

До разової спеціалізованої вченої ради
ДФ9/2023
У Київський національний
університет технологій та дизайну,
01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора технічних наук, доцента, доцента кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження Київського національного університету технологій та дизайну **Іщенко Олени Володимирівни** на дисертаційну роботу **Здерко Назара Петровича** «Розроблення фармацевтичної композиції протизапальної дії на основі рослинної сировини *Cichorium intybus*», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Актуальність теми розробки лікарського засобу у формі супозиторіїв з протизапальною дією на рослинній основі, що багата на флавоноїди, обумовлена кількома факторами:

1) Запальні процеси грають ключову роль у багатьох хворобах, таких як геморой, хвороба Крона та інші захворювання органів травлення. Розробка нових протизапальних лікарських засобів є важливою для поліпшення якості життя пацієнтів та зменшення симптомів цих захворювань.

2) Використання флавоноїдів як активних компонентів може відкривати нові можливості для лікування, оскільки ці речовини відомі своїми протизапальними, ангіопротекторними та антиоксидантними властивостями.

3) Лікарська форма супозиторіїв дозволяє ефективно впливати на захворювання локально, безпосередньо в області запального процесу. Це може зменшити системний вплив лікарського засобу та мінімізувати побічні ефекти.

4) За останні роки спостерігається зростання інтересу до розробки нових, більш ефективних та безпечних методів лікування, зокрема за допомогою речовин природного походження. Флавоноїди, як природні сполуки, можуть відповідати цим вимогам.

Таким чином, розробка лікарського засобу у формі супозиторіїв на основі флавоноїдів для лікування запальних захворювань є актуальною, має перспективи і може призвести до створення ефективних, безпечних та інноваційних засобів лікування.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до наукового напрямку КНУТД № 21/19 «Фундаментальні технології активного довголіття», перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках (№ державної реєстрації 0122U000139), планів науково-дослідних робіт КНУТД: НДР за державним замовленням «Розроблення геріатричної фармацевтичної композиції для лікування нейродегенеративних захворювань» (№ державної реєстрації НДР 0117U007411 (2017–2018 рр.)), фундаментальної НДР «Моделювання наноструктурних екологічних систем деконтамінації фосфорорганічних токсичних речовин» (№ державної реєстрації НДР 0116U004574 (2016–2018 рр.)), госпрозрахункової НДР «Послуги з тестового розрахунку кінетичних параметрів ферментативних реакцій інгібування 15-LOX із застосування спеціального програмного забезпечення» (№ 1139 від 08.12.2021 р.), госпрозрахункової НДР «Дослідження протизапальної

активності та розробка лабораторної технологічної схеми виробництва лікарського засобу» (№1077 від 04.03.2021 р.), ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР О121U114647 (2021-2025 рр.)), ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР О121U114646 (2021-2025 рр.)).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Проведені автором теоретичні та експериментальні дослідження базуються на основних положеннях фармації та фармацевтичної технології. При цьому у роботі врахований узагальнений досвід наукових здобутків вітчизняних та закордонних вчених, зокрема досягнення наукових шкіл Київського національного університету технологій та дизайну.

Дисертаційна робота має логічну побудову, її автор комплексно підійшов до постановки проблеми, формулювання задач, обрав вірні методи та прийоми дослідження.

Достовірність та обґрунтованість основних наукових положень, висновків та рекомендацій підкріплюються результатами, отриманими із використанням таких сучасних методів дослідження, як рідинна хроматографія - мас-спектрометрія високої роздільної здатності (LC-MS/MS), високоефективна рідинна хроматографія з діодно-матричним детектором (HPLC-DAD), інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR), УФ-спектрофотометрія та інші.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в розробці складу та технології лікарського засобу, що містить діосмін та 70%-етанольний екстракт з "волохатих" коренів *Cichorium intybus* у співвідношенні 9:1, що інгібує 15-ліпоксигеназу (концентрація

напівмаксимального інгібування 15-ліпоксигенази $IC_{50} = 66,04 \pm 6,16$ мкМ), а отже потенційно володіє протизапальними властивостями. Крім того показано, що кожен з компонентів суміші окремо має більшу концентрацію напівмаксимального інгібування, а отже слабше інгібує 15-ліпоксигеназу.

Вперше встановлено молекулярний механізм інгібування 15-ліпоксигенази діосміном, 70%-етанольним екстрактом з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* та їх сумішшю, а саме змішаного (часткового) типу інгібування.

Здобувачем вперше показано, що гесперидин активує 15-ліпоксигеназу ($K_a = 933,77 \pm 98,44$ мкМ), та може мати прозапальні властивості.

Практичне значення одержаних результатів

Практична цінність одержаних результатів базується на тому, що одержані результати по розробці лабораторної технології отримання протизапальної фармацевтичної композиції на основі суміші діосміну з 70% етанольним екстрактом з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* в співвідношенні 9:1 можуть в подальшому лягти в основу розробки нових лікарських засобів. Результати проведених досліджень біологічної активності екстрактів з біотехнологічної сировини *Cichorium intybus* впроваджено в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету, а лабораторна технологія одержання та дослідження властивостей екстрактів з біотехнологічної сировини *Cichorium intybus* і лабораторна технологія очищення технологічного обладнання від залишків хімічних речовин впроваджені на підприємстві ТОВ «Ковлар Груп».

