

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії
запальних захворювань шкіри»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм18 (4,6)-За
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Карина ОМЕЛЬЧЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор
Інна КОВАЛЕВСЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків,
д.фарм.н., доцент
Катерина СЕМЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 51 сторінку, 10 таблиць, 6 рисунків, список джерел літератури з 33 найменувань.

Метою роботи є обґрунтування складу лікарського засобу у вигляді мазі з протизапальною та репаративною активностями. Розглянувши етіологію і патогенез захворювань шкіри як АФІ обрано екстракт сухоцвіту болотного. На підставі проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень визначено допоміжні речовини, що входять до складу м'якої лікарської форми та встановлено їх раціональний вміст.

Ключові слова: склад, технологія, м'яка лікарська форма, екстракт сухоцвіту болотного.

ANNOTATION

The qualification work contains 51 pages, 10 tables, 6 figures, a list of literature sources from 33 titles.

The purpose of the work is to substantiate the composition of the medicinal product in the form of an ointment with anti-inflammatory and reparative activities. Having considered the etiology and pathogenesis of skin diseases, an extract of dried marsh flowers was chosen as an API. On the basis of a complex of physical, chemical and technological studies, auxiliary substances included in the composition of the soft dosage form were determined and their rational content was established.

Key words: composition, technology, soft dosage form, extract of dried marsh flower.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ	7
1.1 Молекулярний механізм дисфункції епідермального бар'єру як первинних аномалій	7
1.2 Молекулярні механізми, пов'язані з дисфункцією епідермального бар'єру	11
1.3 Роль філагрину і ороговілих оболонок у патогенезе захворювань шкіри	13
Висновки розділу 1	25
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	27
2.1 Об'єкти досліджень	27
2.2 Методи досліджень	31
Висновки розділу 2	34
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ З ЕКСТРАКТОМ СУХОЦВІТУ БОЛОТНОГО	35
3.1 Вивчення розчинності екстракту сухоцвіту болотного	35
3.2 Вивчення реологічних та осмотичних властивостей зразків	44
Висновки до розділу 3	49
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	51
ДОДАТКИ	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОА – антиоксидантна активність

АФІ – активна фармацевтична інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

БАД – біологічно активна добавка

БКС – біофармацевтична класифікаційна система

ВР – допоміжні речовини

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДФУ – Державна Фармакопея України

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МКБ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

МНН – Міжнародне непатентоване найменування

ПВС – полівініловий спирт

ВСТУП

Актуальність теми. Бездоганна шкіра є однією з найбільш бажаних рис, і попит на покращення якості шкіри стрімко зростає. Доведено, що якість шкіри суттєво впливає на емоційне здоров'я, якість життя, самосприйняття та взаємодію з іншими. Атопічний дерматит (AD) є хронічним захворюванням шкіри, яке також вражає асоційовані зі шкірою бактерії. Отже, розробка ефективних лікарських засобів для відновлення функцій шкіри є актуальною задачею.

Мета дослідження. Метою роботи є визначення допоміжних речовин при розробці гелю з сухоцвітом болотним та рапсовою олією.

Завдання дослідження:

1. Провести скринінг АФІ для подальшого включення у склад лікарського засобу з протизапальними та відновлювальними властивостями.
2. Провести визначення фізико-хімічних, технологічних властивостей екстракту сухоцвіту болотного, визначити допоміжні речовини для одержання гелю з обраними активними речовинами.
3. Розробити склад та технологію отримання вмісту гелю для місцевого застосування з екстрактом сухоцвіту болотного.

Об'єкт дослідження – екстракт сухоцвіту, рапсова олія, зразки гелю.

Предмет дослідження – вибір активних компонентів та допоміжних речовин до складу гелю для місцевого застосування з екстрактом сухоцвіту болотного та рапсової олією; проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень з метою розробки складу і технології лікарського засобу у вигляді гелю.

Методи дослідження. В процесі роботи проведено: аналіз даних літератури, мікроскопічний аналіз, фармакотехнологічні випробування зразків з різними наповнювачами та зв'язувальними речовинами, фізико-хімічні дослідження, статистичний аналіз.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були обговорені у роботі VII міжнародної науково-практичної

конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», яка відбулася 24-25 листопада 2022 року у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) в онлайн режимі.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, основної частини, загальних висновків і списку використаних джерел літератури. Основна частина містить 49 сторінку, бібліографія включає 33 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

1.1 Молекулярний механізм дисфункції епідермального бар'єру як первинних аномалій

На цілісність епідермального бар'єру можуть впливати різні фактори, що беруть участь у диференціації та проліферації епідермальних клітин, міжклітинній адгезії та ліпідах шкіри. Порушення роботи цього бар'єру може спричинити шкірні захворювання, зокрема екзему. І навпаки, екзема також може пошкодити епідермальний бар'єр. Ці взаємодії через порочні цикли ускладнюють механізм у зв'язку з іншими механізмами, зокрема імунологічними реакціями. Молекулярні механізми, що стосуються аномалій епідермального бар'єру, розглядаються з точки зору таких категорій: градієнти епідермального кальцію, філагрин, ороговілі оболонки, десквамація та ліпіди шкіри.

Шкіра функціонує як бар'єр від навколишнього середовища, захищаючи від механічних впливів, мікроорганізмів, хімічних речовин і алергенів. Тісні об'єднання сприяють формуванню шкірного бар'єру в шарі зернистих клітин. Однак роговий шар, зовнішній шар шкіри, відіграє головну роль у формуванні шкірного бар'єру. Роговий шар складається з кількох шарів корнеоцитів з ороговілими оболонками, корнеодесмосом і міжклітинних ліпідних пластинок.

Структурне та функціональне порушення епідермального бар'єру може дозволити подразникам і алергенам проникнути в роговий шар, що може призвести до різних шкірних захворювань, включаючи атопічний дерматит, подразнювальний контактний дерматит і алергічний контактний дерматит. Роль порушення епідермального бар'єру в розвитку та прогресуванні цих захворювань шкіри була показана на основі клінічних даних та/або неінвазійних параметрів для оцінки подразнення шкіри. Параметри включають транс епідермальну втрату води, електропровідність, рН поверхні, ліпідний склад, кровотік шкіри, колір шкіри та товщину шкіри [5 , 6]. Однак ці шкірні захворювання можуть призвести до зворотного пошкодження шкірного бар'єру, що призведе до порочного кола [7]. Може бути важко визначити, які частини цих захворювань, зокрема контактний дерматит (або дратівливий, або

алергічний), є результатом порушення бар'єру, а не причиною. Щоб визначити роль епідермального бар'єру в розвитку та прогресуванні шкірних захворювань, аномалії бар'єру слід розглядати як первинні події. Іхтіози, викликані моногенними дефектами, є типовими захворюваннями шкіри, пов'язаними з первинною бар'єрною дисфункцією [8]. При atopічному дерматиті порушення бар'єру можуть не бути основними подіями в ураженій шкірі. Однак вони можуть відігравати певну роль частково як первинні аномалії, оскільки аномалії епідермального бар'єру вже присутні на шкірі без пошкоджень при atopічному дерматиті [1]. Травма епідермісу внаслідок зняття стрічки або нанесення подразника також призводить до початкового руйнування бар'єру, хоча результат у певні моменти часу може поєднуватися з компенсаторними реакціями з подальшою травмою.

Причинні механізми, пов'язані з первинною дисфункцією епідермального бар'єру, можуть бути більш цінними для профілактики шкірних захворювань, викликаних аномаліями бар'єру. Однак механізм, що лежить в основі, обговорювався в основному у зв'язку з імунологічними реакціями, включаючи продукцію цитокінів [10].

1.2 Молекулярні механізми, пов'язані з дисфункцією епідермального бар'єру

На формування та підтримку цілісності шкірного бар'єру можуть впливати генетичні та екологічні фактори, що беруть участь у диференціації та проліферації епідермальних клітин, міжклітинній адгезії та ліпідах шкіри. Механізми, пов'язані з дисфункцією епідермального бар'єру на молекулярному рівні, зазвичай ілюструють мутації філагрину [3]. Стосовно механізму цілісності шкірного бар'єру, роль епідермальних градієнтів кальцію можна розглядати на основі їх впливу на проліферацію та диференціювання кератиноцитів [12]. Необхідно враховувати роль структурних компонентів епідермального бар'єру, таких як ліпіди шкіри, у підтримці цілісності епідермального бар'єру. Крім того, фактори, пов'язані з динамічною рівновагою, включаючи десквамацію, ймовірно, беруть участь у підтримці цілісності епідермального бар'єру.

Епідерміс ссавців демонструє характерний градієнт кальцію, утворений головним чином вивільненням кальцію $^{2+}$ із запасів ендоплазматичного ретикулуму та надходженням кальцію $^{2+}$ із позаклітинних джерел. Градієнти кальцію не обмежуються роговим шаром та епідермісу. Рівень кальцію низький у базальному та остистому шарах, тоді як рівень зростає до зернистого шару. Рівень кальцію знову знижується у роговому шару. Епідермальний градієнт кальцію відіграє вирішальну роль у диференціації кератиноцитів і формуванні епідермального бар'єру. З іншого боку, градієнт зникає після гострого порушення бар'єру та реформується з відновленням бар'єрної функції, що вказує на те, що епідермальний бар'єр може зворотно регулювати формування градієнта кальцію [13]. Тому може бути непросто визначити, чи є зникнення кальцієвого градієнта або руйнування бар'єру основною подією за певних умов.

Зв'язок між епідермальним градієнтом кальцію та цілісністю та функцією епідермального бар'єру можна визначити за синдромом кератиту, іхтіозу та глухоти (КІГ). Як впливає з назви синдрому, іхтіоз є основною аномалією шкіри, що супроводжується долонно-підшовною кератодермією та еритрокератодермією. Синдром КІГ може бути спричинений гетерозиготними домінантними міссенс-мутаціями в генах GJB2 (білок щілинного з'єднання бета 2) і GJB6 (білок щілинного з'єднання бета 6), що кодують коннексин 26 (Cx26) і Cx30 відповідно. Ці мутації збільшують вивільнення АТФ і приплив кальцію $^{2+}$, що порушує епідермальний градієнт кальцію, що призводить до дефекту бар'єру [14]. Гіперкератоз, такий як долонно-підшовна кератодермія та еритрокератодермія при синдромі КІГ, розглядається як компенсаторна реакція на дефект бар'єру. Результати, схожі на синдром КІГ людини, були продемонстровані мишами з гетерозиготними мутаціями Cx26 (Cx26S17F), що підтверджує зв'язок між зміненими епідермальними градієнтами кальцію та дефектними епідермальними бар'єрами [15]. На додаток до цих патологічних станів, старіння шкіри пов'язане зі зниженням функції епідермального бар'єру. Швидкість обміну кератиноцитів уповільнюється зі старінням. Роль кальцію в старінні шкіри була продемонстрована на основі руйнування епідермального градієнта кальцію під час процесу старіння [16].

