

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 наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 16 - Хімічна та біоінженерія
за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія

Актуальність теми дисертації.

Тема дисертаційного дослідження, без сумніву, є актуальною через обставини, які стосуються технічних та медико-біологічних проблемних аспектів обігу медичних виробів.

По-перше, базовий нормативний документ, який регулює обіг медичних виробів в Україні – Технічний регламент щодо медичних виробів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 2.10.2013 р. № 753, – встановлює лише загальні правила щодо розроблення, виготовлення, оцінки відповідності та дистрибуції. Очевидно, що через величезну диверсифікованість медичних виробів за походженням, способом виготовлення та застосування, питання технічної та медичної стандартизації такого роду продукції залишаються актуальними науковими завданнями біомедичної інженерії.

По-друге, у фокусі дисертаційного дослідження – проблеми біомедичної стандартизації інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією. Тому такого роду дослідження робить важливий внесок й у розширення спектру якісних та ефективних методів лікування захворювань передміхурової залози, у першу чергу – доброякісної гіперплазії та простатиту. Відомі експертні оцінки, згідно яких за кількістю хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), дане захворювання є найбільш поширеною патологією сечостатевої системи у чоловіків віком більш ніж 50 років. В Україні серед чоловіків віком 50-60 років ДГПЗ виявляють у близько 20%, 60-70 років – 75%, 90 років – 88% випадків (Бойко А.І., Шмуліченко О.В., 2017 р.). Простатит також є досить поширеним захворюванням: за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України дана патологія є актуальною для 10-12% чоловічого населення (2022 р.). Таким чином, дисертаційне дослідження Дмитренко О.В. є актуальним й з медико-соціальної точки зору.

Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає у розробці та науковому обґрунтуванні нових підходів до створення та оцінки якості інвазивних медичних виробів на основі біологічно активних речовин. У дисертаційному дослідженні Дмитренко Олександри Василівни вперше обґрунтовано та розроблено рецептуру ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями на основі фітокомпозиції із екстрактів ягід карликової пальми (*Serenoa repens*), коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*) та квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*), а також проведено їх стандартизацію за фізико-хімічними та мікробіологічними показниками. Доведено, що розроблений медичний виріб є біосумісним відповідно до вимог стандартів серії ISO 10993. Вперше для оригінальної фітокомпозиції медичного виробу проведено науково-технічну оцінку ризиків, пов'язаних із застосуванням розробленого медичного виробу, що враховує вимоги ISO 14971 та Технічного регламенту щодо медичних виробів.

Без сумніву, результати роботи Дмитренко Олександри Василівни розширили та доповнили науково-методичні та науково-технічні основи класифікування та стандартизації інвазивних медичних виробів, що містять біологічно активні речовини.

Отримані результати біологічного оцінювання медичного виробу, проведені відповідно до стандартів ISO 10993, можуть бути використані органами з оцінки відповідності для підтвердження безпеки і ефективності виробу під час його сертифікації.

Розроблені рекомендації щодо оцінки ризиків медичних виробів, які враховують специфіку рослинних інгредієнтів, можуть бути адаптовані для гармонізації принципів технічного регулювання обігу медичних виробів в Україні із законодавством (рекомендаціями) Європейського Союзу.

Запропоновані методи фізико-хімічної та мікробіологічної стандартизації розробленого медичного виробу можуть бути використані при розробленні інших видів фармацевтичної та парафармацевтичної продукції.

Дисертація Дмитренко Олександри Василівни є завершеною науковою роботою, що містить всі необхідні структурні елементи: від обґрунтування актуальності та стратегії дослідження, до аналізу отриманих результатів та висновків. Частини дисертаційної роботи викладені послідовно та логічно зв'язані між собою. Наведено обґрунтування для вибору кожного методу дослідження, всі експериментальні дані супроводжуються відповідним аналізом. Експериментальні результати було опрацьовано з використанням загально прийнятих методів статистичної обробки даних.

Також було проведено порівняння отриманих результатів з даними, описаними у світовій літературі іншими дослідниками. Виходячи з узагальнення результатів дисертації, було показано, що мета дисертаційної роботи була повністю досягнута в ході виконання дослідження, а дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею. Завершується робота вичерпними розгорнутими висновками, які логічно описують отримані результати та відображують наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Характерною рисою дисертаційного дослідження є його міждисциплінарність, адже дисертанткою досліджено проблемні аспекти технічної, хімічної, біологічної та медичної стандартизації медичного виробу у формі супозиторіїв ректальних. Такого роду комплексний підхід додатково говорить на користь обґрунтованості наукових положень та висновків, сформованих у роботі.

