

РЕЦЕНЗІЯ

на матеріали дисертаційної роботи

Підгайної Валентини Віталіївни

«Експериментальне обґрунтування використання крему на основі кори верби білої та цинку для профілактики та лікування алергодерматозів», яку подано до спеціалізованої Вченої ради ДФ 64.605.076 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена наказом МОН України від 22 грудня 2023 р. № 116-Адм. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Поширення алергодерматозів за останні роки сягнуло великих масштабів та їх тяжкий перебіг часто призводить до тривалої непрацездатності пацієнтів та погіршення якості їх життя, що визначає важливу медичну значимість проблеми їх профілактики та лікування.

До алергодерматозів відносять атопічний дерматит, токсикодермії, алергічний контактний дерматит (АКД) та ін. За даними лікарів-дерматологів у 20 % випадків це звернення через АКД, який найчастіше проявляється у вигляді почервоніння, свербіжжю, набряку, появи пухирців, лущення шкіри. Також АКД стає все більш частою причиною екзематозних висипань у дітей.

Глюкокортикостероїди (ГКС) є препаратами вибору для лікування алергодерматозів, оскільки впливають на різні ланки патогенезу захворювання. Однак, не дивлячись на їх високу ефективність, використання препаратів з ГКС значно обмежено розвитком побічних реакцій: атрофії кори наднирників, стероїдного діабету, стероїдної виразки ШКТ, знижують опірність організму до інфекції; у людей похилого віку – остеопорозу, катаракти; у дітей – уповільнюють ріст і формування тканин, зменшують

міцність кісток; при місцевому застосуванні ГКС – атрофії, затримки епітелізації та порушення бар'єрних властивостей шкіри. Тому, пошук та розробка ефективних та безпечних препаратів для лікування алергодерматозів є актуальним.

Натуральні лікарські препарати (рослинні препарати, мікроелементи та ін.) на сьогодні є препаратами вибору для лікування алергодерматозів, особливо у дітей. Фітотерапія дозволяє здійснювати більш безпечну профілактику цих захворювань, забезпечує більш стійкий лікувальний ефект та зменшує побічні реакції синтетичних протиалергійних препаратів. У народній медицині дуже давно застосовується відвар кори верби білої, як жарознижувальний та протизапальний засіб. Ця рослина містить багато БАР (саліцилати, дубильні речовини, катехіни, фенологікозиди, антоціани, лейкоантоціани, лігнін, вуглеводи та ін.) та за рахунок цього має протизапальні, протиалергічні, мембраностабілізуючі, анальгетичні, жарознижувальні, антиоксидантні та ін. властивості. Тому, кора верби білої є перспективною рослиною для лікування алергодерматозів. Також, у комплексному лікуванні алергодерматозів нині призначають мікроелементи. Цинк входить до складу багатьох ферментів, захищає клітини від токсичних продуктів окислення, бере участь в синтезі колагену, білків, ДНК, РНК, гормонів. Цей мікроелемент необхідний для нормальної роботи імунної системи, епітелізації шкіри та ін. Препарати на основі цинку (цинково-саліцилова паста, Судокрем) застосовують для лікування дерматозів.

Отже, враховуючі потребу в нових натуральних препаратах науковцями НФаУ був запропонований крем під умовною назвою «Пірисалікс», що містить густий екстракт кора верби білої та цинк піритіонат для профілактики та лікування алергодерматозів. Дисертація Підгайної Валентини Віталіївни саме присвячена експериментальному дослідженню раціональності застосування розробленого крему при алергодерматозах, що є своєчасним та актуальним.

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

Дисертаційна робота Підгайної В.В. виконана за планом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956).

Наукова новизна одержаних результатів. Новизна запланованих досліджень полягає в тому, що у роботі вперше експериментально доведено, що новий комбінований крем на основі кори верби білої та цинку піритіонат – «Пірисалікс» має протизапальні, антиалергійні, антимікробні імунотропні, ранозагоювальні властивості. За мікробіологічною активністю «Пірисалікс» виявив виражений антимікробний вплив на *Bacillus subtilis* та *Staphylococcus aureus*. На моделі фотодинамічного УФ-індукованого ураження шкіри у щурів комбінований крем «Пірисалікс» виявив виразну протизапальну активність та достовірно перевищував препарат-порівняння крем «Псорікап».

