

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Дмитренко Олександри Василівни

**на тему «Науково-технічні принципи стандартизації та управління ризиками інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією»,
представлену на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 16 – Хімічна та біоінженерія
за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія**

Актуальність теми дисертації.

Сучасний розвиток медичних технологій вимагає створення ефективних та безпечних медичних виробів, що відповідають міжнародним регуляторним стандартам. Зокрема, інвазивні медичні вироби, що містять біологічно активні компоненти, відіграють ключову роль у терапії багатьох захворювань, зокрема урологічних патологій, що мають значну соціальну та економічну важливість. Незважаючи на очевидні переваги таких виробів, їх розробка, стандартизація та управління ризиками залишаються актуальними науковими завданнями.

В умовах сучасного регуляторного середовища необхідність гармонізації національних стандартів з європейськими вимогами є особливо важливою. Регламент (ЄС) 2017/745 встановлює високі вимоги до медичних виробів, зокрема щодо їхньої безпечності, біосумісності та ефективності. У цьому контексті науково обґрунтовані підходи до оцінки відповідності та управління ризиками є критично важливими для розроблення конкурентоспроможних медичних виробів.

Дисертаційне дослідження присвячене розробці та науково-технічному обґрунтуванню інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією, що має велике значення для біомедичної інженерії та регуляторних підходів у сфері медичних виробів. Враховуючи сучасні виклики щодо стандартизації та оцінки ризиків таких виробів, дослідження є актуальним як з наукової, так і з практичної точки зору. Робота сприяє удосконаленню підходів до розробки, оцінки відповідності та впровадження медичних виробів із біологічно активними компонентами, що особливо важливо в контексті гармонізації національної нормативної бази із європейськими стандартами.

Значний інтерес викликає використання фітокомпозицій, які містять біологічно активні речовини з протизапальними, антианδροгенними, спазмолітичними та імуномодулюючими властивостями. Одним із перспективних напрямів є розробка ректальних супозиторіїв, що забезпечують цілеспрямоване локальне введення лікарських речовин, зменшуючи ризик системних побічних ефектів. У даному дослідженні було вперше науково обґрунтовано використання фітокомпозиції, що містить екстракти ягід

карликової пальми (*Serenoa repens*), коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*) та квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*), для створення інноваційного медичного виробу із простатопротекторною дією. Дані компоненти мають доведену терапевтичну активність, включаючи протизапальний, антиоксидантний та імуномодуючий ефект, що забезпечує комплексний підхід до лікування ДГПЗ та ХП.

Таким чином, дисертаційне дослідження є актуальним як з точки зору технічного регулювання та стандартизації медичних виробів, так і з погляду розширення спектру ефективних методів лікування урологічних патологій. Його результати можуть сприяти гармонізації національних стандартів з європейськими вимогами, удосконаленню підходів до управління ризиками, а також впровадженню нових ефективних медичних виробів у клінічну практику.

Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає у вперше розробленій та обґрунтованій рецептурі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями на основі екстрактів ягід карликової пальми (*Serenoa repens*), коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*) та квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*). Проведено оцінку біосумісності відповідно до вимог ISO 10993, а також вперше виконано науково-технічну оцінку ризиків згідно з ISO 14971. Отримані результати є достовірними, оскільки підтверджені експериментальними даними та відповідними методами аналізу, що відповідають сучасним вимогам біомедичних досліджень.

Обґрунтованість отриманих результатів підтверджується використанням комплексного підходу до дослідження, що включає фізико-хімічні, мікробіологічні та біофармацевтичні методи аналізу. Експериментальні дані отримані із застосуванням перевірених методик, а також підтверджені сучасними стандартами оцінки безпеки та ефективності медичних виробів. Достовірність результатів забезпечена адекватним статистичним аналізом, що дозволяє оцінити відтворюваність отриманих даних та їх значущість у межах наукового дослідження.

Наукова новизна дисертації також полягає у поєднанні підходів фармакогностичного аналізу, технологічного нормування та оцінки безпечності у межах стандартизації медичних виробів. Вперше розроблено методологічні підходи до управління ризиками для медичних виробів, що містять біологічно активні компоненти рослинного походження, що відповідає сучасним тенденціям у регуляторному забезпеченні медичної продукції.

Загалом, отримані результати є обґрунтованими та достовірними, а їх новизна та науково-практичне значення підтверджують високий рівень дисертаційного дослідження.