Що стосується формування та гомеостазу епідермального градієнта кальцію в кератиноцитах, роль кальцій-чутливого рецептора (КальціюR), епідермальних кальцієвих каналів (канали транзиторного рецепторного потенціалу (TRP), канали входу кальцію, керовані накопичувачем (SOCE), і керовані напругою кальцієві канали) і кальмодуліноподібний білок шкіри (CLSP) [17]. Роль кальцію у гомеостазі епідермального бар'єру доведена результатами, отриманими на мишах з нокаутом кальцію, специфічних для кератиноцитів [20]. Дефектний епідермальний бар'єр, який виявляється у нокаутних мишей, і аномальна кількість кальцію зі зниженою диференціацією в кератиноцитах, культивованих у цих мишей, вказує на те, що епідермальні градієнти кальцію, змінені делецією кальцію, порушують диференціювання кератиноцитів і епідермальні бар'єри. Існують дані того, що канали TRP можуть регулювати гомеостаз шкірного бар'єру з диференціюванням і проліферацією кератиноцитів. Канали TRP реагують на зміни факторів навколишнього середовища, такі як активація TRP ванілоїду типу 1 (TRPV1) теплом (42 °C), капсаїцину або TRPV4 теплом (>30 °C) і гіпоосмолярністю [21]. У випадку TRPV1 блокада активації за допомогою сполуки-антагоніста TRPV1 може пригнічувати симптоми, схожі на atopічний дерматит, прискорюючи відновлення шкірного бар'єру в мишачих моделях atopічного дерматиту [22]. З іншого боку, повідомлялося, що блокада активації TRPV4 фізичними та хімічними подразниками, можливо, порушує цілісність епідермального бар'єру та гомеостаз у кератиноцитах людини, шкірі людини *ex vivo* та мишах без TRPV4 [23]. Два білки STIM 1 (молекула стромальної взаємодії 1) і Orai1 (модулятор кальцію ORAI, активований вивільненням кальцію 1), були ідентифіковані як важливі компоненти в кератиноцитах людини. STIM1 як датчик кальцію ендоплазматичного ретикулуму може активувати Orai 1, коли рівень кальцію ендоплазматичного ретикулуму знижується. Пониження регуляції Orai1 може скасувати кальцієву реакцію, спричинену перемиканням кальцію, що призводить до порушення диференціації кератиноцитів та епідермального бар'єру в кератиноцитах людини та мишей з нокаутом Orai1 [24]. Активація Orai1 також може спричинити atopічний дерматит із дисфункцією бар'єру. Однак механізм

полягає в тому, що активація Orai1 викликає Th2- і Th22-відхилені імунні реакції через вивільнення великої кількості TSLP (лімфопротейну стромы тимуса) з кератиноцитів [25]. Новий білок, що зв'язує кальцій, CSLP, особливо поширений у диференційованому епідермісі. Він може модулювати кальцій-залежні білки, що беруть участь у формуванні епідермального бар'єру [18]. Хоча CSLP був пов'язаний з atopічним дерматитом, підвищення регуляції в епідермісі гострого, але не незагостреного atopічного дерматиту [18] свідчить про те, що посилення CSLP при atopічному дерматиті є компенсаторною реакцією для бар'єрного гомеостазу.

Кальцій є необхідною умовою диференціації кератиноцитів. Крім того, було продемонстровано, що градієнти кальцію можуть регулювати склад ліпідів шкіри через утворення та секрецію пластинчастих тілець, як виявлено помітним зниженням вмісту лінолеоїл ω -етерифікованих керамідів при синдромі КІГ [14]. Кальцієві градієнти також беруть участь у перебудові СЕ через синтез компонентів СЕ та зшивання з плазматичною мембраною, як показано хронологічним старінням шкіри [17]. Ці результати вказують на те, що градієнти епідермального кальцію, можливо, можуть відігравати певну роль у співпраці з іншими механізмами, залученими до гомеостазу епідермального бар'єру.

У сукупності дані, виявлені при синдромі КІГ і хронологічному старінні, свідчать про роль епідермальних градієнтів кальцію у функції епідермального бар'єру. Дані експериментальних захворювань шкіри також свідчать про потенційну роль молекул, які беруть участь у формуванні епідермального градієнта кальцію (кальцію, TRPV1, TRPV4 та Orai1) у гомеостазі епідермального бар'єру (рис 1.1), хоча їхнє клінічне значення ще належить з'ясувати.

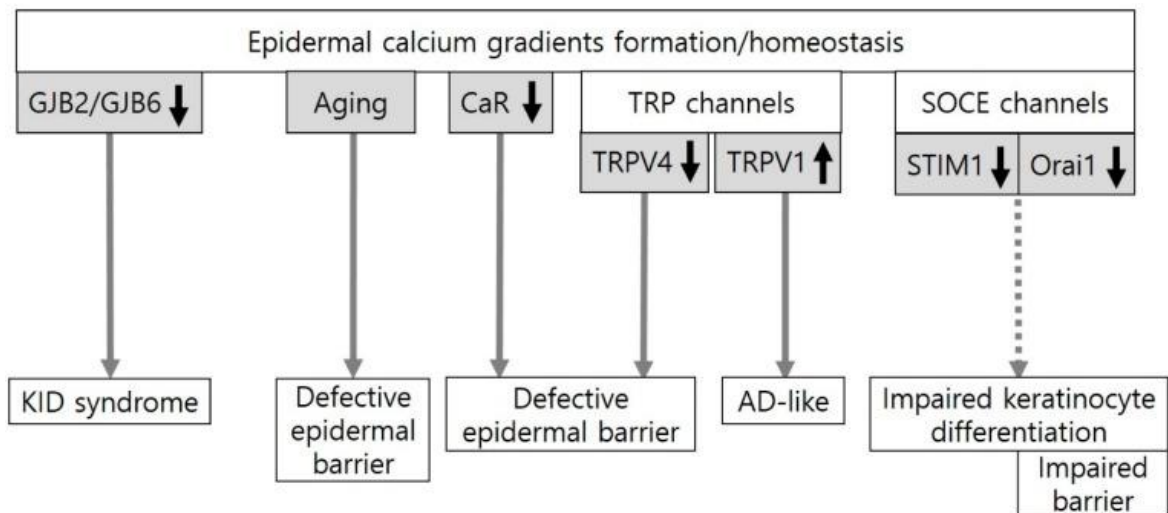


Рисунок 1.1. Зв'язок між градієнтами епідермального кальцію та епідермальним бар'єром.

Епідермальні градієнти кальцію були змінені при синдромі кератиту-іхтіозу-глухоти, спричиненому місенс-мутаціями білка щілинного з'єднання бета 2 (GJB2) або GJB6, а також при хронологічному старінні шкіри. Утворення та гомеостаз епідермальних градієнтів кальцію можуть регулюватися рецептором, що сприймає кальцій, каналами транзиторного рецепторного потенціалу (TRP) і каналами надходження кальцію, керованими накопичувачами (SOCE). Делеція кальцію, яка його інгібує, порушує епідермальний бар'єр у мишей. У каналах TRP активація TRPV4, яка може бути індукована теплом (>30 °C) і гіпоосмолярністю, відіграє важливу роль у формуванні та відновленні епідермального бар'єру у мишей. З іншого боку, блокада активації TRPV1 фізичними та хімічними подразниками, такими як тепло (42 °C) і капсаїцин, може пригнічувати симптоми, подібні до atopічного дерматиту (AD), у мишей. Два важливі компоненти SOCE, STIM1 (молекула стромальної взаємодії) і Orai 1 (ORA, активований вивільненням кальцію модулятор кальцію), активуються виснаженням запасів кальцію в ендоплазматичному ретикулумі (ER). Зниження регуляції Orai може погіршити диференціювання кератиноцитів і бар'єрний гомеостаз у мишей.

1.3 Роль філагрину і ороговілих оболонок у патогенезе захворювань шкіри

Філагрін випускається як полімерний профілагрін. Філагрін як основний білок, що зв'язує кератин, зберігається в кератогіалінових гранулах у вигляді комплексу кератин-профілагрін у гранулярному шарі. Під час зроговіння профілагрін розщеплюється на мономери філагрину кількома протеазами. SASPase (шкірна аспарагінова протеаза) є протеазою-кандидатом для розщеплення лінкера профілагрину. Окрім зв'язування з кератиновими філаментами всередині корнеоцитів, філагрін також зв'язується з клітинами.

Найвідомішими молекулярними механізмами, пов'язаними з дефектною бар'єрною функцією, є мутації філагрину (рис 1.2). На додаток до перехресного зшивання з клітинами, мономери філагрину розкладаються з утворенням уроканової кислоти та піролідинкарбонової кислоти, які сприяють кислому рН шкіри та здатності утримувати воду. Водневий показник шкіри впливає на численні фактори, пов'язані з цілісністю епідермального бар'єру, наприклад, на синтез ліпідів і десквамацію шляхом регуляції ферментативної активності. Було показано, що філагрін бере участь у дефектній бар'єрній функції, спричиненій дефіцитом філагрину. Мутації втрати функції в FLG, який кодує філагрін, були виявлені при atopічному дерматиті. Мутації FLG також пов'язані з іншими захворюваннями шкіри, такими як вульгарний іхтіоз, професійний контактний дерматит та хронічна екзема рук. Мономери філагрину утворюються SASP-азою. Мутації з втратою функції, що кодує аспарагінову пептидазу, яка також відома як SASPase, не можуть утворювати філагрін, що призводить до дефіциту філагрину із сухою шкірою у мишей. Хоча це відкриття свідчить про роль метаболічного процесу філагрину в atopічному дерматиті, мутації не пов'язані з atopічним дерматитом або сухістю шкіри у людей.

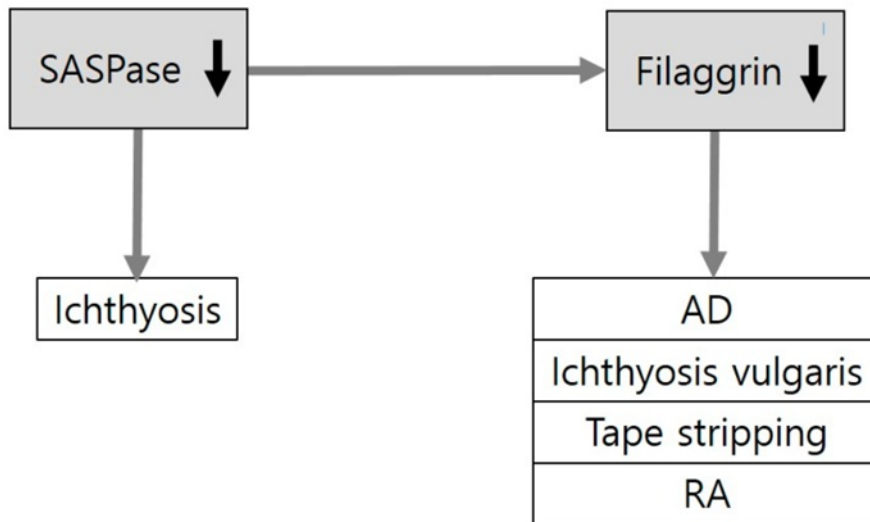


Рисунок 1.2 Зниження регуляції філаггріну при захворюваннях шкіри та експериментальних умовах, пов'язаних з дисфункцією епідермального бар'єру

Встановлені механізми дії філаггріну на підтримку гомеостазу структурного та функціонального епідермального бар'єру можуть сприяти поступовому розширенню ролі філаггріну в шкірних захворюваннях, крім atopічного дерматиту (рис. 1.2).

Ороговілі клітини є найбільш нерозчинними компонентами, що утворюються під плазматичною мембраною корнеоцитів. Ороговілі клітини складаються з різних молекул, таких як інволюкрин, лорикрин, малі багаті проліном білки (SPRR), енвоплакін, периплакін та інгібітор цистеїнової протеази А (цистатин А). Молекули зшиваються трансглютаміназами (TGase).

Повідомлялося про зв'язок між мутаціями в генах попередника CE SPRR і SPRR3 і atopічним дерматитом. Мутації в лорикрині, головному компоненті CE, що становить до 70% білка рогового шару, найчастіше пов'язані з лорикриною кератодермією. Зниження рівня лорикрину також часто пов'язане з atopічним дерматитом. Однак лише легкі симптоми розвиваються з нормальними на вигляд ороговілими клітинами у мишей з нокаутом лорикрину. Енвоплакін і периплакін відіграють певну роль у зв'язуванні їх із проміжними філаментами. Однак потрібний нокаут енвоплакіну, периплакіну та інволюкрину необхідний для індукції аномальних ороговілих клітин. Мутації або дефіцит інволюкрину, незважаючи на те, що він є основним компонентом ороговілих клітин, може бути

недостатнім для розвитку atopічного дерматиту. Лише тонкий фенотип через мутації або недоліки цих основних компонентів ороговілих клітин може вказувати на існування сильних компенсаторних механізмів. Мутація втрати функції в *CSTA*, гені, що кодує цистатин А, може індукувати аутосомно-рецесивний ексфолюативний іхтіоз зі зменшеною товщиною цих клітин та аномаліями пластинчастого тіла. Синдром акрального лущення шкіри, який є аутосомно-рецесивним генодерматозом, що характеризується безсимптомним лущенням рук і ніг, також може бути спричинений мутацією втрати функції в *CSTA*.

