

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора Фіри Людмили Степанівни на дисертаційну роботу Підгайної Валентини Віталіївни на тему «Експериментальне обґрунтування використання крему на основі кори верби білої та цинку для профілактики та лікування алергодерматозів», поданої до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.076 у Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом НФаУ № № 116-Адм. від 22 грудня 2023 р., для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 « Фармація, промислова фармація»

– **Актуальність.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та повідомленнями клініцистів, алергічні захворювання займають одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності за стійкої тенденції до їх щорічного зростання, зокрема алергічну патологію шкіри щороку діагностують майже в 1 млн. населення. Частка алергодерматозів у структурі дерматологічної захворюваності у різних регіонах України складає від 20 до 43%.

За даними клінічних спостережень, алергічні дерматози в останні роки характеризуються поширеним ураженням шкіри, тенденцією до хронізації патологічного процесу, частими тривалими рецидивами з формуванням резистентності до традиційних методів їх лікування, що є причиною тривалої непрацездатності пацієнтів, зниження якості їх життя та соціальної активності, через що алергодерматози на даний час є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем, що обґрунтовує актуальність наукових досліджень з вивчення їх патогенетичних чинників та удосконалення методів їх комплексного лікування.

Лікарські препарати рослинного походження займають провідне місце у комплексній терапії багатьох захворювань. Асортимент даного сегменту препаратів постійно розширюється завдяки тому, що рослинні лікарські засоби поєднують у собі широкий спектр терапевтичної дії.

Останнім часом досить часто в медичній практиці використовують мазі на основі екстрактів лікарських рослин, які проявляють антимікробні,

протизапальні і ранозагоювальні властивості для лікування алергічних, запальних і травматичних пошкоджень.

Перспективним джерелом отримання лікарської сировини є представники сімейства вербових (*Salicaceae*), а саме кора верби білої, яку дисертантка обрала об'єктом для своїх досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), в якій дисертант є співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертанткою вперше проведено дослідження фармакологічних властивостей нового комбінованого крему на основі кори верби білої та цинку піритіонату – «Пірисалікс». Встановлено протизапальну, антимікробну, імунотропну, ранозагоювальну його активності, що робить доцільним створення на основі даного крему нового антиалергенного засобу. За мікробіологічною активністю «Пірисалікс» виявив виражений антимікробний вплив на *Bacillus subtilis* та *Staphylococcus aureus*. Комбінований крем «Пірисалікс» на основі кори верби білої та цинку піритіонату виявив виразну протизапальну активність та перевищував за цим показником препарат порівняння «Псорікап».

Авторкою вперше доведено виражену протиалергічну активність крему «Пірисалікс» на моделях ДНХБ та трепентенової олії, що проявилось зменшенням гіперемії, набряку, покращенню гематологічних показників. На моделі дерматиту, «Пірисалікс» виявив виразні імунопротекторні властивості (нормалізував клітинний імунітет (Фі, Фч, ІЗФ), мав позитивний вплив на гуморальний імунітет, нормалізував рівень IgE і за цими показниками не поступався препарату порівняння мазі «Фладекс» та перевищував крем «Псорікап».

Отримані результати роблять перспективними та доцільними подальші дослідження крему «Пірисалікс» з метою створення вітчизняного

протизапального, ранозагоювального та імунотропного засобу для профілактики і лікування дерматозів.

Практичне значення одержаних результатів. Підгайною В.В. експериментально обгрунтовано доцільність застосування крему на основі екстракту кори верби білої та цинку піритіонату як місцевого засобу із протиалергічною та протизапальною активністю. Це дозволить розширити асортимент засобів для лікування алергодерматозів та сприятиме оптимізації їх комплексної фармакотерапії.

Результати дослідження дисертаційної роботи впроваджені в промислове виробництво на ПАТ Хіміко – фармацевтичний завод «Червона зірка» (акт впровадження від 27 лютого 2023 року); в науково-навчальний процес ряду профільних кафедр ВНЗ України. Видано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 119439.

Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, їх достовірність. Ступінь обгрунтованості та достовірності наукових положень та висновків не викликають сумніву. Дослідження проведені на достатній кількості експериментального матеріалу з використанням сучасних методів аналізу та відповідають меті та поставленим завданням.

Загальні висновки до дисертаційної роботи викладені чітко, стисло та відображають результати проведеної роботи, їх достовірність не викликає сумнівів.