Дисертантом доведено, що на різних моделях дерматитів (ДНХБ та трепентенової олії) досліджуваний крем «Пірисалікс» виявив протиалергічну активність, сприяв зменшенню гіперемії, набряку, покращенню гематологічних показників. Лікувальну дію нового крему підтверджено гістологічними дослідженнями. На моделі трепентенового дерматиту крем «Пірисалікс» виявив виразні імунопротекторні властивості (нормалізував клітинний імунітет (Фі, .Фч, ІЗФ) мав позитивний вплив на гуморальний імунітет нормалізуючи IgE та за цими показниками був на рівні дії мазі «Фладекс» та перевищував дію крему «Псорікап».

За проведеними токсикологічними дослідженнями дисертантом встановлено, що крем «Пірисалікс» відноситься до IV класу токсичності – малотоксичні речовини, не має місцево-подразнюючої, сенсibilізуючої і шкірно-резорбтивної дії.

Практична значущість одержаних результатів. Дисертаційна робота Підгайної В.В. є теоретичним та експериментальним обґрунтуванням для створення нових комбінованих препаратів місцевої дії для лікування

алергодерматозів з виразними протиалергічними та протизапальними властивостями.

Результати дисертаційної роботи Підгайної В.В. впроваджено в промислове виробництво ПАТ Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка», у науково-педагогічний процес 9-х кафедр фармацевтичного профілю різних ЗВО України.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах, а також їх апробації. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 21 роботі, з яких 4 статті у фахових виданнях України та 17 тез доповідей. Дисертаційна робота апробована на закордонних та вітчизняних науково-практичних конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи. Представлена дисертаційна робота структурована за класичним принципом та відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Робота викладена на 185 сторінках друкованого тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, огляду матеріалів та методів дослідження, 3 розділів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 149 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 20 таблицями, 16 рисунками. Список використаних джерел містить 182 найменування, з яких 84 кирилицею та 98 латиницею. Отже, структура та обсяг роботи відповідають вимогам МОН України.

У вступі наведено актуальність наукового напрямку, мета і завдання, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів та описано особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи, перераховано

наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені кількість публікацій за матеріалами дисертації, її обсяг та структура.

В огляді літератури в першому підрозділі дисертантка висвітлює сучасні уявлення про етіологію та патогенез алергодерматозів. У другому підрозділі автор наводить принципи сучасної місцевої фармакотерапії алергодерматозів згідно протоколів лікування. У третьому підрозділі проведений аналіз лікарських рослин та природних компонентів, що застосовують при алергічних дерматитах. Описані основні БАР кори верби білої та їх фармакологічні властивості, а також наведена роль незамінного мікроелементу для організму людини – цинку. Наведені дані обґрунтовують перспективність подальших наукових пошуків щодо створення комбінованих препаратів на основі рослин та мікроелементів для профілактики та лікування алергодерматозів.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» містить характеристику дослідного об'єкту, перелік методичних підходів при виконанні дисертаційної роботи, кількість тварин і всі маніпуляції, що були проведені згідно з положенням про використання тварин у біомедичних дослідках, що узгоджуються з «Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей». Автором використані наступні методи дослідження: фармакологічні, мікробіологічні, токсикологічні, біохімічні, імунологічні, гістологічні та статистичні, що є адекватними поставленим завданням.

У третьому розділі дисертації автор проводить фармакологічні дослідження комбінованого крему «Пірисалікс» та його складових. Протизапальну дію досліджено на різних моделях запалення (зимозанового, карагенінового, УФ-еритеми). Дисертанткою встановлено, що розроблений крем найбільш активно впливає на простагландинову фазу запалення та за протизапальною дією перевищував препарат порівняння «Псорікап». Антимікробну дію нового крему досліджено за умов *in vitro* на класичних збудниках дерматологічної інфекції. Найбільш виражену антибактеріальну

дію крем «Пірисалікс» виявив до Γ^+ -мікрофлори (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*). Ранозагоювальну дію нового крему вивчено на моделі трафаретних ран у щурів. Встановлено, що крем «Пірисалікс» сприяє скороченню термінів загоєння трафаретних ран на 3 доби у порівнянні з кремом «Псорікарп».