Результати роботи впроваджено з 2023/24 н.р. у викладання дисциплін «Системи забезпечення якості у біомедичній інженерії та біофармації» та «Регуляторні відносини у біомедичній інженерії та біофармації» (магістерський рівень вищої освіти) для здобувачів спеціальності 163 Біомедична інженерія на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського, у виробничому процесі ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» та використано у методичних підходах до процедур оцінки відповідності медичних виробів, що містять біологічно активні речовини, в органі з оцінки відповідності ТОВ «УкрМедСерт».

Зв'язок роботи з державними науковими програмами, планами. Дисертаційна робота Дмитренко О.В. виконана на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського в рамках науково-дослідних робіт «Розробка інноваційних біомедичних технологій та продуктів для діагностики та лікування патологій людини» (державний реєстраційний номер 0119U103789) та «Розроблення гелю з ранозагоювальними властивостями для зовнішнього застосування» (державний реєстраційний номер 0123U104137), а також у відділі регуляторних відносин, менеджменту якості та науково-технічних розробок ТОВ «Універсальне агентство «Про-фарма».

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 співпадиння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Дмитренко Олександри Василівни 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.

Мова та стиль викладення результатів дисертаційного дослідження відповідають науковим стандартам, відзначаються чіткістю, об'єктивністю та доступністю для фахівців у відповідній галузі. Використання загальноприйнятої вітчизняної та міжнародної термінології сприяє точному висвітленню наукових положень і забезпечує зрозумілість тексту.

Дисертаційна робота складається з вступу, 4-х розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг дисертації 198 сторінок.

У дисертаційній роботі чітко та коректно сформульовано мету, яка розгортається у поставлених завданнях, визначено об'єкт та предмет роботи. Дисертанткою всебічно обґрунтовано актуальність поставленої проблеми та використання методів досліджень. Звертає увагу широкий спектр використаних сучасних методів: фізико-хімічні, біохімічні, мікробіологічні, цитологічні, фармакогностичні, інженерно-технологічні, статистичні, а також методи термінологічного аналізу, систематизації та структурного аналізу.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, визначено мету та завдання, описано методи проведення досліджень, а також висвітлено зв'язок роботи з науковими програмами. Окремо підкреслено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Також наведено перелік наукових праць, що підтверджують апробацію матеріалів дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури», який виразно підкреслює актуальність теми дослідження, сфокусований на аналізі науково-практичних проблем регулювання обігу медичних виробів на різних етапах життєвого циклу даного виду продукції. Звернемо увагу, що Дмитренко Олександрою Василівною вперше проведено системний аналіз проблемних аспектів правил класифікування та термінології сучасної нормативної бази України щодо медичних виробів, зокрема у контексті гармонізації із нормативною базою Європейського Союзу – Директивою 93/42/ЄЕС та Регламентом 2017/745

(MDR). Проведено широкий аналіз науково-практичних проблемних аспектів класифікації медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин (БАР), що є важливою проблемою, адже відчутна частина медичних виробів, що присутні на ринку України та Європейського Союзу, містять у своєму складі БАР чи речовини біологічного (біотехнологічного) походження.

Розділ «2. Матеріали та методи» містить вичерпний та детальний опис матеріалів та методів використані в ході експериментального дослідження.

В розділі 3 присвячений науковому обґрунтуванню дизайну, аналітичній та технологічній стандартизації медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями. У даному розділі значна частина результатів адресована до фармакогностичних, фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень. Спираючись на дані літератури та власні експериментальні дослідження дисертанткою проведено обґрунтування якісного та кількісного складу активних інгредієнтів та допоміжних речовин ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями. До складу активних інгредієнтів медичного виробу увійшли рослинні компоненти із відомою простатопротекторною дією (екстракти карликової пальми сереноа, любистку лікарського та календули лікарської), комбінація яких покликана синергічно підсилювати терапевтичний ефект. На основі загальноприйнятих методичних підходів та рекомендацій Державної фармакопеї України розроблено склад основи медичного виробу, а також проведено нормування та дослідження фізико-хімічних та мікробіологічних показників якості.

Розділ 4 присвячений медико-біологічним аспектам стандартизації розробленого медичного виробу з простатопротекторними властивостями. Спираючись на рекомендації міжнародних та національних документів дисертанткою було проведено біологічне та клінічне оцінювання ректальних супозиторіїв, а також здійснено аналіз ризиків медичного виробу на різних етапах життєвого циклу.