Матеріал, наведений у дисертаційній роботі, є перспективним для впровадження у практичну фармацію.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опублікована 21 наукова праця, з них 4 публікації у фахових виданнях України та 17 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Обсяг і структура дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Підгайної В.В. викладена на 185 сторінках та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження» та 3 розділів з результатами власних

експериментальних досліджень, висновків, списку літератури (всього 183 літературних посилань, з яких 84 – кирилицею та 99 – латиною), додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями та 16 рисунками.

У вступі обґрунтовано актуальність теми досліджень, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкти та предмет досліджень, наведено основні наукові результати, їх новизну та практичну значимість, відомості про впровадження та апробацію результатів роботи, а також її структуру.

На нашу думку, можна було б переформулювати означення об'єкта і предмета дослідження. Вони дуже співзвучні.

У першому розділі (огляді літератури) дисертанткою наведено аналіз наукових літературних джерел щодо етіології та патогенезу дерматитів, фармакотерапії алергодерматозів та щодо лікарських рослин, які застосовують для лікування алергічних дерматитів. Розділ написаний грамотно, матеріал викладений логічно з використанням джерел літератури за останні 10 років. Закінчується він висновками, які вказують на доцільність досліджень вибраного об'єкту.

У другому розділі наведено відомості про складові крему Пірисалікс та надано відповідна їх характеристика. У розділі наведена схема фармакологічних досліджень крему Пірисалікс, що полегшує сприйняття експериментального матеріалу та обґрунтовує його. Авторкою детально описані моделі відтворення запалення, алергічних запальних процесів шкіри, модель повношарової графаретної рани. При виконанні досліджень з вивчення певних видів активності Підгайна В.В. навела ряд препаратів порівняння, які вказала у відповідних дозах та виробника. Для оцінки активності факторів неспецифічного імунітету дисертанткою визначалась фагоцитарна активність гранулоцитарних нейтрофілів у суспензії лейкоцитів, яку отримували з гепаринізованої крові.

Експериментальні дані статистично обробляли з використанням статистичної програми Statistica 11.0. При застосуванні методів математичної статистики був прийнятий рівень значущості $p \leq 0,05$. Статистичне порівняння

результатів проведених досліджень здійснювалось за допомогою коефіцієнтів Стьюдента та Манна-Уїтні.

Розділ 3, 4 та 5 присвячені власним експериментальним дослідженням. У розділі 3 Підгайна В.В. вивчала фармакодинамічні властивості крему «Пірисалікс» на основі верби білої та цинку піритіонату. Для підтвердження протизапальних властивостей досліджуваного крему авторкою використано три моделі – карагенінового набряку лапи щурів, зимозанового набряку та модель експериментальної еритеми. Для порівняння використаний крем «Псорікап».

Встановлено, що крем «Пірисалікс» найбільш активно впливає на 3 – 4 годину запалення, що відповідає стадії викликаної простагландінами. Порівняльне дослідження по вивченню фотопротекторної активності дозволило виявити більшу ефективність крему «Пірисалікс», ніж «Псорікап».

Дисертанткою доведено, що комбінований крем «Пірисалікс» виразно демонструє ранозагоювальну активність перед монотерапією цинком та кремом «Псорікап», позитивно впливає на скорочення площі ранового дефекту, позитивно впливає на швидкість рубцювання трафаретних ран, а також проявляє антибактеріальну активність щодо штамів *Bacillus subtilis*) та *Staphylococcus aureus*.

У розділі 4 Підгайною В.В. проведено поглиблене вивчення активності крему «Пірисалікс» в умовах модельної патології. За результатами дослідження інтегральних гематологічних, імунологічних показників лікування кремом «Пірисалікс», спостерігалось достовірне зниження важкості перебігу алергічного дерматиту, а також загальної інтоксикації організму тварин. Вивчення фармакологічної активності крему на моделі АКД показало, виражену специфічну фармакологічну дію: протизапальну та протиалергічну. Крем «Пірисалікс» за активністю перевищував препарати порівняння мазь «Фладекс» та крем «Псорікап», що може бути обумовлено діючими речовинами в екстракті кори верби білої та цинку піритіонату, які входять до складу крему «Пірисалікс».