Синдром акрального лущення шкіри також може бути викликаний міссенс-мутаціями в *TGase 5*. Дефіцит *TGase* через мутацію в *TGM1* (трансглютаміназа 1), що кодує фермент *TGase*, може спричинити пластинчастий іхтіоз, аутосомно-рецесивний вроджений іхтіоз. Роль *Tgase1* або *Tgase5* у функції епідермального бар'єру на основі утворення ороговілих клітин також була ідентифікована у мишей. Однак порушення їх, спричинене втратою експресії *Tgm1* у ембріонів, не розвивається у дорослих через компенсаторну регуляцію експресії *Tgm5*. Для порушення СЕ втрата експресії *Tgm1* і *Tgm5* вважається важливою у дорослих мишей. Хоча незрозуміло, чи можуть різні ефекти дефіциту *TGase* на порушення клітин залежати від часу, необхідного для розвитку дефіциту, їх генетичні варіації не були пов'язані з atopічним дерматитом. Натомість при atopічному дерматиті спостерігалось значне збільшення експресії мРНК *TGM3*.

Зменшені компоненти клітин також можуть бути викликані переважаючими експериментальними умовами порушення епідермального бар'єру. Ретиноєва кислота часто використовується для викликання сухості та лущення шкіри. Це може зменшити рівні лорикрину та *SPRRs* у кератиноцитах людини та шкірі мишей залежно від дози. На відміну від цих результатів щодо atopічного дерматиту, іхтіозу та застосувань ретиноєвої кислоти, було встановлено, що рівні експресії кількох білків ороговілих клітин підвищуються при руйнуванні епідермального бар'єру шкіри людини шляхом зняття стрічки та

при подразненні шкіри застосуванням додецилсульфату натрію. Однак такі результати розглядаються як компенсаторна реакція для відновлення бар'єру.

Відомо, що потенційний зв'язок кількох компонентів ороговілих клітин з розладами шкіри та експериментальними умовами, що демонструють порушення бар'єру, вказує на роль компонентів ороговілих клітин у бар'єрному гомеостазі (рис. 1.3). Проте мінімальні зміни викликані абляцією окремих структурних компонентів ороговілих клітин.

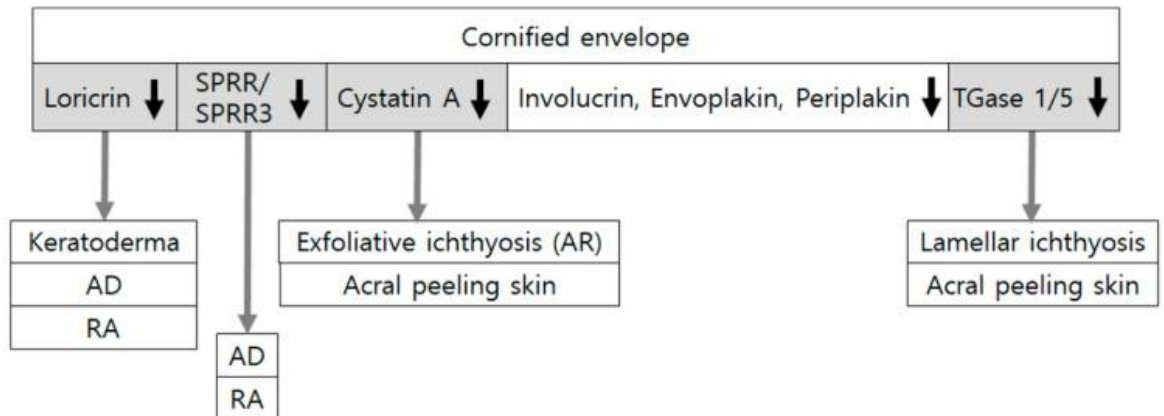


Рисунок 1.3. Схема зниження регуляції компонентів ороговілої оболонки при захворюваннях шкіри та експериментальних умовах, пов'язаних з дисфункцією епідермального бар'єру

Десквамація — це поступове невидиме відшарування корнеоцитів, яке визначається синтезом і деградацією корнеодесмосомальних білків *de novo*. Корнеодесмосоми — це модифіковані десмосоми, які утворюються, коли кератиноцити диференціюються з зернистих клітинних шарів у ороговілі клітинні шари. Вони відіграють вирішальну роль у міжклітинній адгезії корнеоцитів. Корнеодесмосоми складаються з десмоглеїну, десмоколіну і корнеодесмозину. Деградація корнеодесмосомальних білків контролюється протеазами та різними інгібіторами. Калікреїн-споріднені пептидази (KLK) і катепсини входять до складу протеаз. Інгібіторами деградації вважаються інгібітори протеази, сульфат холестерину і кислотний градієнт. П'ятнадцять різних серинових протеаз сімейства KLK були виявлені в нормальній шкірі людини. Активність серинових протеаз KLKs контролюється інгібіторами

серинових протеаз, включаючи антилейкопротеазу, елафін (шкірна антилейкопротеаза; SKALP) та інгібітор лімфоцитопроліферативного Kazal типу 5 (LEKTI).

Дефекти самих компонентів корнеодесмосоми були залучені до аномалії корнеодесмосоми та призводили до порушення епідермального бар'єру наступним чином: аномалії в генах, що кодують корнеодесмозин, можуть викликати генералізований запальний тип синдрому лущення шкіри, а гени, що кодують десмоглеїн, можуть індукувати інший генералізований запальний тип синдрому лущення шкіри, синдром SAM (важкий шкірний дерматит, численні алергії та метаболічне виснаження).

Деградація корнеодесмосоми прискорюється щоразу, коли активність протеази перемагає активність інгібіторів протеази, що призводить до передчасного руйнування корнеодесмосом. Одним із відомих прикладів є важка аутосомно-рецесивна форма іхтіозу, синдром Нетертона, викликана дефектом гена серин-специфічного інгібітора Kazal типу 5 (SPINK5), що кодує LEKTI. Синдром Нетертона також був запропонований як генералізований запальний тип синдрому лущення шкіри. Відсутність інгібування серинової протеази може збільшити активність KLLKs, тим самим викликаючи прискорення деградації корнеодесмосоми. Комбіноване зниження протеолітичної активності шляхом зниження регуляції KLLK5 за наявності мутації SPINK5 із втратою функції на тваринній моделі або на моделі органотипічної культури шкіри призвело до зміни симптомів із відновленням структури корнеодесмосоми та серйозних дефектів шкірного бар'єру. Ці результати підкреслюють, що деградація корнеодесмосоми залежить від суми активності протеази та інгібітора. На додаток до підвищеної активності серинових протеаз, повідомляється, що активність TGase збільшується при синдромі Нетертона, що сприяє новому функціональному зв'язку між LEKTI і TGase. Враховуючи, що порушення деградації корнеодесмосоми може призвести до гіперкератозу як клінічного симптому, гіперкератоз не розглядається як причина дисфункції бар'єру, пов'язаної з десквамацією. Насправді гіперкератоз виникає в ураженій шкірі atopічним дерматитом через збільшення LEKTI як компенсаторної реакції для

подолання підвищеної регуляції активності KLK7 зі зниженою загальною протеолітичною активністю. Однак гіперкератоз також розвивається на шкірі без уражень атопічного дерматиту через зниження активності серинової протеази, що відрізняється від механізму ураження шкіри при атопічному дерматиті. Подібним чином, при синдромі аутосомно-рецесивного іхтіозу-гіпотрихозу, викликаного мутацією втрати функції гена ST14, що кодує матриптазу, трансмембранну серинову протеазу типу II, повідомлялося про порушення деградації корнеодесмосоми. Оскільки аномалії бар'єру шкіри без уражень атопічного дерматиту та іхтіозу, спричинені моногенними дефектами, вважаються первинними, десквамація може не бути механізмом, залученим до дисфункції бар'єру при атопічному дерматиті та певному типі іхтіозу.

Експериментальні умови можуть впливати на порушення шкірного бар'єру через дисбаланс активності між протеазами та інгібіторами. Ретиноева кислота, ймовірно, може полегшити проникнення застосовуваних агентів через втрату когезії корнеоцитів. Підвищення протеолітичної активності від регуляції KLK без зміни LEKTI було ідентифіковано як механізм індукованої ретиноевою кислотою прискореної десквамації. Миття з милом або миючими засобами та тривале застосування місцевих кортикостероїдів може збільшити виробництво KLK.

У сукупності прискорена десквамація через зниження синтезу корнеодесмосоми або посилення деградації корнеодесмосоми пов'язана з розладами шкіри та дисфункцією бар'єру в експериментальних умовах (рис. 1.4), що свідчить про важливу роль десквамації у цілісності епідермального бар'єру та гомеостазі.

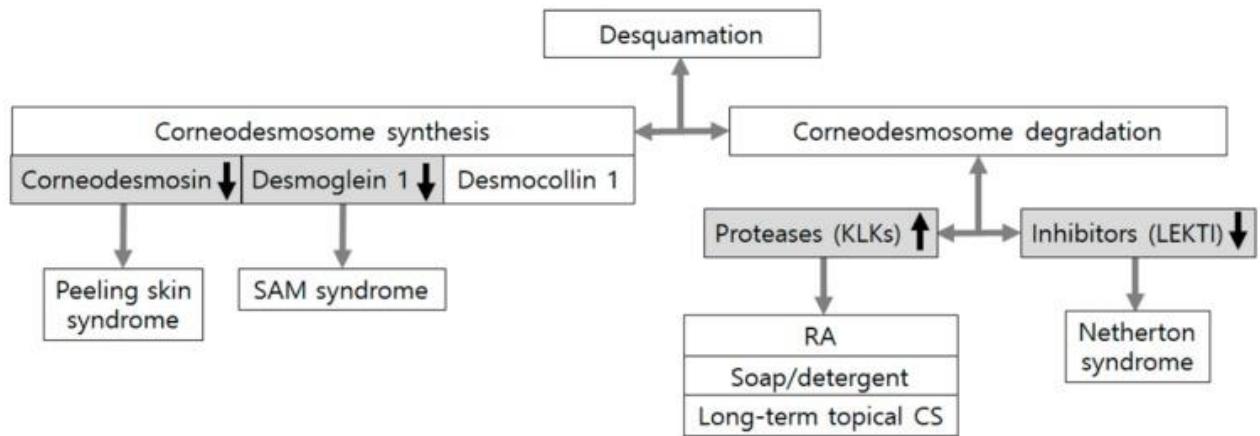


Рисунок 1.4. Дефекти корнеодесмосом при захворюваннях шкіри, пов'язаних з дисфункцією епідермального бар'єру.

Ліпіди шкіри, які складають позаклітинний матрикс ороговілих клітин, складаються з холестерину, вільних жирних кислот і керамідів. Ці ліпіди накопичуються, утворюючи щільні ліпідні шари, ліпідні ламели, що залежить від складу ліпідів. Ліпіди-попередники синтезуються в кератиноцитах, хоча ліпіди, отримані із сальних залоз і позашкірні джерела, можуть сприяти формуванню пулу епідермальних ліпідів. Ліпіди ороговілих клітин скелетуються з кератиноцитів у позаклітинний простір через пластинчасті тільця, які містять фосфогліцериди, сфінгомієлін і глюкозилцераміди. Після секреції ці ліпіди далі метаболізуються ферментами, які спільно секретуються в пластинчастих тільцях, які включають глюкоцереброзидазу, сфінгомієліназу та фосфоліпазу А. Ізоформи рецептора, активованого проліферацією пероксисом (PPAR) (альфа, бета/дельта та гамма) та ізоформи печінкового X рецептора (LXR) експресуються в епідермісі. Активація цих рецепторів може стимулювати метаболізм епідермальних ліпідів, такий як синтез епідермальних ліпідів, формування та секрецію пластинчастого тіла, а також активність ферментів, які беруть участь у позаклітинній переробці ліпідів у роговому шарі [20] .