Отже, в дисертаційній роботі поставлене наукове завдання виконано повністю, здобувач повною мірою оволодів методологією наукової діяльності.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності.

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Дмитренко Олександри Василівни повністю відповідає Стандарту вищої освіти зі спеціальності 163 – Біомедична інженерія та напрямкам досліджень відповідно до освітньої програми Біомедична інженерія.

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям Біомедична інженерія.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Дмитренко Олександри Василівни є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело.

Мова та стиль викладення результатів

Дисертаційна робота написана українською мовою.

Виклад матеріалу є послідовним, логічним та структурованим, що забезпечує його доступність для сприйняття фахівцями у відповідній галузі. Автор використовує чіткі та науково обґрунтовані формулювання, що сприяє високому рівню аргументованості роботи. Текст характеризується точністю у використанні спеціалізованої термінології, яка відповідає загальноприйнятим стандартам у сфері біомедичної інженерії та регуляторних підходів до медичних виробів.

Дисертація складається з вступу, чотирьох розділів, висновків, списку літератури та додатків. Загальний обсяг дисертації 198 сторінок.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, наукову новизну, практичне значення дослідження, наведено відомості про зв'язок роботи з науковими програмами та викладено основні положення, що виносяться на захист.

Перший розділ містить аналіз сучасного стану проблеми, висвітлює питання стандартизації та регулювання обігу медичних виробів. У розділі представлено огляд нормативно-правової бази України та ЄС щодо медичних

виробів, зокрема Регламенту (ЄС) 2017/745, а також вимог міжнародних стандартів ISO 10993 (оцінка біосумісності). Додатково розглянуто основні підходи до класифікації медичних виробів, що містять біологічно активні компоненти. Значна увага приділена розмежуванню медичних виробів і лікарських засобів відповідно до європейських норм, а також розглянуто виклики у сфері гармонізації регуляторних вимог для медичних виробів, що містять рослинні екстракти. Аналіз нормативних документів дозволяє окреслити основні проблемні аспекти регуляторного забезпечення та підкреслює необхідність удосконалення стандартів для подібних виробів.

Другий розділ присвячений використаним матеріалам і методам дослідження. Описано характеристики компонентів для отримання фітокомпозиції, що містить екстракти ягід карликової пальми (*Serenoa repens*), коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*) та квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*). Наведено фізико-хімічні, біофармацевтичні, мікробіологічні методи дослідження, використані для оцінки якості, безпеки та ефективності розробленого медичного виробу. Крім того, розглянуто методики оцінки розчинності та кінетики вивільнення активних речовин, що дозволяють спрогнозувати ефективність медичного виробу в умовах реального застосування. Важливим аспектом є також застосування статистичних методів для оцінки надійності отриманих даних та їхньої відтворюваності.

Третій розділ присвячено розробці оптимальної рецептури ректальних супозиторіїв із використанням рослинних компонентів, які демонструють протизапальну, антианδροгенну та антиоксидантну активність. Виконано підбір основи для супозиторіїв, що забезпечує оптимальні фізико-хімічні властивості та рівномірний розподіл активних компонентів. Досліджено вплив вибору допоміжних речовин на стабільність та швидкість вивільнення біологічно активних компонентів. Також описано технологічний процес виробництва супозиторіїв, який включає стадії підготовки сировини, змішування активних речовин із супозиторною основою, формування та охолодження готових виробів. Вивчено фізико-хімічні характеристики супозиторіїв, такі як однорідність маси, межа міцності, час плавлення та розпаду. Проведено мікробіологічні випробування для оцінки мікробної чистоти, а також визначено профіль вивільнення активних речовин. Результати досліджень показали, що розроблена рецептура забезпечує необхідні характеристики.

Четвертий розділ присвячений комплексній оцінці ризиків, біологічному та клінічному оцінюванню розробленого медичного виробу відповідно до міжнародних стандартів та вимог регуляторних органів. Визначено основні фактори ризику, пов'язані із застосуванням ректальних супозиторіїв, проведено їхню ідентифікацію, якісну та кількісну оцінку згідно з методологією ISO 14971. Виконано детальний аналіз можливих небезпек, включаючи

варіабельність сировини, ймовірність алергічних реакцій, потенційний вплив допоміжних речовин на організм пацієнта та можливі побічні ефекти.