У цьому ж розділі авторка вивчала вплив крему «Пірисалікс» на показники гуморальної ланки імунітету та виявила, що крем «Пірисалікс»

виявляє імунопротекторні властивості, щодо гуморального імунітету і, таким чином, виявляє протиалергічну дію. За активністю крем «Пірисалікс» не поступається мазі «Фладекс» та перевищує крем «Псорікап».

На моделі неалергічного контактного дерматиту крем «Пірисалікс» пригнічував запальні процеси в шкірі та на 33% перевищував препарат порівняння «Псорікап». Ефективність лікувальної дії підтверджена гематологічними (зниження кількості лейкоцитів) та імунологічними (нормалізація фагоцитарних показників) показниками. За даною моделлю дослідження крем «Пірисалікс» достовірно перевищував препарат порівняння мазь «Фладекс» та препарат порівняння крем «Псорікап».

У кінці 3 та 4 розділу дисертантка робить проміжні висновки та наводить публікації, у які ввійшли результати даних досліджень.

У розділі 5 наведені результати вивчення токсичних властивостей крему «Пірисалікс» (гострої токсичності, місцевоподразнювальної та шкірно-резорбтивної дії, сенсibilізуючих властивостей). Встановлено, що крем «Пірисалікс» відноситься до IV класу токсичності – малотоксичні речовини і є практично не токсичним, та не проявляє місцево-подразнювальної, сенсibilізуючої та шкірно-резорбтивної дії.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» написаний на 14 сторінках, грамотно, лаконічно. Авторка обгрунтовує доцільність створення нового відчизняного ЛЗ у формі крему, до складу якого входить екстракт кори верби білої і цинку піритіонат, для лікування запальних захворювань шкіри, у тому числі алергодерматозів.

Підгайна В.В. з отриманих експериментальних результатів зробила 8 висновків, які адекватні поставленій меті та відповідають завданням, які були сформульовані на початку дослідження.

Зауваження і пропозиції. Робота Підгайної В.В. містить значний фактичний матеріал, виконана із застосуванням сучасних методів аналізу, висновки автора ґрунтуються на достовірному фактичному матеріалі.

Проте, поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи є ряд зауважень та пропозицій.

1. У тексті дисертації є посилання на застарілі літературні джерела (понад 15 років).

2. У вступі, на нашу думку, можна було дещо перефразувати означення об'єкта та предмета дослідження, вони звучать майже однаково.

3. У другому розділі можна було б не так детально описувати відомі моделі (наприклад, карагенінового набряку, зимозанового набряку, визначення фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа). Достатньо було б дати посилання, де вони описані

4. Деякі таблиці перезавантажені цифровим матеріалом, їх було б доцільно перенести у розділ «Додатки». Наприклад, таблиця 3.3.1, 4.1.3 і т.д.

5. У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» можна було б навести літературні дані, які вже є з дослідження кореня верби білої та цинку піритіонату.

6. У роботі зустрічаються невдалі вирази, русизми, орфографічні помилки.

Проте, вказані зауваження не мають принципового характеру і не впливають на наукову, практичну значимість роботи і на загальну позитивну оцінку дисертації.

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

1. Які основні діючі речовини крему Пірисалікс і який їх механізм дії? Зокрема, речовин які є в корі верби білої та цинку піритіонату?

2. Одна з моделей, яку Ви обрали для вивчення протизапальної активності крему Пірисалікс була модель гострої експериментальної еритеми у щурів. У чому, на Вашу думку, полягає фотодинамічний ефект Пірисаліксу? З чим він пов'язаний?

Висновок про відповідність дисертації, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Розглянувши дисертацію Підгайної Валентини Віталіївни на тему «Експериментальне обґрунтування використання крему на основі кори верби білої та цинку для профілактики та лікування алергодерматозів» та наукові праці, в яких висвітлені основні наукові

результати, вважаю, що робота є актуальним і закінченим науковим дослідженням, у якому одержані нові науково обгрунтовані результати, використана з використанням сучасних методів аналізу, має наукову новизну та практичну значимість. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Отже, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Порядку присудження наукового ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року №44, а її авторка, Підгайна Валентина Віталіївна, заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри фармації факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України доктор біологічних наук, професор

ЛЮДМИЛА ФІРА

Завідувачка кафедри фармації факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

В.о. ректора закладу вищої освіти Тернопільського національного медичного університету