Зміни в ліпідному складі викликають аномальну організацію його складових, що призводить до порушення функції епідермального бар'єру. Більшість досліджень пов'язані з порушеннями синтезу керамідів. Керамід є структурною основою сфінголіпідів і демонструє структурну різноманітність, особливо в епідермісі. Зміни в керамідах, включаючи рівні, склад і довжину

ланцюгів, є найбільш характерною ознакою atopічного дерматиту. Відкриті клінічні дослідження показали, що застосування ліпідної суміші з доміантним вмістом керамідів може покращити симптоми atopічного дерматиту зі зменшенням трансепідермальної втрати води, що підтверджує важливу роль кераміду в atopічному дерматиті. Сфінгомієлін у епідермісі є попередником кераміду. Сфінгомієлінсинтаза (SGMS) генерує сфінгомієлін. Вміст сфінгомієліну та кераміду був знижений у *Sgms2*-нокаутованих мишей з бар'єрною дисфункцією. Кераміди є похідними глюкозилцерамідів, які синтезуються UDP-глюкозоцерамідглюкозилтрансферазою (UGCG). Дефіцит UGCG викликає виснаження глюкозилцерамідів і фенотип шкіри, подібний до іхтіозу, у мишей. Аномальний синтез керамідів, зокрема ацилцераміду з ультрадовгим ланцюгом, існує в епідермісі та бере участь у патогенезі різних іхтіозів та синдромів іхтіозу. Мутації з втратою функції в *NIPAL4* викликають аутосомно-рецесивний вроджений іхтіоз. Рівні ацилцераміду знижуються з порушенням формування ліпідної багаточарової структури у мишей з нокаутом *Nipal4*, що вказує на роль дефіциту *NIPAL4* у дефектах епідермального бар'єру. *CYP4F22* є ω -гідроксилазою жирної кислоти, яка бере участь у синтезі ацилцераміду. Мутації з втратою функції *CYP4F22* викликають аутосомно-рецесивний вроджений іхтіоз. Порушення утворення ліпідної пластинки з майже повною втратою ацилцераміду та його попередника ω -гідроксицераміду було продемонстровано у нокаутних мишей. Мутації з втратою функції в *ALOX12B* і *ALOXE3*, які необхідні для генерації ω -гідроксицераміду, можуть спричинити аутосомно-рецесивний вроджений іхтіоз. Ліпаза 1, що містить домен пататинподібної фосфоліпази (*PNPLA1*), бере участь у біосинтезі ω -O-ацилцераміду, особливого класу сфінголіпідів, каталізуючи ω -O-естерифікацію лінолевої кислоти. Мутації гена *PNPLA1* також викликають аутосомно-рецесивний вроджений іхтіоз шляхом блокади продукції ω -O-ацилцераміду з супутнім накопиченням їх попередників. Було виявлено, що білок 5, що містить домен α/β гідролази (*ABHD5*), взаємодіє з *PNPLA1* як коактиватор. Можна легко зробити висновок, що мутації *ABHD5* можуть знижувати епідермальний синтез ω -O-ацилцераміду, тим самим викликаючи іхтіоз. Дефіцит порівняльної

ідентифікації гена-58 (CGI58) також порушує синтез ω -О-ацилцераміду з серйозними дефектами бар'єру у Cgi58-дефіцитних мишей. Нещодавно при іхтіозі були виявлені мутації в SDR9C7, що кодує член 7 сімейства коротколанцюгових дегідрогеназ/редуктаз 9C (SDR9C7). Повна втрата виду ω -О-ацилцераміду, етерифікованого лінолеат-9,10-транс-епокси-11E-13-кетонем, була запропонована як механізм, заснований на результатах нокауту Sdr9c7 миші. Довготривале застосування місцевих глюкокортикоїдів може змінити ліпідні профілі підшкірного шкірного покриву, зокрема цераміду з довгим ланцюгом, пов'язаного складним ефіром, що призведе до дефектів шкірного бар'єру.

Незважаючи на те, що вільні жирні кислоти та холестерин є основними складовими ліпідів шкіри, мало повідомлялося про зв'язок між зміненим синтезом цих ліпідів і дисфункцією шкірного бар'єру. Елонгази жирних кислот (ELOVL) беруть участь у синтезі дуже довголанцюгових жирних кислот. Різний набір мутацій ELOVL4 може спричинити нервово-шкірний розлад, що характеризується іхтіозом, судомами, інтелектуальною недостатністю та іхтіозом. Пригнічення синтезу холестерину, можливо, через мутації втрати функції в NADP-залежному гені, подібному до стероїддегідрогенази (NSDHL), може спричинити синдром «ДИТЯ» (вроджена гемідисплазія з іхтіозиформною еритродермією та дефектами кінцівок). Проте зниження холестерину, яке знижує вміст інкорпорованого холестерину приблизно до половини нормального значення, показало незначний вплив на порядок ліпідного ланцюга без шкоди для бар'єрної функції в ізольованих ороговілих клітин людини. За умов угруповання дефіциту з цитокінами Th2, дефіцит холестерину, ймовірно, викликає atopічний дерматит, подібний до змін із порушенням епідермального бар'єру.

Щодо формування пластинчастого тіла та секреції, повідомлялося про деякі доказові дані. Цераміди утворюються з глюкозилцерамідів після секреції пластинчастих тілець. АТФ-зв'язуючий касетний транспортер A12 (АВ кальцію 12) може сприяти доставці глюкозилцерамідів до пластинчастих тіл у кератиноцитах. Мутація втрати функції в АВ кальцію 12 порушує формування

ліпідної пластинчастої мембрани в роговому шарі, викликаючи іхтіоз арлекіна, який є найважчим фенотипом аутосомно-рецесивного вродженого іхтіозу. Хоча дефіцит АВ кальцію 12 не був виявлений при атопічному дерматиті, їх зв'язок можна встановити з результату, який показує, що цераміди можуть посилювати експресію АВ кальцію 12 через сигнальний шлях, опосередкований PPAR. Мутації в VPS33B і VIPAS39 викликають синдром ARS (артрогрипоз, дисфункція нирок і холестаза). Миші, нокаутовані VPS33B або VIPAS39, показали аномальну морфологію та локалізацію пластинчастого тіла зі зменшеною товщиною ороговілих клітин та відкладенням ліпідів у роговому шарі. Мутація втрати функції в CSTA показала передчасну секрецію пластинчастого тіла та затримку обробки секретованого вмісту пластинчастого тіла. Результат сайленсингу Rab11a у відновленому епідермісі людини свідчить про те, що ГТФаза Rab11a може регулювати біогенез пластинчастого тіла. Дефіцит транспортного білка жирної кислоти 4 (FATP4) може спричинити синдром недоношеності іхтіозу. FATP4 є ацил-КоА-синтетазою, одним із білків, які беруть участь у поглинанні довголанцюгових жирних кислот шляхом регулювання жирових ацильних фрагментів. Аномалії пластинчастого тіла виявляються у Fatp4-нокаутованих мишей зі зміненим ліпідним складом шкіри. Хоча зміни в транспортерах ліпідів були в основному пов'язані з іхтіозом, мутація FATP4 також викликала атопічний дерматит.

Ці дані, засновані на доказах, вказують на те, що більшість шкірних захворювань, які виявляють дефекти ліпідів шкіри, були зареєстровані у зв'язку з аномаліями ліпідного складу. Було лише кілька повідомлень про формування та секрецію пластинчастого тіла або про активність ферментів, які беруть участь у позаклітинній переробці ліпідів у роговому шарі (рис. 1.5 а, б).

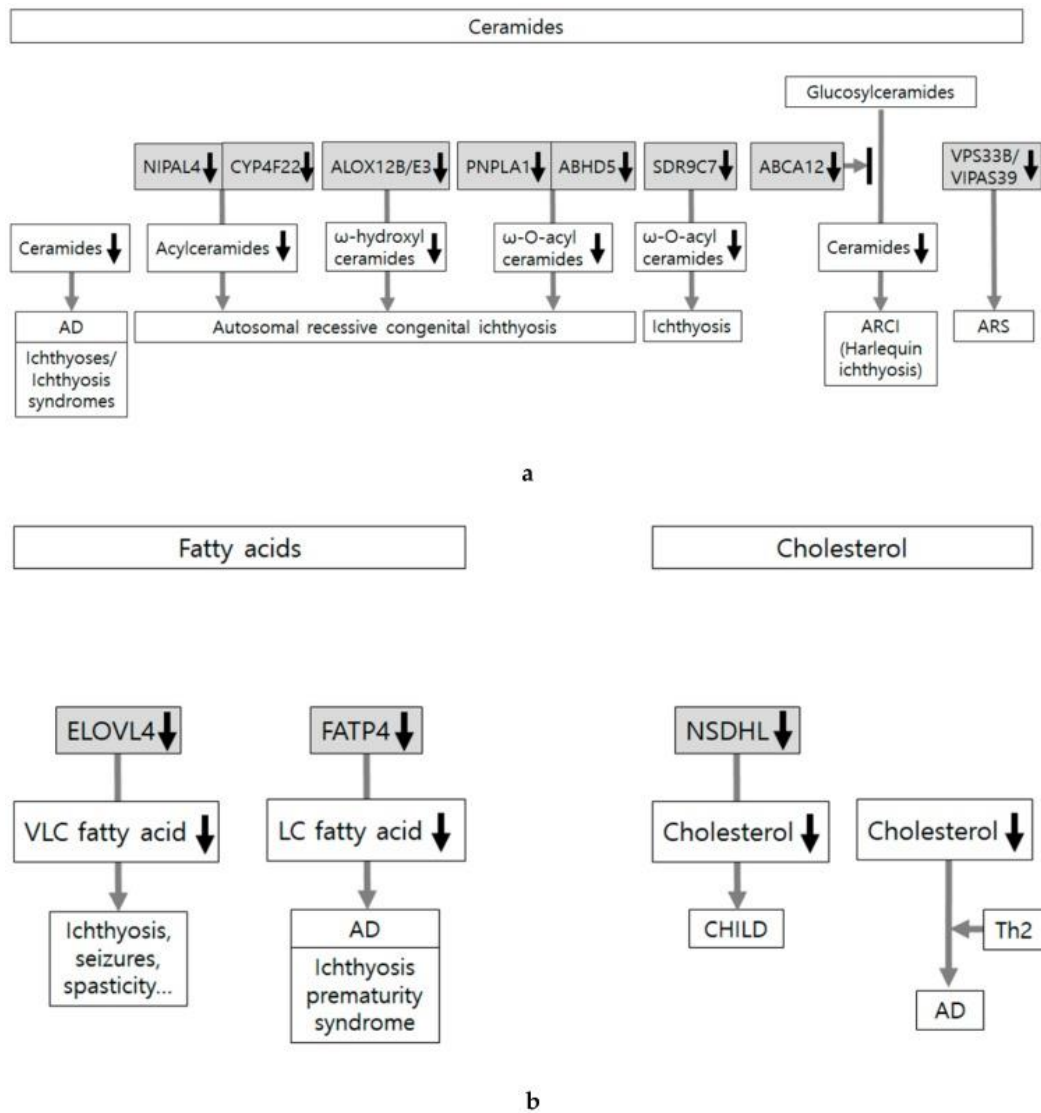


Рисунок 1.5. Схема зміни ліпідів шкіри при захворюваннях шкіри, що демонструють дисфункцію епідермального бар'єру

Ліпіди шкіри складаються з керамідів (рис. 1.5 а), вільних жирних кислот і холестерину. Аномалії ліпідного складу, транспорту та позаклітинної організації викликають аномальну організацію ліпідів. Більшість повідомлень стосується аномалій керамідів, які пов'язані з іхтіозом, синдромом іхтіозу та atopічним дерматитом (АД). Мутації з втратою функції в АВ кальцію 12 (АТФ-зв'язуючий касетний транспортер А12) викликають іхтіоз арлекіна, найважчий фенотип аутосомно-рецесивного вродженого іхтіозу (АRCІ). Мутації втрати функції в NIPAL4 (NIPA-подібний домен), CYP4F22, ALOX12B і ALOXE3, PNPLA1 (пататиноподібний фосфоліпазний домен, що містить ліпазу 1) і ABHD5 (α/β -гідролазний домен, що містить білок 5) також спричиняють АRCІ.