У четвертому розділі дисертаційної роботи проведено дослідження протизапальної та антиалергійної активностей крему «Пірисалікс» на моделях алергійного контактного дерматиту, викликаним ДНХБ та неалергійного контактного дерматиту, викликаним терпентинною олією. За цими активностями крем «Пірисалікс» перевищує препарати порівняння – мазь «Фладекс» та крем «Псорікарп». Досліджуваний крем не має супресорного впливу на природні фагоцитарно-захисно-детоксикаційні процеси і сприяє завершеності імунологічних реакцій. Гістологічними дослідженнями підтверджено, що застосування крему «Пірисалікс» сприяло зниженню інтенсивності розвитку АКД у тварин, перешкоджало проявам змін у епідермісі, запобігало зниженню запальної реакції у дермі.

У п'ятому розділі дисертації представлено результати токсикологічних досліджень крему «Пірисалікс»: гострої токсичності, місцевоподразнюючої, сенсibiliзуючої, шкірно-резорбтивної дії. Дисертантом встановлено, що досліджуваний крем відноситься до IV класу токсичності – малотоксичні речовини ($LD_{50} > 2810$ мг/кг) – і не проявляє місцево-подразнюючої, сенсibiliзуючої і токсичної шкірно-резорбтивної дії.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» дисертант аналізує отримані експериментальні дані, підтверджує їх посиленнями на сучасні дослідження у цьому напрямку. Окремо, автор приділила увагу імуотропним властивостям крему «Пірисалікс» та його вплив на клітинний та гуморальний імунітет. В узагальненні отриманих результатів дисертантка дала раціональні рекомендації щодо перспективності подальшого застосування нової фармацевтичної композиції, до складу якої входить

екстракт кори верби білої і цинку піритіонат, для профілактиці та лікування дерматозів.

Автором сформульовано 8 висновків, що науково обґрунтовані, відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел наданий на 36 сторінках за рекомендованим стандартом. Рукопис завершується додатками, що містять список опублікованих праць за результатами дисертації, апробацію дисертації, 9 актів впровадження та свідоцтво на авторській твір.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано та узагальнено доступні дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми. Спільно з науковим керівником сформульовано мету та завдання дослідження. Дисертанткою виконано експериментальні дослідження дисертаційної роботи, проведено аналіз та статистичну обробку одержаних результатів, написано усі розділи дисертації та сформульовані висновки до них. Обговорення результатів досліджень проведено з науковим керівником. Мікробіологічні дослідження проведено на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології в лабораторії мікробіологічних і імунологічних досліджень за консультативної підтримки проф. Філімонової Н.І. Гістологічні дослідження проведено за консультативної підтримки та під керівництвом старшого наукового співробітника навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету Лар'яновської Ю.Б.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження та пропозиції. У цілому позитивно оцінюючі дисертаційну роботу Підгайної В.В., відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, необхідність висловити деякі зауваження та запитання:

Зауваження:

1. У тексті дисертації зустрічаються орфографічні, синтаксичні та друкарські помилки (с. 4, 6, 18, 28, 29, 32, 34, 37, 41, 53, 54, 72, 90, 103 та ін.). Наприклад, у переліку умовних скорочень невдало перенесено ІЛШОЕ (стр. 21). Орфографічні помилки -

