

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу **Кисельової Катерини Євгенівни** на тему «Розробка складу і технології лікарського препарату у формі крему для лікування інфекційно-запальних дерматологічних захворювань», представлену до разової спеціалізованої вченої ради PhD 8285 у Національному фармацевтичному університеті для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Дерматологічні захворювання, окрім безпосереднього впливу на фізичне здоров'я, характеризуються значним впливом на психологічний стан пацієнтів та неабияк погіршують якість їх життя. Сьогодення, нажаль, сповнене стресовими розладами та психічними аномаліями внаслідок війни, що триває вже понад три роки. До того ж і в умовах бойових дій дерматологічні захворювання, що супроводжуються бактеріальними ускладненнями є досить вагомим проблемою.

Однією з актуальних проблем не лише дерматології, а й сучасної медицини загалом, є зростання резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів. Часте неконтрольоване використання антибактеріальних засобів у дерматологічній практиці, зокрема для лікування піодермій та інших дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, посилює проблему антибіотикорезистентності. Це, також, підвищує ризик розвитку небажаних реакцій, формування стійких форм бактерій, що, у свою чергу, може призводити до неефективності терапії та хронізації захворювання.

Застосування фітопрепаратів може стати ефективною стратегією у подоланні проблеми антибіотикорезистентності та слугувати альтернативою необґрунтованому призначенню антибіотиків при дерматологічних захворюваннях бактеріальної етіології.

Зважаючи на вищевикладене, надзвичайно важливим є пошук та всебічне дослідження природних сполук з широким спектром фармакологічної дії – антибактеріальної, протигрибкової, протівірусної, протизапальної,

репаративної, антиоксидантної – та розробка на їх основі оригінальних, інноваційних, ефективних та безпечних вітчизняних лікарських засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР 0114U000945) і «Розробка і удосконалення складу та технології екстемпоральних лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000947) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертантом уперше досліджено та обґрунтовано умови комплексного використання надземної частини леспедези двоколірної при одержанні рідких водно-спиртового і олійного екстрактів. Уперше досліджено і обґрунтовано склад емульсійних основ для МЛФ з сучасними комплексними емульгаторами ксильянс, ламекрем. Уперше обґрунтовано доцільність введення олійного і спиртового екстрактів леспедези до складу олійної і водної фази ЛЗ, що надало можливість регулювати швидкість досягнення терапевтичної дії і розширити спектр фармакологічної активності, за рахунок вмісту різних БАС. Уперше з використанням сучасних методів досліджено властивості отриманих екстрактів та розробленого крему, розроблено методики кількісного визначення основних класів БАС. Наукову новизну підтверджено патентом на корисну модель 157621 «Спосіб одержання засобу для лікування інфекційно-запальних уражень шкіри у формі емульсійного крему» та свідоцтвом про авторське право на твір: АС 126126 «Аналіз та перспективи використання етерних олій у складі дерматологічних лікарських препаратів».

Практичне значення отриманих результатів. Для практичної фармації розроблено та запропоновано активні фармацевтичні інгредієнти – ЛЕРС і ЛЕО, які володіють протизапальною та антимікробною активністю; розроблено та експериментально підтверджено можливість використання в терапії інфекційно-запальних захворювань шкіри МЛЗ у формі крему на емульсійній основі з отриманими екстрактами та олією іланг-ілангу. Розроблено проекти

МКЯ, технологічних регламентів і ТІ на виробництво ЛЕРС і ЛЕО та крему «Леспедин», які апробовано в умовах виробничих аптек № 80 (м. Слов'янськ), № 5 «Гармонія-2000» (м. Чернівці) і №8 Леда (м. Харків). Результати роботи упроваджено в освітній процес та науково-дослідну роботу профільних кафедр ЗВО України та аптек з екстемпоральним виготовленням ліків.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою самостійно проаналізовано, узагальнено дані наукових джерел літератури за темою роботи, виконано експериментальні дослідження дисертаційної роботи, проведено статистичну обробку одержаних результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи, а також сформульовані висновки.

Постановку мети та завдань досліджень, обговорення результатів досліджень проведено спільно з науковим керівником.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. Високий науковий рівень дисертаційної роботи Кисельової Катерини Євгенівни не викликає сумнівів. Виклад матеріалу чіткий та логічний, поставлені завдання відповідають темі дисертації та відповідних наукових положень. Їх вирішення здійснюється через проведення на високому рівні експериментальних досліджень, результати яких узагальнюються в логічних висновках в кінці кожного розділу. Обрано сучасні методи досліджень, які відповідають цілям та завданням дослідження.

Структура роботи характеризується грамотним і логічним викладом всебічно обґрунтованого наукового матеріалу. Сформульовані у дисертації теоретичні і практичні рекомендації та висновки є науково обґрунтованими, послідовними та повною мірою відповідають поставленим завданням.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукових працях, зокрема 5 статей у наукових фахових виданнях (з них 1 індексується наукометричною базою даних Scopus), 14 тез доповідей. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження. Дисертаційна робота апробована на 14 наукових конференціях

У роботі та наукових публікаціях відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про об'єкти, методи досліджень та реактиви, чотирьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, додатків і списку використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 238 сторінках. Результати експериментальних досліджень проілюстровані 47 таблицями та 49 рисунками. Бібліографія містить 156 джерел літератури.

У першому розділі дисертанткою проаналізовано і систематизовано наведені в літературі дані щодо етіопатогенезу та фармакотерапії інфекційних захворювань шкіри. Показано, що застосування антибактеріальних дерматологічних препаратів загострює проблему антибіотикорезистентності і свідчить про перспективи використання фітопрепаратів антибактеріальної, протизапальної, репаративної та антиоксидантної дії.