Про зв'язок між зміненим синтезом вільних жирних кислот/холестерину та дисфункцією шкірного бар'єру відомо небагато (рис. 1.5 б). Мутації з втратою функції в ELOVL4 (елонгаза жирних кислот 4) і FATP4 (транспортний білок жирних кислот 4) зменшують кількість жирних кислот з дуже довгим ланцюгом (VLC) або LC і спричиняють нервово-шкірні розлади (характеризуються іхтіозом, судомами, спастичністю, інтелектуальною недостатністю), іхтіоз і синдром недоношеності. Незважаючи на те, що мутації втрати функції в NSDHL (НАДФ-залежна стероїдна дегідрогеназа подібна) пригнічують синтез холестерину та спричиняють синдром «Дитя» (вроджена гемідисплазія з іхтіозиформною еритродермією та дефектами кінцівок), виснаження холестерину не вважається достатнім для індукції атопічного дерматиту. при відсутності цитокінів Th2.

Висновки до розділу 1

Показано, що аномалії факторів, залучених до цілісності епідермального бар'єру, таких як градієнти епідермального кальцію, філагрин, ороговілі оболонки, десквамація корнеодесмосом і ліпіди шкіри, пов'язані з дисфункцією епідермального бар'єру. Дані, виявлені при захворюваннях шкіри, спричинених моногенними дефектами, пов'язаними з дисфункцією епідермального бар'єру, можуть надати надійні підказки або зрозуміти механізми, що лежать в основі дисфункції епідермального бар'єру як первинних явищ. Фактори, пов'язані з іхтіозом, атопічний дерматит без загострення або ураження, а також ранній етап експериментального подразнення можна вважати причинами, а не результатами дисфункції шкірного бар'єру.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

Як об'єкт дослідження був обраний екстракт сухоцвіт болотний.

Горлянка, або жаб'я трава, а по-науковому — сухоцвіт болотний, давно зарекомендувала себе в народній медицині як життєдайний дар землі. Навіть зараз, в епоху високорозвиненої медицини, лікувальні властивості трави сухоцвіту широко використовують і народні цілителі, і професійні медики. Хімічний склад рослини не вивчений до кінця. Але навіть те, що відомо, не може не вразити. Речовини, які містяться в рослині, впливають на організм людини найрізноманітніше вплив. Ефірні олії заспокоюють нервову систему, знижують збудливість. Флавоноїди нормалізують роботу серця, стимулюють наднирники, стабілізують артеріальний тиск. Дубильні речовини (до 4%) виявляють кровоспинну, тонізуючу, протизапальну дію. Каротиноїди (55%) нейтралізують вільні радикали, підтримують імунітет організму. Вітамін А зміцнює імунітет, підвищує опірність організму. Вітамін До контролює процеси кровотворення і згортання крові. Вітамін В1 (тіамін) нормалізує обмін речовин, роботу шлунково-кишкового тракту і нервової системи. Вітамін С підтримує нормальну роботу серцево-судинної системи, контролює обмінні процеси. Мікроелементи: Cu, Al, Si, Fe, B, Br, Se, Mo — входять до складу гормонів, ферментів, амінокислот, необхідні для нормального протікання окислювально-відновних реакцій в клітинах. Фітостерини — профілактика атеросклерозу, зміцнення імунітету, регулювання рівня холестерину, нормалізація гормонального фону, стимуляція відновлення клітин, уповільнення старіння. Смоли (до 16%) і алкалоїди. Хлорагена і кавова кислоти — сильні антиоксиданти, які мають антидіабетичним ефектом, що знижує рівень цукру в крові. Кумарини мають протипухлинну, спазмолітичну, противокоагулянтну дію. Виходячи з хімічного складу, діапазон лікувальних властивостей сухоцвіту болотної дуже широкий. Вона впливає на різні органи і системи органів людського організму саме різний

вплив. Має протизапальну, антисептичну, судинорозширювальну, антиоксидантну, протипухлинну, седативну, в'язучу, кровоспинну дії.

Препарати на основі сировини сухоцвіту показані до застосування при наступних порушеннях процесів життєдіяльності:

- Шкірні захворювання: опіки, виразки, рани, екзема, бешихове запалення, ерозії, підвищена пітливість рук і ніг, діатез.
- Розлади ЦНС: безсоння, неврози, сильне нервово збудження, мігрень, інсульт.
- Захворювання дихальної системи: фарингіт, ангіна, тонзиліт, туберкульоз, астма.
- Гінекологічні захворювання: ерозія шийки матки, кольпіт, вульвіт, молочниця.
- Порушення роботи органів шлунково-кишкового тракту: виразка, гастрит, печія, знижена перистальтика, панкреатит, запори, болі в шлунку, хвороби печінки.
- Захворювання серцево-судинної системи: кровотечі, варикозне розширення вен, гіпертонія, стенокардія, тахікардія.
- Порушення обмінних процесів: діабет, запалення сечовидільної системи, знижений рівень імунітету.
- Захворювання опорно-рухової системи: радикуліт, переломи та тріщини кісток, остеомієліт, туберкульоз кісток.
- Онкологія: як засіб для поліпшення самопочуття хворого.

Не рекомендується застосовувати лікування зборами, що містять сировину сухоцвіту:

- Людям з рідким пульсом (брадикардія).
- Пацієнтам з артеріальною гіпотензією (знижений тиск).
- Дітям до 18 років. Хворим з тромбофлебітом.
- Страждають вегето-судинною дистонією.
- Мають високий ступінь згортання крові.
- Пацієнтам з хворобами жовчовивідних шляхів.

- При індивідуальній реакції на речовини препарату.
- Під час вагітності та при годуванні груддю — з обережністю, тільки після консультації з лікарем.

В залежності від захворювання та способи лікування, препарати на основі трави мають різні лікарські форми. Деякі з них можна приготувати в домашніх умовах. Щоб приготувати масло самостійно, треба змішати висушену сировину з будь-яким рослинним маслом, але краще лляною або оливковою. Співвідношення інгредієнтів 1:10. Вже через добу його можна використовувати, але краще продовжити настоювати не менше 10 днів. Цією олією можна користуватися при лікуванні трофічних виразок, ран та інших пошкоджень епідермісу. Регенерація тканин відбувається значно швидше. Для приготування настойки потрібно свіжа трава і 70% спирт. Використовується при початкових стадіях гіпертонії, порушеннях органів травної системи. Водний відвар готується томлінням на водяній бані з подальшим настоюванням. Рекомендується застосовувати для підвищення імунітету, для нормалізації роботи серцево-судинної системи. Застосовують екстракт зовнішньо для лікування різних шкірних захворювань, в тому числі таких серйозних, як гангрена. Мазь легко приготувати вдома, використовуючи порошок трави (1 ч.), мед (1 ч.) і вершкове масло (10 год). Все змішати і поставити в тепле місце на кілька годин. Зберігати мазь треба в холодильнику.. Для приготування спиртово-масляної настойки беруть подрібнену траву сухоцвіту, настоюють на 40% спирті протягом 12 годин, після чого додають рослинне масло і гріють на водяній бані. Готовий розчин процідити і зберігати в темному прохолодному місці в добре закритих флаконах.

Рослинний світ налічує безліч диких рослин, які мало знайомі сучасним людям. До таких рослин відноситься і ріпак, який представляє собою досить близького родича суріпиці. Рослина має жовті квіти і може заселяти дуже великі простору, залучаючи погляди. При цьому мало хто знає, що це рослина служить сировиною для виробництва олії, що використовується в кулінарії, косметології та деяких інших сферах. Ріпакова олія для шкіри використовується у складі промислових косметичних препаратів, а також при виготовленні домашніх засобів.

Сьогодні ріпакова олія використовується нітрохи не рідше, чим звичні для нас соняшникова, пальмова, кокосова або оливкова. Але перед іншими видами рослинних олій у ріпакової є вагома перевага, що полягає в тому, що в його складі міститься дуже мало насичених жирів (лише 6%), тому його так часто включають до складу різних дієт. Решта 94% жирів являють собою ненасичені кислоти, зокрема:

- **Омега-3 або ліноленова кислота.** На частку цієї речовини припадає близько 12%. При вживанні всередину ця речовина не тільки піднімає настрій і загальний тонус організму, але і покращує роботу мозку, а також прискорює процеси обміну речовин, сприяє позбавленню від зайвої ваги.

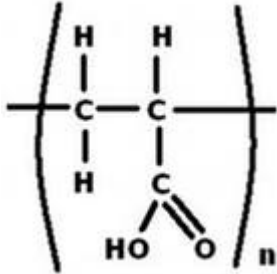
- **Омега-6 або лінолева кислота,** якої в ріпаковій олії міститься близько 23% від загального обсягу. Ця кислота підвищує рівень енергії, стабілізує показники основних гормонів, при цьому сприяючи поліпшенню стану волосся і шкіри. Важливо пам'ятати про те, що Омега-6 для отримання максимальної користі рекомендується застосовувати разом з Омега-3, але тут слід дотримуватися міри. Надмірна кількість одного з компонентів може спровокувати збій в організмі. Ріпакову олію в цьому відношенні має оптимальний склад, однак захоплюватися його використанням не варто. Необхідно точно дотримуватися рекомендовану дозу.

- **Омега-9 або кислота олеїнова,** на частку якої припадає 59%. Ця кислота також дуже важлива для загального здоров'я людини, але засвоюється вона значно швидше інших. Кислота синтезується в організмі, але в малій кількості, тому її рекомендується щодня добирати з продуктів харчування, в першу чергу з горіхів і рослинних олій.

Споживання ріпакової олії в їжу дозволяє привести в норму багато біологічні процеси в організмі, що відбивається і на стані шкіри, сприяючи її оздоровленню. Але при цьому масло можна використовувати і в косметичних цілях, насичуючи клітини шкіри безліччю корисних елементів і речовин.

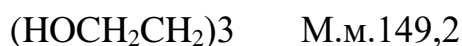
Як допоміжні речовини у роботі використовувалися поліетиленоксид-400, гліцерин, триетаноламін, карбопол, гліцерин тощо. У роботі наводиться їх кратка характеристика.

Карбопол Ultrez 21



Карбопол – рідкозшитий сополімер акрилової кислоти і поліфункціональних агентів. Дрібнодисперсний білий порошок. Застосовується як загущувач в приготуванні емульсійних мазей, гелів та інших лікарських форм. У воді створює в'язкі дисперсії з низьким значенням рН.

Триетаноламін (ТЕА)

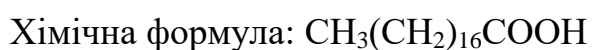


ТЕА (триетаноламін) – регулятор рН в кремах і гелях. По хімічній структурі триетаноламін – низькомолекулярний аміноспирт, безбарвна або світло-жовта в'язка рідина. Гігроскопічний. Добре розчиняється у воді, спирті, ацетоні, погано – в ефірі, вуглеводнях. З кислотами утворює солі. Спирт етиловий (Spiritus aethylici)



Спирт етиловий – безбарвна рідина зі специфічним запахом і пекучим смаком. Змішується у всіх співвідношеннях з водою, гліцерином, хлороформом, горить блідо-блакитним полум'ям.

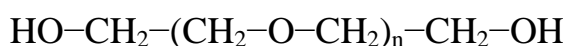
Стеаринова кислота - це речовина, що складається з кристалів білого кольору, нерозчинних у воді і розчинних в діетиловому ефірі. Має зовнішній вигляд порошку, пластивців або лусочок білого з кремовим відтінком кольору. Стеаринова кислота без запаху, не токсична, не отруйна, стабільна при зберіганні. Температура плавлення — 69,6° С, температура кипіння — 376,1° С. Входить до складу жирів і масел.



