

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора
Білоус Світлани Богданівни 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 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. Однією з пріоритетних проблем охорони здоров'я є проблема антибіотикорезистентності при лікуванні різноманітних інфекційних захворювань, в тому числі і дерматологічних. Переважна більшість дерматологічних препаратів антибактеріальної дії є засобами синтетичного походження, які мають низку недоліків, зокрема виникнення антибіотикорезистентності, алергічних реакцій, порушення мікробіому шкіри тощо. З огляду на це, перспективним є пошук нових активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) рослинного походження, які можуть бути ефективними у боротьбі з проблемою антибіотикорезистентності та альтернативою нераціонального застосування антибіотиків при лікуванні дерматологічних захворювань. Тому дисертаційна робота Кисельової К. Є., яка присвячена отриманню витяжок з рослини роду леспедеза, які за даними наукових публікацій володіють антибактеріальною, протигрибковою, противірусною, протизапальною, репаративною, антиоксидантною дією, і обґрунтуванню можливості їх використання в дерматологічних лікарських засобах, а також розробці та дослідженню крему на їх основі, є актуальною і перспективною.

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 показана можливість комплексної переробки надземної частини леспедези двоколірної. Проведено дослідження та обґрунтовано умови отримання рідкого водно-спиртового екстракту та олійного екстракту зі шроту сировини леспедези. Проведено дослідження і обґрунтовано склад емульсійних основ першого роду з сучасними комплексними емульгаторами ксильянс, ламекрем та проліпід 141. Експериментально обґрунтовано доцільність введення олійного і спиртового екстрактів леспедези до складу емульсійної основи, що сприяє розширенню спектру фармакологічної активності за рахунок вмісту різних груп біологічно-активних сполук. Досліджено властивості проміжних продуктів – рідких спиртового і олійного екстрактів леспедези та розробленого крему, розроблено методики кількісного визначення основних класів біологічно активних сполук.

Наукову новизну проведених досліджень підтверджено патентом України на корисну модель № 157621 «Спосіб одержання засобу для лікування інфекційно-запальних уражень шкіри у формі емульсійного крему» та свідоцтвом про авторське право на твір № 126126 «Аналіз та перспективи використання етерних олій у складі дерматологічних лікарських препаратів».

Практичне значення отриманих результатів. Для практичної фармації розроблено і стандартизовано активні фармацевтичні інгредієнти – леспедези екстракт рідкий спиртовий (ЛЕРС) і леспедези екстракт олійний (ЛЕО) та підтверджено їх антимікробну і протизапальну активність; розроблено лікарський засіб у формі емульсійного крему з екстрактами та етерною олією іланг-ілангу і показано можливість його використання для лікування дерматологічних захворювань. Розроблено проекти МКЯ, технологічних регламентів і технологічних інструкцій на виробництво екстрактів та крему

«Леспедин». Технологію апробовано у виробничих відділах аптеки № 8 Леда (м. Харків), № 5 «Гармонія-2000» (м. Чернівці) і № 80 (м. Слов'янськ).

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові праці, з них 5 статей у наукових фахових виданнях (1 з них індексується наукометричною базою даних Scopus), 1 патент України на корисну модель, 14 тез доповідей.

Публікації висвітлюють основні положення усіх розділів дисертаційної роботи.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Кисельової Катерини Євгенівни структурована відповідно до вимог МОН України. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про об'єкти та методи досліджень, чотирьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури і додатків.

Анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами.

Дисертація викладена на 238 сторінках. Список використаної літератури оформлений згідно з чинними вимогами, містить 156 джерел.

У *вступі* викладено актуальність дисертаційної роботи, мету і завдання дослідження, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені об'єм і структура дисертації.

Перший розділ дисертації містить результати аналізу і систематизації джерел наукової літератури, які відображають сучасні підходи до фармакотерапії інфекційних захворювань шкіри. Дисертантом показано, що застосування антибактеріальних дерматологічних препаратів, насамперед тих, які містять антибіотики, сприяє антибіотикорезистентності і створює умови для

застосування фітопрепаратів з антибактеріальною, протигрибковою, репаративною, антиоксидантною і протизапальною активністю. Дисертантом показано, що перспективною сировиною для створення інноваційних дерматологічних лікарських засобів є леспедеза двоколірна, витяжки з якої володіють необхідним спектром фармакологічної активності. Аналіз та узагальнення даних літератури також вказує на перспективи використання етерних олій у терапії інфекційних захворювань шкіри.

У *другому розділі* описано загальну методологію проведення наукових досліджень з розробки складу емульсійного крему з екстрактами леспедези та наведено характеристику об'єктів, методів і методик досліджень, які було використано при виконанні дисертаційної роботи.