Біологічний блок досліджень адресовано до визначення цитотоксичного впливу виробу, який оцінювався за допомогою двох альтернативних підходів – дослідженні на культурі клітин *Vero* та за допомогою більш сучасного МТТ-тесту. Дані дослідження, а також експерименти *in vivo* щодо потенційної сенсibiliзуючої та шкірноподразнювальної дії засвідчили цілковиту безпечність розробленого медичного виробу.

Клінічне оцінювання дисертантка проводила згідно рекомендацій Технічного регламенту щодо медичних виробів та *Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies* (MEDDEV 2.7/1 revision 4). До уваги було взято наявну релевантну клінічну інформацію, тому висновки, зроблені

дисертанткою щодо значного терапевтичного впливу медичного виробу, який базується на виражених протизапальному, антипроліферативному ефекті та імунomodуючій дії, є цілком обґрунтованими. Погоджуємося і з висновками дисертанта щодо сприятливого співвідношення користі/ризиків для розроблених ректальних супозиторіїв.

Важливим є блок досліджень, спрямований на аналіз та вироблення рекомендацій щодо управління ризиками. Проведене дослідження з оцінки ризиків демонструє, що немає такого залишкового ризику, який за нормальних умов використання може поставити під загрозу безпеку медичного виробу супозиторіїв ректальних на основі рослинної сировини.

У висновках розкрито як наукове, так і практичне значення дисертаційного дослідження.

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 у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, 1 колективна монографія.

Також результати дисертації були апробовані на 4 наукових фахових конференціях.

Ключові положення дисертаційної роботи було висвітлено у наукових працях дисертанта. Усі опубліковані наукові матеріали підготовлені з дотриманням принципів академічної доброчесності, що засвідчує оригінальність дослідження, коректне використання джерел та відповідність сучасним науковим стандартам.

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

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.

Опонент не має принципових чи критичних зауважень до дисертаційної роботи Дмитренко Олександри Василівни. Однак, під час ознайомлення із отриманими науковими результатами (дисертацією) та публікаціями дисертанта у нас виникла низка запитань та коментарів.

1. Структура дисертації як такої є доволі громіздкою. На нашу думку, основну частину дисертації, у якій представлено результати оригінальних досліджень, доцільно було б представити чотирьома розділами, що відображають

різні аспекти стандартизації медичного виробу: фізико-хімічну, технологічну, біологічну та медичну.

2. Дисертант доволі часто у роботі використовує синонімічні поняття, що є цілком припустимим у науковій роботі. Разом із тим, під час викладення матеріалу інколи не завжди не вистачає термінологічної єдності. Наприклад, при формулювання складу активних компонентів розробленого медичного виробу дисертантка одночасно використовує *традиційну назву* однієї лікарської рослини [карликова пальма (Saw palmetto)] та *ботанічну назву* інших рослин [любисток лікарський (*Levisticum officinale*), календула лікарська (*Calendula officinalis*)].

3. При плануванні експериментів із біологічного оцінювання медичного виробу дослідження цитотоксичності було вирішено проводити одночасно двома методами: на культурі клітин *Vero* та за допомогою МТТ-тесту. Із чим пов'язаний такий вибір методів дослідження? Чи не вважає здобувач використання різних методів для визначення того ж самого показника зайвим?

4. Чи дійсно є виправданим з позицій біоетики використання *in vivo* методів біологічного оцінювання медичного виробу? Як відомо, сучасні тенденції у дослідженнях безпечності продукції у системі охорони здоров'я спрямовані до відмови від *in vivo* методів. Так, наприклад, використання тварин в оцінці безпечності косметичної продукції наразі є неприпустимим.

5. Дисертанткою приділено значну увагу обґрунтуванню різного роду механізмів терапевтичного впливу рослинних компонентів та медичного виробу як такого (розділи 3 та 4). Великий обсяг даних присвячений різним аспектам безпеки медичного виробу, зокрема й біомедичним. Тому викликає здивування відсутність у роботі проекту інструкції щодо застосування медичного виробу, який би був логічним завершенням біомедичної частини дисертаційного дослідження.

6. Зважаючи на важливе значення дисертаційного дослідження для покращення ефективності розроблення технічних файлів на медичні вироби, що містять біологічно активні речовини, та оцінки відповідності таких медичних виробів радимо дисертанту на майбутнє розробити та опублікувати у вільному доступі відповідні методичні рекомендації.

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 галузі знань 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:

Головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології
Державної установи «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова
Національної академії медичних наук України»
доктор медичних наук, професор



Юрій ГУРЖЕНКО

«21» квітня 2025 року

Підпис д.м.н., проф. Гурженка Ю.М. засвідчую:

Медичний директор

Державної установи «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова
Національної академії медичних наук України»

Валентина ХІМІЧ