На основі бібліосемантичного, аналітичного та логічного методів досліджень джерел літератури встановлено, що леспедеза двоколірна є перспективною сировиною для отримання екстрактів і створення на їх основі інноваційних дерматологічних лікарських засобів з необхідним спектром фармакологічної активності. За результатами аналізу та узагальнення літературних даних та власних попередніх досліджень показано перспективи використання етерних олій у терапії інфекційних захворювань шкіри.

У другому розділі описано методологію проведення наукових досліджень з розроблення складу емульсійного крему з екстрактами леспедези та наведено стислу інформацію про об'єкти та методи і методики досліджень, які використовувались при виконанні дисертаційної роботи.

У третьому розділі описано результати експериментальних досліджень з обґрунтування умов отримання екстрактів леспедези двоколірної. Наведено результати дослідження фармакотехнологічних властивостей сировини. Досліджено залежність виходу біологічно активних сполук (БАС) із сировини від природи екстрагенту, та умов отримання екстрактів. Визначено оптимальні умови отримання леспедези екстракту рідкого спиртового. Обґрунтована можливість використання шроту після отримання ЛЕРС, як сировини для отримання олійного екстракту леспедези. Наведено технологічні схеми процесу

отримання проміжних продуктів – рідких водно-спиртового та олійного екстрактів леспедези.

У четвертому розділі наведено результати дослідження фізико-хімічних властивостей проміжних продуктів – ЛЕРС та ЛЕО; розроблено методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту маркерних БАС. Розроблено проекти методів контролю якості (МКЯ) та складено специфікацію на ЛЕРС та ЛЕО.

Мікробіологічними дослідженнями встановлена наявність антимікробної дії ЛЕРС і ЛЕО по відношенню до тест-штамів *S.aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 6538-P і *C. albicans* ATCC 885-653 та низки клінічних ізолятів. За результатами фармакологічних досліджень на моделі опікової рани встановлено наявність протизапальної активності. Результати біологічних досліджень демонструють актуальність розробки дерматологічного крему з екстрактами леспедези.

У п'ятому розділі описано експериментальні дослідження з розроблення оригінального лікарського препарату у формі крему на емульсійній основі з екстрактами леспедези та етерною олією іланг-ілангу. За допомогою всебічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад емульсійної основи з сучасними емульгаторами ксильанс, проліпід 141 та ламекрем. Теоретично та експериментально на підставі результатів мікробіологічних досліджень обґрунтовано введення до складу крему 10 % ЛЕРС і 5 % ЛЕО та 0,1 % іланг-ілангу олії етерної які, завдяки комплексу БАС, забезпечують виражену антимікробну дію крему відносно тест-штамів мікроорганізмів, що можуть спровокувати, або ускладнити інфекційно-запальні процеси шкіри.

Обґрунтовано технологічні параметри, розроблено технологію виробництва МЛЗ під умовною назвою «Леспедин», визначено критичні параметри технологічного процесу отримання препарату, складено технологічну схему виробництва. За результатами проведених досліджень отримано патент на корисну модель 157621 «Спосіб одержання засобу для лікування інфекційно-запальних уражень шкіри у формі емульсійного крему».

Шостий розділ присвячено дослідженню органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних показників якості розробленого крему.

Розроблено та провалідовано методики кількісного визначення БАС у розробленому ЛЗ з використанням методу рідинної хроматографії. Складено специфікацію на крем, за результатами дослідження стабільності у процесі зберігання, встановлено термін та умови зберігання. Експериментально підтверджено, що розроблений крем за протизапальною активністю перевищує препарати порівняння.

За результатами комплексу проведених досліджень автором розроблено технологічні інструкції виготовлення крему «Леспедин» в умовах аптеки, а також проєкт технологічного регламенту і методів контролю якості.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. Високий науковий рівень дисертаційної роботи Яромій Мар'яни Вячеславівни не викликає сумнівів. Виклад матеріалу чіткий та логічний, поставлені завдання відповідають темі дисертації та відповідних наукових положень. Обраний дисертантом спектр сучасних методів дослідження відповідає поставленим цілям та завданням роботи. Структура дисертації характеризується грамотним і логічним викладом всебічно обґрунтованого наукового матеріалу. Сформульовані теоретичні і практичні рекомендації та висновки є науково обґрунтованими, послідовними та повною мірою відповідають поставленим завданням.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Кисельової Катерини Євгенівни у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У рукописі дисертаційної роботи зустрічаються запозичення, невдалі вислови, не коректне представлення таблиць і рисунків тощо, які не порушують читання написаної наукової праці, і мають редакційний характер.

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

1. Як джерело біологічно активних сполук для отримання АФІ рослинного походження Вами обрано леспедезу двоколірну, яка не зустрічається в дикій природі в Україні. Як Ви можете пояснити свій вибір?

2. На першому етапі обґрунтування умов екстрагування рослинної сировини як екстрагент обрали воду, 40 і 70% водно-спиртовий розчин Чому при оптимізації процесу екстрагування лікарської рослинної сировини ви зупинилися на 40% етанолі?

Однак, представлені зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи і не зменшують її наукової та практичної цінності.

Висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Кисельової Катерини Євгенівни на тему «Розробка складу і технології лікарського препарату у формі крему для лікування інфекційно-запальних дерматологічних захворювань», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам щодо розроблення складу, технології і стандартизації лікарських препаратів на основі субстанцій рослинного походження та мають важливе суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Кисельова Катерина Євгенівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Професорка кафедри аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

Світлана ЗУЙКІНА