У *третьому розділі* наведено результати експериментальних досліджень з обґрунтування умов отримання екстрактів надземної частини леспедези двоколірної. Показано залежність виходу біологічно активних сполук із сировини від природи екстрагенту. Визначено оптимальні умови отримання леспедези водно-спиртового екстракту. Експериментально досліджено умови отримання олійного екстракту, показана можливість використання шроту після екстрагування 40% етанолом. Наведено технологічні схеми виробництва проміжних продуктів – леспедези екстракту рідкого спиртового та леспедези екстракту олійного.

У *четвертому розділі* наведено результати дослідження фізико-хімічних властивостей екстрактів леспедези; розроблено методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту біологічно-активних речовин в складі екстрактів. Розроблено проекти методів контролю якості та складено специфікацію на розроблені екстракти. За результатами біологічних досліджень встановлено наявність протизапальної активності екстрактів на моделі опікової рани. Мікробіологічними дослідженнями підтверджена наявність антимікробної дії у леспедези екстракту рідкого спиртового та леспедези екстракту олійного до тест-штамів *S.aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 6538-P і *C. albicans* ATCC 885-653. Встановлена антимікробна, протигрибкова та протизапальна активність довели перспективу розробки дерматологічного крему з екстрактами

леспедези двоколірної.

У *п'ятому розділі* наведено результати досліджень з розробки м'якої лікарської форми з екстрактами леспедези та етерною олією іланг-ілангу. За результатами фізико-хімічних, фармако-технологічних, реологічних та мікроскопічних досліджень експериментально обґрунтовано склад емульсійної основи з комплексними емульгаторами ксильянс, проліпід 141 та ламекрем. За результатами мікробіологічних досліджень обґрунтовано введення до складу крему на емульсійній основі 10 % леспедези екстракту рідкого спиртового, 5 % леспедези екстракту олійного та 0,1 % олії етерної іланг-ілангу. Поєднання різних екстрактів і додаткове введення етерної олії сприяє розширенню спектру фармакологічної дії, забезпечує виражену антимікробну дію крему щодо тест-штамів мікроорганізмів, які викликають інфекційно-запальні процеси шкіри.

Обґрунтовано технологію виробництва крему «Леспедин», визначено критичні параметри технологічного процесу, складено технологічну схему виробництва препарату.

За результатами проведених досліджень отримано патент 157621 «Спосіб одержання засобу для лікування інфекційно-запальних уражень шкіри у формі емульсійного крему».

У *шостому розділі* наведено результати дослідження протизапальних властивостей дерматологічного крему та розробки методик ідентифікації і кількісного визначення основних біологічно активних сполук у кремі. Розроблено та провалідовано методики кількісного визначення з використанням методу рідинної хроматографії. Розроблено проєкт МКЯ, встановлено термін та умови зберігання крему «Леспедин». Фармакологічними дослідженнями встановлено, що розроблений крем володіє протизапальною активністю, яка перевищує активність препаратів порівняння.

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

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

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції. Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу в цілому, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У розділі 1 дисертаційної роботи при вивченні сучасного стану терапії інфекційних захворювань шкіри Ви користувались Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10). Враховуючи, що у МКХ-11 (перехід на яку в Україні визначено на 2025-2026 роки, наказ МОЗ України від 23 квітня 2025 року № 703), група, пов'язана з кодуванням стійкості до протибактерійних препаратів, є значно розширена, то у подальшому буде доцільним вивчити питання щодо антибіотикорезистентності при лікуванні дерматологічних інфекційних захворювань саме за даними МКХ-11.

2. У розділі 2, п.2.3, який присвячений методам дослідження, можна було б лише зробити посилання на відповідну нормативну документацію, а не описувати методики повністю, зокрема методики біологічних досліджень та живильні середовища.

3. У розділі 5 необхідно було б детальніше пояснити, чим зумовлений вибір олії кукурудзяної як олійної фази у складі крему, чому не досліджувались інші олії.

Проте, вказані недоліки та зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. При отриманні олійного екстракту леспедези Вами було показано залежність виходу каротиноїдів і хлорофілу від попереднього змочування сировини етанолом. Чому не досліджували такі умови екстрагування як температура і час екстрагування?

2. До складу емульсійної основи було введено пропіленгліколь в концентрації 5%. Чому Ви зупинилися саме на цій концентрації, і не досліджували властивості основ залежно від зміни його вмісту в основі?

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота «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 обгрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам щодо фармацевтичної розробки лікарських засобів на основі активних фармацевтичних інгредієнтів рослинного походження та мають важливе значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем впровадження 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».

Опонент:

Завідувачка кафедри технології ліків і біофармації
ДНП «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»,
д. фарм. н., професор



Світлана БІЛОУС