Її застосовують для здобуття спиртів, в технологічних процесах виготовлення паст, емульсій, мономерів і стабілізаторів. Також використовується як компонент пластичних мастил. У косметичній промисловості застосовують як компонент різних кремів і мазей.[34]

Поліетиленоксид $M_n \cdot 44n + 18$

Структурна формула має наступний вигляд:



Поліетиленоксид (поліоксиетилен), полімери етиленоксида загальної формули $[-OCH_2CH_2-]_n$. Для низькомолекулярного поліетиленоксиду (поліетиленгліколі, карбовакс) мол. м. 200 — 40000, для високомолекулярного (поліокс, алкокс) 100 тис. — 10 млн. В'язкі рідини (М. м. до 400), воскоподібні речовини або кристалічні, термопластичні полімери (М.м. 2 тис. і вище) з t^0 пл. 65-72 °С і мірою кристалічності 93-95%.

Поліетиленоксид розчиняється у бензолі, ацетонітрілі, хлороформі, ДМФА і багатьох ін. орг. розчинниках, при підвищених температурах — у спиртах, ацетоні, анізолі, діоксані; не розчиняється у парафінах, гліколях, гліцерині. Необмежено розчиняється у воді, але випадає в осад з водних розчинів вище 100°С, а також при введенні неорганічних солей.

Емульгатор № 1 – ТФС 42-209-1043-99

Суміш жирних високомолекулярних ($C_{12}-C_{21}$) спиртів і натрієвих солей сульфатних ефірів цих самих спиртів. Тверда жовтувата маса зі специфічним запахом, легко розчинна в жирах. Температура плавлення 50-58 °С.

Вода очищена

Безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН 5.0-7.0, сухий залишок не більше 0,0001%, не повинна давати реакції на відновлюючі речовини, вугільний ангідрид, нітрати, сульфати, хлориди, важкі метали, аміак, кальцій.

2.2 Методи досліджень

Для досягнення мети потрібно було вирішити такі задачі:

- провести фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження субстанцій для вибору раціонального складу лікарського засобу;
- вибрати найбільш раціональну технологію отримання гелю.

Визначення фармакотехнологічних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних речовин

Таблиця 8

Назва методу	Методика проведення
Метод паралельних пластин	Використовується для визначення та кількісного оцінювання здатності МЛФ до розтікання. Перевагами є простота у використанні. Недоліками є не висока точність та чутливість. Здатність до розподілу зразків гелю вимірювали через 48 годин після приготування, вимірюючи діаметр наважки масою 0,5 г між двома скляними пластинами через 1 хв.
Зовнішній вигляд	Візуальне визначення органолептичних показників гелю, узагальнена оцінка якості: прозорість, колір, в'язкість, однорідність. Зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості контролювали переглядом зразків гелю шаром 2–4 мм, нанесених на предметне скло.
Термостійкість	Це здатність МЛФ зберігати структурно-механічні характеристики при одно- або багаторазовій термічній дії. Визначається здатністю зразку гелю чинити опір, не руйнуючись, термічним напруженням.
Колоїдна стійкість	Стійкість дисперсної системи характеризує незмінюваність в часі її основних характеристик, зокрема таких як розмір і заряд частинок, рівномірність розподілу частинок в об'ємі розчинника.

Продовження таблиці 8

рН	Потенціометричне визначення рН базується на вимірюванні різниці потенціалів, які виникають на межі зовнішньої поверхні рН-селективної мембрани скляного електрода і випробовуваним розчином, з одного боку, та внутрішньої сторони мембрани і стандартним розчином кислоти — з іншого за умов нульового значення струму в колі.
Осмос	Осмос є процесом односторонньої дифузії через напівпроникну мембрану молекул розчинника в бік більшої концентрації розчиненої речовини з обсягу з меншою концентрацією розчиненої речовини. Визначається за допомогою камер Франца
Структурно–механічні властивості	Це здатність гелю змінювати протягом часу напружено–деформований стан при постійній дії механічної сили. До основних структурно–механічних властивостей належать: пружність, пластичність, міцність, в'язкість.
Однорідність	Це ступіть спорідненості діючих та допоміжних речовин у зразку гелю, їх здатність утворювати та підтримувати однорідну систему без її порушень. Однорідність визначається визначенням розміру часток.
Мікроскопічний аналіз	Це встановлення розміру та форми часток за допомогою мікроскопа і класифікація їх на групи в залежності від розмірів. Розмір часток вимірювали за допомогою лабораторного мікроскопа з камерою. Для об'єктивного визначення розмірів заміри проводили 5 разів.

Висновки до розділу 2

1. Надано хімічні та фармакологічні властивості екстракту сухоцвіту болотного, визначені основні показники допоміжних речовин.
2. Наведено характеристику методів дослідження, які використовуються при розробці м'яких лікарських форм.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ З ЕКСТРАКТОМ СУХОЦВІТУ БОЛОТНОГО

Створення емульгелів, які поєднують в собі як особливості емульсійних систем, так і властивості полімерних носіїв, потребує особливого вивчення впливу допоміжних речовин і взаємодії їх між собою. До них можна вводити діючі речовини з різними фізико-хімічними властивостями. На відміну від емульсій, для стабільності яких необхідна висока концентрація емульгаторів, стійкість системи в емульгелях будуть забезпечувати карбомери. Враховуючи вищенаведене, при створенні мазі для лікування герпетичної інфекції ми зупинили свій вибір на емульгелевій основі. Для подальшої розробки необхідно обрати оптимальний склад основи і визначити її основні фізичні і структурно-механічні властивості.

Технологія приготування емульгелю складається з двох процесів: отримання розчину лікарської речовини і введення його в основу. Для проведення першої стадії процесу нам треба було вивчити фізико-хімічні властивості екстракту.

3.1. Вивчення розчинності екстракту сухоцвіту болотного

Враховуючи, що екстракт сухоцвіту болотного звичайно проявляє найбільший терапевтичний ефект в розчиненому стані, нами вивчена його розчинність як у чистих розчинниках, так і у підібраних нами бінарних та трійних сумішах (табл. 3.1.)

В процесі вивчення розчинності екстракту сухоцвіту болотного як у розчинниках, так і в бінарних і трійних сумішах виявлено, що екстракт сухоцвіту болотного звичайно не розчиняється у воді очищеної та оліях; розчиняється у ПЕО-400, у суміші води та спирту, та у суміші води, спирту та ПЕО-400 при нагріванні до 60 °С та перемішуванні.

Показники розчинності екстракту сухоцвіту болотного

Розчинники	Кількість розчинника на 0,1 г екстракту сухоцвіту болотного звичайної у	Примітки
Вода очищена	Не розчиняється	-
Спирт етиловий	1 мл	Не повністю розчинився
Вода очищ. +спирт етил. 1:1	1 мл	-
ПЕО 400	1 мл	t=60 ⁰ C
ПЕО +вода +спирт 1:1:1	1 мл	t=60 ⁰ C
Олія ріпакова	Не розчиняється	

На другому етапі було обрано оптимальний розчинник, що буде забезпечувати, з однієї сторони, розчинність екстракту сухоцвіту болотного, з іншої — набухання полімеру у даному розчиннику.

Для цього було виготовлено 4 зразки основ, які відрізнялись між собою технологією приготування і складом. У кожний із зразків було введено екстракт сухоцвіту болотного звичайної у кількості 5 %, згідно даних літератури (таблиця 3.2). Зразки отримували шляхом приготування емульсії, у яку замість водної фази вводили гель карбополу.

Оцінювали модельні зразки за такими параметрами, як органолептичні характеристики, показник рН, стабільність згідно з вимогами ДФУ 2-го вид.

**Склад модельних основ препарату з екстрактом сухоцвіту
болотного**

Речовина	Номер основи, кількість речовини, г			
	1	2	3	4
ПЕО-400	40,0	40,0		
ПЕО-1500	40,0	40,0		
Олія	10,0	10,0	10,0	10,0
Емульгатор №1	5,0		3,5	
Твін-80		5,0		
Екстракт сухоцвіту болотного	5,0	5,0	5,0	5,0
Карбопол			1,0	1,0
Триетаноламін			1,0	1,0
Спирт етиловий 96%			5,0	5,0
Спирт цетиловий			3,0	
Стеаринова кислота				3,5
ОС-20				3,0
Вода очищена			до 100	до 100

Як показують результати, які наведені в таблиці 3.3, зразки № 1 і № 2 є густими масами коричневого з білим кольору, дуже в'язкої консистенції, із слабким специфічним запахом; зразки № 3 і № 4 є масами зі структурою крему, бежевого кольору, в'язкої консистенції, без запаху і відповідають фізіологічним нормам значення водневого показника.

Наступним етапом було вивчення ступеню розподілення екстракту сухоцвіту болотного в зразках лікарського засобу. Для цього були проведені мікроскопічні дослідження на лабораторному мікроскопі «Конус». Як видно на рисунках 3.1 – 3.4, найбільш задовільно екстракт сухоцвіту болотного звичайної розчинився у зразку № 4.

Результати, що наведені на рис 3.1 свідчать, що зразок має неоднорідний вид. Краплі олії мають різний розмір, розподілені нерівномірно. Частинки екстракту сухоцвіту болотного також різного розміру, є кристалічні включення.

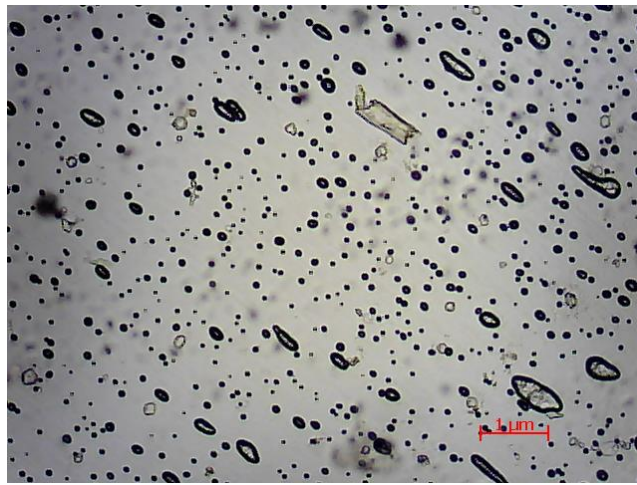


Рисунок 3.1 Розподілення екстракту сухоцвіту болотного у зразку №1

Як видно з рис. 3.2, у зразку № 2 дуже великі частки екстракту сухоцвіту болотного, які погано розподілені в зразку. Зразок має неоднорідну структуру, різній розмір частинок.

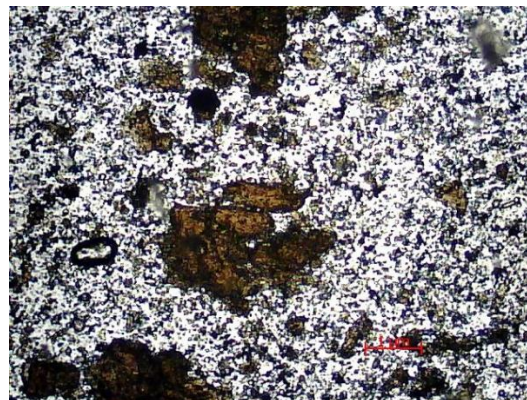


Рисунок 3.2 Розподілення екстракту сухоцвіту болотного у зразку №2

Результати, що наведені на рис. 3.3 свідчать, що зразок має неоднорідну структуру, екстракт сухоцвіту нерівномірно розподілений у основі. Також спостерігаються кристалічні включення, що свідчить про недостатній рівномірний розподіл у цій основі екстракту сухоцвіту болотного.

