержаними результатами отримано патент України на корисну модель (№ u 201905153 від 26.12.2019, Бюл. № 24).

Теоретичне значення отриманих результатів. Проведено комплекс досліджень з розробки комбінованого вагінального гелю під умовною назвою

«Вагітрол» для профілактики та лікування гіпоестрогенових станів у жінок. Досліджено вплив допоміжних речовин, що мають біoadгезивні властивості, на біофармацевтичні показники вагінального гелю. Опрацьовані методики його стандартизації. Наведені у дисертаційній роботі теоретичні підходи можуть бути використані у подальших дослідженнях науковців при розробці складу та технології вагінальних лікарських препаратів.

Практичне значення отриманих результатів. Створено і запропоновано для застосування у гінекологічній практиці вагінальний гель з ресвератролом та кислотою гіалуроновою під умовною назвою «Вагітрол» для профілактики та лікування гіпоестрогенових станів у жінок.

Розроблено проекти МКЯ та технологічного промислового регламенту на виробництво гелю. Технологію виготовлення гелю апробовано в умовах виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків).

Окремі фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

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

Розроблені автором і викладені у дисертації наукові положення, висновки та рекомендації мають високий рівень обґрунтованості. Дисертантом опрацьовано значну кількість літературних джерел як вітчизняних, так і зарубіжних вчених.

У процесі дослідження застосовано загальнонаукові та технологічні підходи щодо розробки м'яких лікарських засобів, використання яких дозволило дисертанту всебічно науково обґрунтувати склад та технологію вагінального гелю.

Представлена дисертаційна робота відрізняється логічним, послідовним і системним викладом матеріалу на основі повного наукового обґрунтування. Чітко просліджується логічна завершеність роботи. Одержані у процесі наукового дослідження результати є достовірними, оскільки отримані на підставі всебічного та об'єктивного аналізу досліджуваних

модельних зразків, здійснених за допомогою сучасних фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Крім того, обґрунтованість і достовірність отриманих результатів дослідження, наукових положень та рекомендацій дисертанта підтверджено їхньою апробацією на міжнародних і всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Отже, вищевикладене дозволяє зробити висновок про всебічну обґрунтованість і достовірність, представлених у дисертаційній роботі наукових положень, висновків і рекомендацій та про високий науковий рівень розглянутої дисертації.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Отримані наукові результати дисертаційної роботи у достатньому обсязі висвітлено у 20 наукових працях, а саме: 8 статей у наукових фахових виданнях (2 – у закордонних виданнях, з них 1 індексується наукометричною базою даних SCOPUS), 1 патент на корисну модель, 1 інформаційний лист, 10 робіт у матеріалах наукових конференцій.

Список опублікованих автором праць за темою дисертації:

1. Yarnykh T. G., Ivaniuk O. I., Kovalevska I. V., Kukhtenko H. P., Kutsenko S. A. Rheology-based substantiation of a gel-former choice for vaginal gel. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018. Vol. 10, № 11. P. 2825-2828. (*Scopus*)
2. Ivaniuk O. I., Yarnykh T. G., Kovalevska I. V. Determination of the bioadhesion indicators of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. Vol. 2. P. 33-39.
3. Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Стрига О. А., Яковлева Н. Ю., Рубан О. І. Аспекти фармакодинаміки та клінічної фармакології гіалуронової кислоти. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 1 (135). С. 33-42.
4. Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Стрига О. А., Рубан О. І. Фармакологічне обґрунтування розробки нових лікарських препаратів на

основі ресвератролу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4 (1). С. 21-30.

5. Yarnykh T. G., Ivaniuk O. I. Study of the hyaluronic acid solubility for development of the vaginal gel composition. *Укр. біофармац. журн.* 2017. № 6 (53). P. 19-23.