- «простогландини», «діючими речовинами екстрактом», «виразнона» та ін. Подекуди відсутнє посилання на літературу (с. 35, 39, 42 та ін.). Великі пробіли на сторінках (стр. 59, 73, 89, 83, 86, 97 та ін.). Таблиця 4.1.4 виходить за поля (стр. 104). Назва розділу 5 не коректно розташована (стр. 127).
2. Зустрічаються невдалі вислови, наприклад, «гістологічний стан шкіри», «спектр фармакодинамічної дії» (стр. 6) та ін.
 3. При наведенні актів впровадження (стр. 29) пропущені протоколи для 2-х кафедр: кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів Українського державного хіміко-технологічного університету та кафедри військової фармації Української військово-медичної академії; в навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Невірно вказана дата акту впровадження від ПАТ Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка» - у роботі написано від 27 лютого 2023 року, а у додатках в оригіналі від 7 лютого 2023 року.
 4. У підрозділі «Структура та обсяг дисертації» невірно вказана кількість джерел (182, а не 183; 98 – латиною, а не 99), а також обсяг основного тексту дисертації (149 сторінок, а не 161).
 5. Невдале розташування пунктів у роботі 1.2 (стр. 41), 3.1.3 (стр. 77), 5.4 (стр. 129).
 6. У розділі 2, стр. 58 є речення «Крем «Пірисалік» та референс препарати наносили в дозі, відповідно до методичних рекомендацій» в якому відсутнє літературне посилання.
 7. При описанні карагенінового та зимозанового набряків Ви пишете, що «креми наносили в дозі 25 мг/см²» (стр. 61) але на даних моделях була група тварин, яких лікували цинковою маззю. Отже, треба було вказати ще дозу для мазі, яку наносили на лапи тваринам.
 8. У таблицях одна таж сама група по різному названа, наприклад, у таблицях 3.1.3, 3.1.4, 3.3.1 (стр. 81, 82, 88) група має назву Цинк, мазь «Цинк», цинкова мазь (у примітках). Для кращого сприйняття результатів бажано називати групу однаково на всіх етапах дослідження. Також примітки під таблицями оформлені по різному.
 9. На стр. 78 є скорочення УФВ – у переліку скорочень цієї абрєвіатури не має.
 10. У висновках до розділу 3 (стр. 90) написано «Протизапальна активність досліджуваного крему була вище, ніж у кремі «Псорікап» на 5,9 % ($p < 0,05$), різниця була не достовірною, але комбінований крем діяв більш виразно на максимумі запалення.» Не зрозуміло щодо достовірності отриманих

результатів. Є позначка достовірності ($p < 0,05$) але далі йде пояснення - різниця була не достовірною.

11. Рис. 4.5, 4.12, 4.13 оформлені не за вимогами.

Перелічені зауваження не знижують наукової і практичної цінності представленої дисертації

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на такі запитання:

1. Ваші дослідження крему «Пірисалікс» починаються відразу з етапу фармакологічного дослідження. Чи проводили Ви попередні скринінгові дослідження для цього крему? Як обирали концентрацію для кожної діючої речовини крему та підібрали основу крему?
2. Обґрунтуйте, будь ласка, наскільки важлива антимікробна дія для місцевих препаратів при профілактиці та лікуванні алергодерматозів. Чому антимікробну активність вивчали тільки за умов *in vitro*? Чому не вивчали антимікробну дію основи крему, наприклад, основа містить метилпарабен, який має антибактеріальні властивості? За Вашими результатами мікробіологічних досліджень встановлений синергізм між складовими крему «Пірисалікс» щодо збудника *B. Subtilis*, схарактеризуйте даний вид синергізму.
3. Ви ранозагоювальну дію крему «Пірисалікс» вивчали на моделі трафаретних ран, за показником швидкості рубцювання ран. Чому Ви обрали саме цю модель? Чому, не обрали препарат порівняння за ранозагоювальною активністю крем «Декспантенол»? Рубці на шкірі, особливо на відкритих ділянках шкіри (обличчя, шия, руки та ін..), викликають психоемоційний дискомфорт у хворих, особливо у жінок. Охарактеризуйте, якого типу утворюються рубці при лікуванні кремом «Пірисалікс».

Висновок. Дисертаційна робота *Підгайної Валентини Віталіївни* є завершеною науково-дослідною роботою. У роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне розв'язання наукової задачі, що полягає в дослідженні протизапальної, антиалергічної, імунотропної, ранозагоювальної дії нової фармацевтичної композиції, до складу якої входить екстракт кори верби білої і цинку піритіонат, як ефективного та безпечного протизапального та протиалергічного засобу для застосування у комплексній терапії алергодерматозів.

За актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, практичною значущістю, новизною, рівнем впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота *Підгайної Валентини Віталіївни* «Експериментальне обґрунтування використання крему на основі кори верби білої та цинку для профілактики та лікування алергодерматозів», відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44. від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертантка заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент,

Професор ЗВО кафедри фармакології та фармакотерапії

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор

Ярослава БУТКО

Підпис професора Бутко Я.О. засвідчую:

Провідний фахівець ВК *Дверницька*