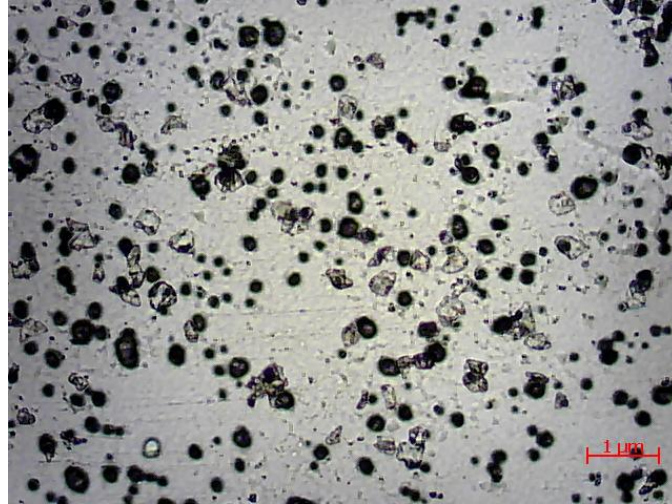


Рисунок 3.3 Розподілення екстракту сухоцвіту болотного у зразку №3

Зразок №4 (рис. 3.4) має досить однорідну структуру. олійна фаза рівномірно розподілена, її краплі приблизно одного розміру, що буде запобігати коалесценції. Кристалічних включень екстракту сухоцвіту болотного не спостерігається

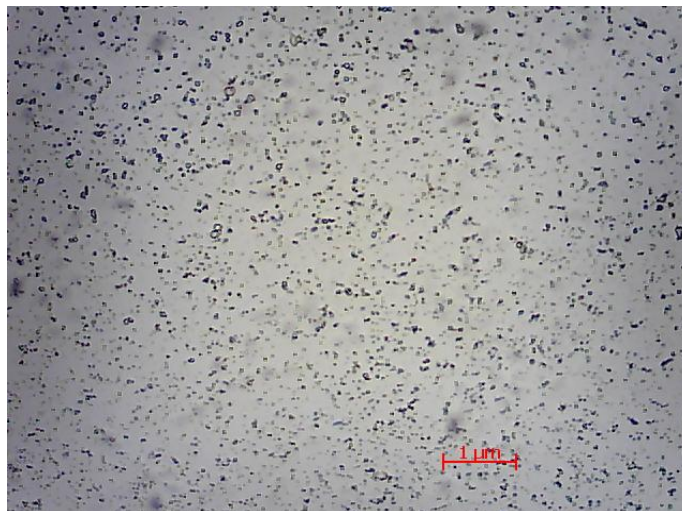


Рисунок 3.4 Розподілення екстракту сухоцвіту болотного у зразку №4

На основі проведених досліджень можна зробити висновок про те, що зразок № 4 буде мати найкращі споживчі властивості і біодоступність.

Величина рН є одним з показників, що характеризує фізико-хімічні

властивості лікарських препаратів для місцевого застосування. Від його значення залежить стабільність діючих речовин та їх біодоступність, індиферентність м'яких лікарських засобів по відношенню до дерми. Його визначення проводили наступним шляхом: 2,5 г мазі вносили в склянку ємністю 100 мл і розчиняли у 47,5 мл води очищеної при перемішуванні склянкою паличкою протягом 10 хвилин, залишали на 10 хвилин для седиментації нерозчинних компонентів, після чого визначали величину рН одержаного водного розчину за допомогою потенціометру (3).

3.2 Вивчення реологічних та осмотичних властивостей зразків

Реологічні дослідження проводили на приладі «MYR 3000». Його принцип роботи заснований на обертанні шпинделя, зануреного у випробуваний зразок.

Опір в'язкості рідини до обертання шпинделя визначається за зміною швидкості привода. Визначення швидкості привода визначається за допомогою датчика обертання. Діапазон вимірів у сантипаузах або паскалях на секунду визначається швидкістю обертання шпинделя, розміром і формою шпинделя, контейнером, у якому обертається шпиндель, і шириною діапазону крутних моментів каліброваного привода. У діапазоні в'язкості даних зразків використалися шпиндель S2(зразки 3 і 4) і шпиндель S3(зразки 1 і 2).

**Вивчення структурно-механічних і біофармацевтичних властивостей
зразків мазі з екстрактом сухоцвіту болотного**

№ з/п	Візуальна оцінка при кімнатній температурі	Термостабільність	Колоїдна стабільність	pH
1	Жовтувато-біла мазеподібна маса в'язкої, тягучої структури	Без змін	стабільна	6,5
2	Жовтувато-біла мазеподібна маса в'язкої, тягучої структури	Без змін	стабільна	6,7
3	Біла кремоподібна маса	Без змін	стабільна	7,1
4	Біла кремоподібна маса легкої структури	Без змін	стабільна	7,5

Вивчення структурно-механічних властивостей проводили при температурі $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (передбачувана температура зберігання мазі). На основі отриманих даних побудували графіки залежності напруги зсуву τ від швидкості зсуву D_{τ} , за якими судили про тип плинності системи і наявності тиксотропних властивостей.

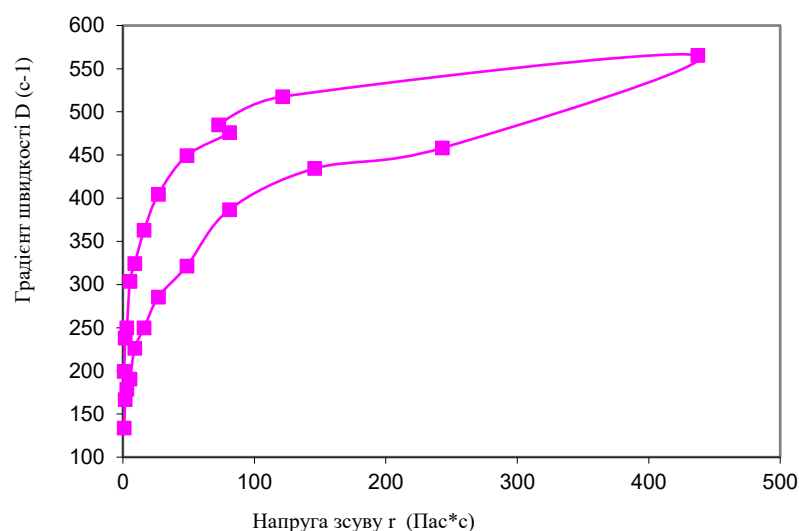


Рисунок 3.5 Реограма зразку №1 з екстрактом сухоцвіту болотного

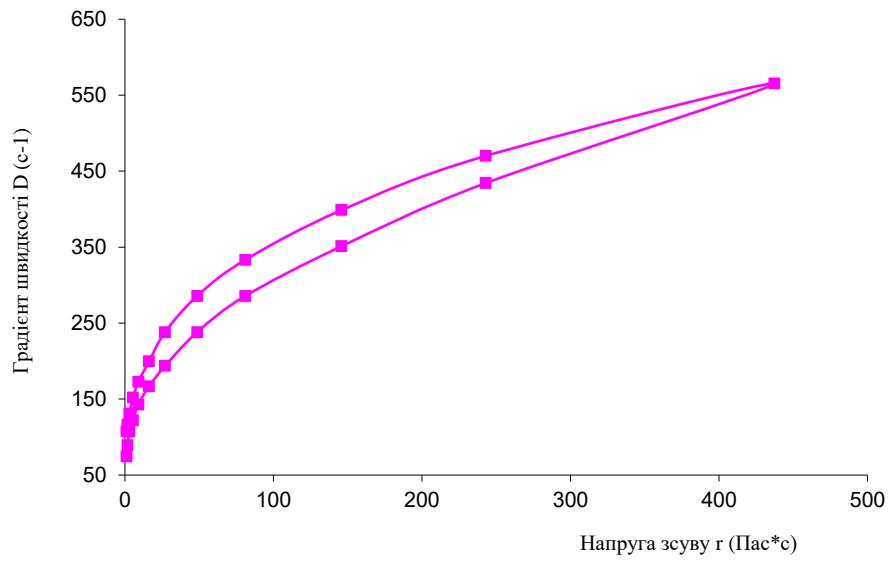


Рисунок 3.6 Реограма зразку №2 екстрактом сухоцвіту болотного

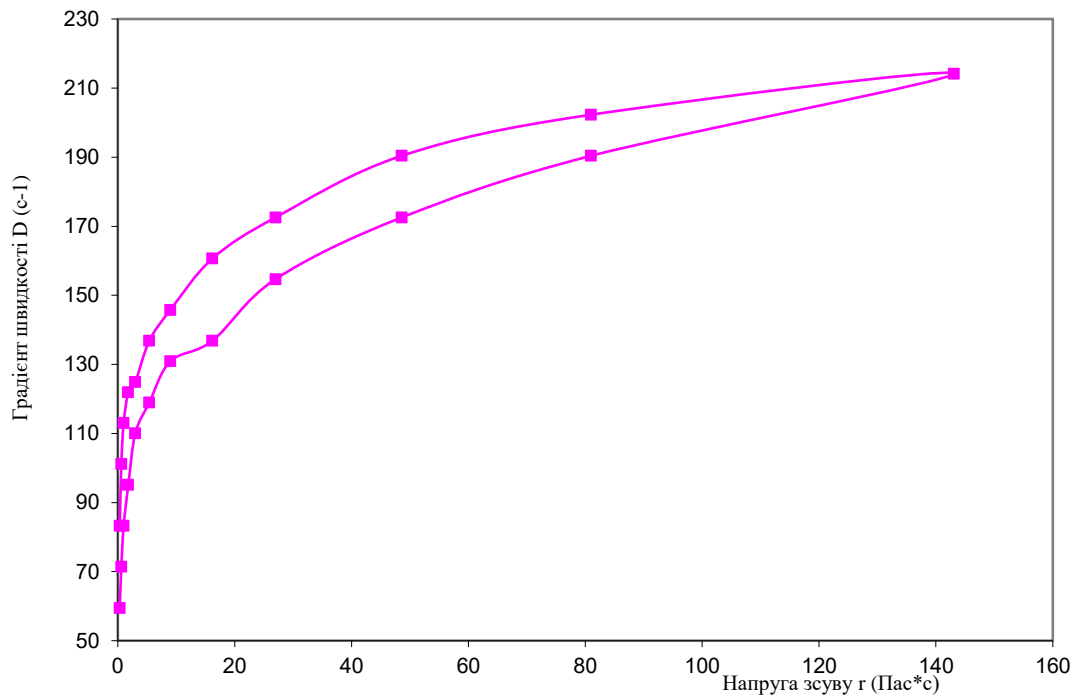


Рисунок 3.7 Реограма зразку №3 екстрактом сухоцвіту болотного

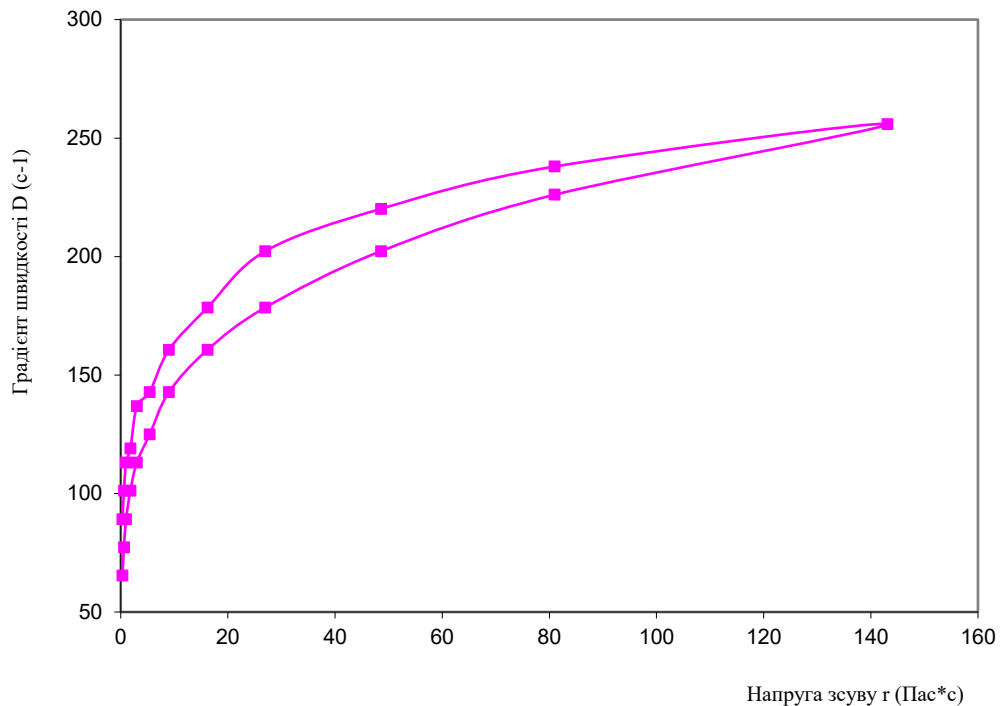


Рисунок 3.8 Реограма зразку № 4 екстрактом сухоцвіту болотного

Задовільні показники мали зразки №3 і № 4. Отримані результати показують, що під впливом градієнта швидкості в'язкість систем цих зразків починає зменшуватися і вони починають текти. Зразок №4 має задовільну реограму плинину.