6. Ivaniuk O. I., Yarnykh T. G., Hrudko V. O., Kovalevska I. V. Determination of vaginal gel composition on the basis of biopharmaceutical and rheological researches. *Annals of Mechnikov Institute*. 2018. № 4. P. 43-47

7. Ivaniuk O. I., Strilets O. P., Yarnykh T. G. Choice of the preservative in the composition of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid for treatment of urogenital symptoms in the climax period. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 3. P. 70-74.

8. Іванюк О. І., Ярних Т. Г., Євтушенко О. М. Огляд ринку препаратів для профілактики та лікування уrogenітальних симптомів у пре- та постменопаузальному періоді. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. –Т.5, № 4.С. 66-78.

9. Іванюк О. І., Ярних Т. Г., Стрига О. А., Зайченко Г. В., Ковалевська І. В. Фармацевтична композиція для корекції гіпоестрогенових станів у жінок у формі гелю вагінального : пат. 139105 Україна. № и 201905153 ; заявл. 15.05.2019 ; опубл. 26.12.2019, Бюл. № 24. 4 с.

10. Рубан Е. И. Ярных Т. Г. Гиалуроновая кислота и её роль в организме человека. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы IV Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 9-10 дек. 2016 г. Шымкент, 2016. С. 28-29.

11. Рубан О. І., Ярних Т. Г. Вивчення розчинності кислоти гіалуронової з метою визначення шляху її введення до складу гелю вагінального. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. Вип. 2. : Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних

лікарських засобів : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., 3–4 берез. 2017 р. С. 172-174.

12. Ruban O. I., Yarnykh T. G. Study of the rheological properties of the vaginal gel with hyaluronic acid. *Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*, April 20, 2017. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2017. Vol. 1. P. 282.

13. Іванюк О. І., Ярних Т. Г. Вивчення розчинності ресвератролу для вибору технології введення до складу гелю вагінального. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С 94.

14. Ivaniuk O. I., Yarnykh T. G. The research of extrication resveratrol by an equilibrium dialysis in the composition of the vaginal gel. *Topical issues of new drugs development : abstracts of XXV international scientific and practical conference of young scientists and student*, April 18-20, 2018. Kharkiv : NUPh, 2018. P. 139-140.

15. Іванюк О. І., Ярних Т. Г. Обґрунтування вмісту пропіленгліколю у складі гелю вагінального. *Proceedings of the 3rd International scientific congress of scientists of Europe*. Premier Publishing s.r.o. Vienna, 2019. P. 1067-1069.

16. Ivaniuk O. I., Yarnykh T. G. The choice of mucoadhesive in the composition of vaginal gel. *Topical issues of new medicines development : Abstracts of XXVI International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*, Kharkiv, April 10-12, 2019. Kharkiv : NUPh, 2019. P. 113.

17. Іванюк О. І., Ярних Т. Г., Стрілець О. П. Вивчення антимікробної активності консервантів у складі гелю вагінального. *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної*

направленості дії» (м. Харків, 14-15 листопада 2019 р.). Х.:Вид-во НФаУ. 2019. С. 97-98.

18. Стрига О. А., Зайченко Г. В., Іванюк О. І. Оцінка фармакологічної дії нових вагінальних гелів з ресвератролом та гіалуроновою кислотою за впливом на масу тіла оваріоектомованих щурів. *Planta+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. Ніни Павлівни Масютіної, (до 95-річчя від дня народж.), м. Київ, 20-21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА А.В., 2020. С. 231-232.

19. Іванюк О. І., Ханін В. А., Ярних Т. Г. Визначення кількісного вмісту ресвератролу в гелі методом ВЕРХ. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів* : матеріали Міжнар. наук.-практ. дистанційної конф. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 80-81.

20. Ярних Т. Г., Іванюк О. І. Розробка технології вагінального гелю з ресвератролом та кислотою гіалуроновою : інформ. лист № 255-2019. Київ, 2019. 4 с. (Протокол ПК «Фармація» № 106 від 26.03.2019 р.).