Наведено підходи до мінімізації ризиків на всіх етапах життєвого циклу виробу, що охоплюють контроль якості сировини, вдосконалення технологічного процесу виробництва, тестування кінцевого продукту, а також моніторинг постмаркетингових ризиків. Особливу увагу приділено біологічному оцінюванню виробу згідно з ISO 10993, включаючи оцінку цитотоксичності, сенсibiliзації та подразнення. Проведені випробування дозволили визначити рівень біосумісності супозиторіїв та їх безпечність для клінічного застосування.

Окремо розглянуто клінічне оцінювання, яке включає аналіз потенційної ефективності розробленого виробу, оцінку профілю безпеки на основі доклінічних і попередніх клінічних даних, а також прогнозування впливу виробу на якість життя пацієнтів.

Таким чином, структура дисертації є логічною та чітко вибудованою, що забезпечує легкість сприйняття матеріалу та демонструє високий рівень наукової підготовки автора. Відповідність роботи академічним стандартам підкреслюється коректним використанням термінології та ретельним аналізом літературних джерел.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Оприлюднення результатів дисертаційної роботи

Наукові результати дисертації висвітлені у 9 наукових публікаціях здобувача, серед яких: 4 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; 2 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, 1 монографія.

Також результати дисертації були апробовані на 4 наукових фахових конференціях.

Наукові публікації здобувача демонструють високий рівень наукової обґрунтованості та відповідність сучасним тенденціям у галузі біомедичної інженерії. Опубліковані результати досліджень містять чітке обґрунтування вибору методів дослідження, статистично достовірні результати та їхній детальний аналіз. Це свідчить про значний внесок здобувача у розвиток наукового напрямку, пов'язаного зі стандартизацією та управлінням ризиками медичних виробів.

Розглянувши наукові праці здобувача, можна стверджувати, що у всіх публікаціях дотримано принципи академічної доброчесності. Використані

джерела коректно процитовані, матеріали представлені без плагіату, компіляції чи фальсифікації даних. Авторка ретельно дотримується наукових стандартів, що забезпечує достовірність та наукову цінність її досліджень.

Таким чином, наукові результати описані в дисертаційній роботі повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.

1. В роботі згадується проведення тестів на розчинення супозиторіїв *in vitro* відповідно до методики ЄФ (2.9.42), зокрема із використанням проточної комірки. Було б доречно врахувати потенційний вплив ліпофільної природи супозиторіїв на ефективність екстракції каротиноїдів і передбачити коригувальні коефіцієнти або контрольні дослідження для оцінки повноти вилучення. Це може підвищити достовірність отриманих результатів.

2. В роботі недостатньо уваги приділено вивченню ризиків щодо побічних ефектів, які можуть виникати при одночасному застосуванні інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією з іншими лікарськими засобами або медичними виробами, що використовуються для лікування простатичних захворювань. Це важливо, оскільки комбінація біологічно активних речовин з традиційними медикаментами може мати непередбачувані наслідки.

3. У специфікації для контролю якості досліджуваного медичного виробу відсутній показник щодо домішок, що могло б доповнити оцінку якості та стабільності розробленого медичного виробу.

4. В окремих частинах роботи зустрічаються довгі та складні речення, що ускладнює їх розуміння. Рекомендується переглянути текст на предмет спрощення та підвищення читабельності.

5. У деяких розділах, зокрема у третьому та четвертому, зустрічається змішування опису методів та їх обговорення. Це ускладнює розуміння послідовності проведених досліджень. Рекомендується більш чітко розділити експериментальну частину та аналіз отриманих результатів.

У порядку дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на такі **запитання:**

1. В якому обсязі були проведені валідаційні дослідження методик кількісного визначення, що наведені в розроблених методах контролю якості?

2. Чим обумовлений вибір саме фарадіолів для ідентифікації екстракту календули в досліджуваному медичному виробі?

Вважаю, що висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок про дисертаційну роботу

Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії Дмитренко Олександри Василівни на тему «Науково-технічні принципи стандартизації та управління ризиками інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією» виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для 16 – Хімічна та біоінженерія. Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в п.6 – 9 «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.

Здобувач Дмитренко Олександра Василівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії галузі знань галузі знань 16 – Хімічна та біоінженерія за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри хімії
ПВНЗ «Київський медичний університет»
доктор фармацевтичних наук, доцент



Андрій ГУДЗЕНКО

Підпис засвідчую:

Проректор з наукової роботи
ПВНЗ «Київський медичний університет»
доктор медичних наук, доцент



Юрій П'ЯТНИЦЬКИЙ

« 21 » листопада 2025 року