Повнота викладення основних наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації в опублікованих працях

Основні положення та отримані наукові результати дисертаційної роботи достатньою мірою висвітлені у 2 статтях, які опубліковані в

міжнародних журналах, що входять до науково-метричної бази Scopus, 2 статтях – у фахових наукових виданнях України, 4 статтях – в інших виданнях, які додатково висвітлюють результати дослідження, та 25 тезах доповідей на наукових конференціях, з них 13 – доповіді на міжнародних конференціях.

Опубліковані наукові роботи достатньо відображують зміст дисертаційного дослідження, основні його результати та наукову новизну.

Відсутність порушення академічної доброчесності

За результатами аналізу представлених матеріалів не встановлено фактів порушень академічної доброчесності. Здерко Н.П. дотримувався академічної доброчесності та норм законодавства про авторське право, порушень яких, як і академічного плагіату, не виявлено. У дисертації наявні посилання на відповідні джерела, зазначені у списку використаних джерел, визначено особистий внесок автора в опублікованих у співавторстві працях.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертація складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (183 найменування на 25 сторінках), 5 додатків (на 11 сторінках), містить 40 таблиць та 30 рисунків. Основний текст роботи викладено на 148 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 205 сторінок.

У **вступі** дисертантом обґрунтовано вибір теми дослідження, висвітлено його мету та завдання, описано об'єкт, предмет та методи дослідження. Визначено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів та внесок здобувача в їх отримання.

У **першому** розділі на основі літературного огляду розглянуто причини та механізми утворення запальних процесів, детально розглянуто які бувають індуктори, медіатори та ефектори запалення. Пояснена роль ліпоксигеназ в синтезі біоактивних ліпідних медіаторів та

розвитку запального процесу. Розглянута біологічна активність поліфенольних сполук природного походження – флавоноїдів, описане сучасне їх застосування в медицині та потенційні плейотропні властивості. Описана потенційна біологічна активність лікарської сировини з *Cichorium intybus*. Перелічені плюси та мінуси лікарської форми супозиторій.

У **другому** розділі описано обладнання, матеріали та методики проведення експериментальних досліджень діосміну, гесперидину, екстрактів з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* та їх сумішей, викладено *in vitro* методики вимірювання інгібування 15-ліпоксигенази та впливу активних фармацевтичних інгредієнтів на активність 15-ліпоксигенази в реакції ферментативного окислення лінолевої кислоти.

У **третьому** розділі досліджено хімічний склад етанольного та водного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus*, та показано, що 70% етанольний екстракт містить значно більше флаваноїдних сполук ніж водний екстракт. Представлено результати дослідження потенційної протизапальної активності діосміну, гесперидину, 70% етанольного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* та їх сумішей.

Четвертий розділ присвячено розробці складу та технології виготовлення лікарського засобу у формі супозиторій на основі фармацевтичної композиції діосміну та 70%-етанольного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus*. Досліджена сумісність компонентів лікарського засобу. Проведене дослідження стабільності та за допомогою методу інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням зроблено висновок, що розроблений лікарський засіб у формі супозиторіїв та усі його компоненти являють хімічно сумісними та стабільними у досліджених умовах.

У **п'ятому** розділі описано розробку методики очистки обладнання з використанням в якості модельної речовини N-

фосфонометилгліцину, та апробація даної методики при очищенні лабораторного реактора після напрацювання серії лікарського засобу ДЦ, супозиторії ректальні, по 500 мг

Зауваження та дискусійні положення щодо змісту дисертації

Незважаючи на досягнутий рівень вирішених у дисертаційній роботі завдань, окремі її положення вимагають уточнення, а, отже, є підстави зробити низку зауважень:

1. У висновках вказано, що в дисертації вперше встановлено, що гесперидин потенційно володіє прозапальними властивостями. Чи існують дослідження що вказують на протилежне, якщо так, то які, на Вашу думку, причини розходження результатів?

2. В четвертому розділі описано, що розроблений лікарський засіб повинен відповідати критеріям прийнятності мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (ДФУ 5.1.4), а саме: Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) < 1000 КУО в 1 г та Загальна кількість дріжджових цвілевих грибів (ТУМС) < 100 КУО в 1 г. Оскільки в складі відсутні консерванти, такі як метилпарабен чи пропілпарабен, яким чином досягається мікробіологічна чистота?

3. Враховуючи, що розроблений лікарський засіб ДЦ, супозиторії ректальні по 500 мг володіє протизапальною активністю, які, на Ваш погляд можливі показання до застосування для даного ЛЗ?

4. В розділі 2 мова йде про те що культуру «волохатих» коренів *Chicory intybus L.* субкультивують кожні чотири тижні, чи залишаються при цьому сталими властивості культури та вміст біологічно активних речовин?

5. В літературному огляді не приділено уваги отриманню культур «волохатих» коренів за допомогою бактерій *Agrobacterium rhizogenes*.

Проте, зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи в цілому, яка є цікавим і оригінальним дослідженням та виконана на високому науково-технічному рівні.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Здерко Назара Петровича за темою «Розроблення фармацевтичної композиції протизапальної дії на основі рослинної сировини *Cichorium intybus*» є самостійною та завершеною роботою, має наукову новизну та практичне значення.

За змістом, структурою, обсягом та оформленням дисертаційна робота відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти та науки України «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що Здерко Назар Петрович, автор даної дисертаційної роботи, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

Офіційний рецензент:
доктор технічних наук, доцент,
доцент кафедри хімічних технологій
та ресурсозбереження
Київського національного університету
технологій та дизайну

О.В. ІЩЕНКО