Апробація результатів дисертації. Фаховий семінар з попередньої експертизи результатів дисертаційної роботи Іванюк О.І. відбувся 23.11.2020 р. на кафедрі технології ліків під головуванням доктора фармацевтичних наук, професора Рухмакової О. А. за участю рецензентів: завідувачки кафедри аптечної технології ліків, доктора фармацевтичних наук, професора Вишневської Л.І. та завідувачки кафедри товарознавства, доктора фармацевтичних наук, професора Баранової І. І. Також на фаховому семінарі з попередньої експертизи дисертації були присутні співробітники кафедр технології ліків, аптечної технології ліків, біотехнології, заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету. На всі поставлені питання дисертантом було надано ґрунтовні відповіді.

Ключові науково-методичні принципи та результати дисертаційної роботи були представлені на таких конференціях: IV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Перспективи розвитку біології, медицини і фармації» (Шимкент, 2016 р.); I міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2017 р.); XXIV International scientific and practical conference of young scientists and student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2017 р.); XXV International scientific and practical conference of young scientists and student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2018 р.); III International scientific congress of scientists of Europe «Premier Publishing s.r.o» (Відень, 2019); XXVI International scientific and practical conference of young scientists and student «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2019 р.); Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2019 р.); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті доктора хімічних наук, професора Ніни Павлівни Масютіної (до 95-річчя від дня народження) «Planta+. Досягнення та перспективи» (Київ, 2020 р.); Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів» (Харків, 2020 р.)

Зауваження щодо змісту дисертації.

Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, але є такі побажання та запитання:

1. У розділі 3 п.3.6. доцільно було б надати більш розширену інформацію щодо досліджуваних консервантів (їх хімічний склад, особливості застосування, рекомендований вміст).
2. З тексту дисертації не зовсім зрозуміло, для чого були проведені такі широкі дослідження розчинності кислоти гіалуронової. У другому

розділі автором було зазначено, що речовина розчинна у воді. Чи варто було досліджувати її розчинність у ГНР?

3. У роботі треба було б надати інформацію щодо джерела отримання кислоти гіалуронової, що використовувалась у фармацевтичній розробці. Та навести пояснення доцільності використання саме низькомолекулярної кислоти.
4. Чи досліджували ефективність застосування аплікатору для нанесення гелю? Чим був обґрунтований вміст препарату 5 мл в одному пакованні?
5. Чи буде впливати порядок введення АФІ на технологію отримання гелю?

У тексті дисертації зустрічається окремі орфографічні, стилістичні та друкарські помилки. Вони не впливають на зміст і цінність результатів дослідження.

Загальне враження від дисертації позитивне, а вказані недоліки не зменшують наукового теоретичного та практичного значення даної дисертаційної роботи, мають рекомендаційне спрямування і не знижують наукову цінність дисертації.

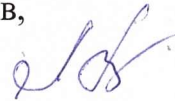
Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Розглянувши дисертацію Іванюк Олени Ігорівни за темою «Розробка складу та технології гелю вагінального з ресвератролом та кислотою гіалуроновою» (науковий керівник – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри Ярних Т.Г.) та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові результати, визначивши особистий внесок дисертанта та співавторів, а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару), вважаємо, що робота є актуальною та виконана на високому науковому рівні з науковою новизною, а також практичною значимістю одержаних результатів. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Дисертація Іванюк Олени Ігорівни за темою «Розробка складу та технології гелю вагінального з ресвератролом та кислотою гіалуроновою» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.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 та може бути рекомендована до офіційного захисту у спеціалізованій вченій раді.

Рецензенти:

Завідувачка кафедри аптечної технології ліків,
доктор фармацевтичних наук, професор



Вишневська Л.І.

Завідувачка кафедри товарознавства,
доктор фармацевтичних наук, професор



Баранова І.І.

Підписи проф. Вишневської Л.І. та проф. Баранової І.І. засвідчую:

Провідний фахівець
з питань кадрової роботи НФаУ



Богатир Т.М.

25.11.2020 р.