Це дозволяє стверджувати, що дані основи мають хороші споживчі характеристики і потребують незначних зусиль для рівномірного розподілу на шкірних покривах. Зразок №4 має найоптимальнішу реограму плинину. Отримані реологічні показники дають нам право пропонувати модельну пропис №4 для подальшого застосування у фармацевтичній практиці. Для дослідження тиксотропних властивостей для усіх зразків будували реограми тиксотропних властивостей (петлі гістерезису), які показали що усі зразки мають здатність до відновлення своєї структури.

Вивчення осмотичних властивостей модельних основ

Осмотичні властивості основ визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Діалізатор складається з діалізаційної камери та

внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана – целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, целофан марки В-8079, товщина набряклої плівки $45 \pm 0,4$ мкм, ступінь набрякання $125 \pm 2,2$, ступінь пористості $6,25$ г/мл).

Необхідну кількість основи вміщували у попередньо зважений внутрішній циліндр відважували, рівномірним шаром розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани площею 2000 мм² і нагрівали до температури 37 ± 2 °С. В діалізаційну камеру (рис. 2.1) вміщували 70 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та внутрішній циліндр з досліджуваним зразком, наносили позначку рівня рідини і встановлювали камеру в термостат.

Через рівні проміжки часу внутрішній циліндр виймали з діалізаційної камери, обережно, за допомогою фільтрувального паперу просушували зовнішню поверхню і визначали масу циліндра. Дослідження проводили протягом 24 годин. Після кожного зважування об'єм ізотонічного розчину в діалізаційній камері доводили до позначки. За різницею між отриманим і попереднім результатом визначали кількість поглинутої рідини. З метою створення умов подібних до шкірного покриву, дослідження проводили при температурі $36,5$ – 37 °С. Температуру підтримували за допомогою термостату ТС-80М-2. Зважування проводили на терезах Т-500 М з точністю до $0,01$ г.

Отримані результати (табл. 3.4) показали, що практично всі досліджувані зразки мають різні за силою та часом осмотичні дії.

Для створення мазі з визначеними осмотичними властивостями і вивчення закономірностей цих властивостей нами були створені модельні основи і вивчена їх осмотична активність (рис. 3.9). Встановлено, що емульсійні системи типу м/в мають дуже слабку осмотичну активність. Введення у основу ПЕО-400 значно збільшує як силу (більш ніж 50% абсорбованої води), так і час осмотичної дії системи.

**Осмотична активність зразків мазі з екстрактом сухоцвіту
болотного**

Основа	Абсорбовано води, %				Кількість речовини у рідині, % через 2 год
	Час абсорбції, г				
	1	3	6	24	
1	94,6	204,6	272,0	336,5	170,2
2	79,2	169,9	195,3	221,0	124,7
3	38,0	43,5	65,0	73,0	41,6
4	33,2	43,7	51,0	65,0	40,8

Осмотична активність речовини визначається структурою молекули і його молекулярною масою. Відомо, що гідратація трьох молекул води на один гідроксил властива спиртам.

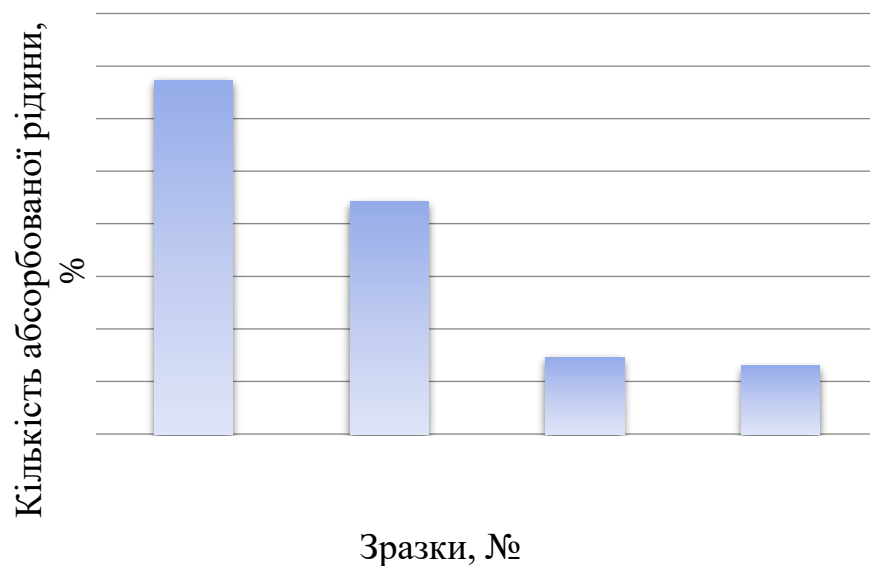


Рисунок 3.9 Осмотична активність зразків мазі з екстрактом сухоцвіту болотного

На рис. 3.9 представлена осмотична активність кожної із основ. Ми бачимо, що основи № 1 і № 2 мають найбільшу осмотичну активність, тому що до їх складу входить ПЕО. Особливо виражений осмотичний ефект має

поліетиленоксидна основа — сплав ПЕО-400 і ПЕО-1500. Властивість ПЕО та інших осмотично активних компонентів дифундувати в ткани організму має важливе значення у загальній концепції про механізм дії багатокомпонентних мазей. Низькомолекулярний ПЕО-400 забезпечує проникнення речовин та їх накоплення у запалених тканинах. ПЕО-1500 з великою молекулярною масою забезпечує осмотичну активність мазей у часі. Основа № 4 мала найменшу осмотичну активність, що дуже добре для мазі для лікування захворювань герпетичної інфекції [40,43].

Проведеними вище дослідженнями було експериментально обґрунтовано склад м'якого лікарського препарату (табл. 3.5) з екстрактом сухоцвіту болотного звичайної та олією - емульсійного гелю на основі карбополу – «Ultrez 21» з введенням екстракту сухоцвіту болотного у вигляді спиртового розчину.

Таблиця 3.5

Склад м'якої лікарської форми з екстрактом сухоцвіту болотного

Речовини	Кількість, г
Екстракт сухоцвіту болотного	5,0
Олія рапса	10,0
Карбопол «Ultrez 21»	1,0
Триетаноламін	1,0
Кислота стеаринова	3,5
Спирт етиловий	5,0
ОС – 20	3,0
Вода очищена	до 100 г

3.3 Розробка технології виробництва

Таким чином, на підставі проведених технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень нами розроблена технологія і складена технологічна схема виготовлення емульгогелю, яка передбачає певний порядок і режим введення інгредієнтів (рис. 3.10).

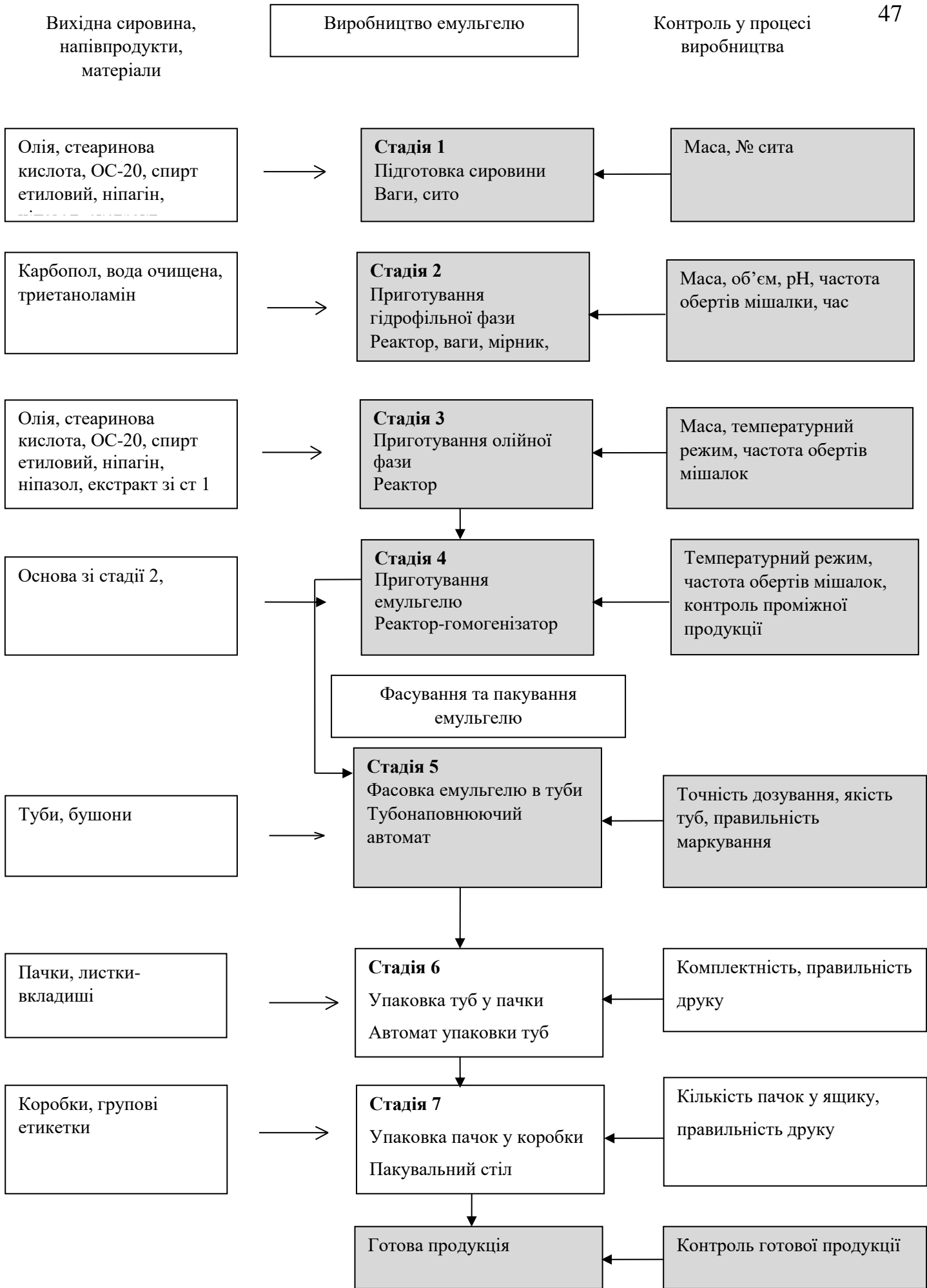


Рисунок 3.10 Технологічна схема виготовлення

Висновки до розділу 3

1. Обрано і обґрунтовано склад м'якої лікарської форми для лікування захворювань шкіри. Визначена кислотність кожного із зразків, показника якої наближені до нейтральних.

2. Проведено реологічні, мікроскопічні дослідження, визначено осмотичну активність зразків. На підставі проведених досліджень розроблена і запропонована технологія та технологічна схема виробництва лікарського препарату з екстрактом сухоцвіту болотного .

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. За даними аналізу літератури встановлено, що захворювання шкіри є актуальною медико-соціальною проблемою, яка потребує розробки нових ефективних лікарських препаратів.
2. Надано хімічні та фармакологічні властивості екстракту сухоцвіту болотного, визначені основні показники допоміжних речовин.
3. Наведено характеристику методів дослідження, які використовуються при розробці м'яких лікарських форм.
4. Обрано і обґрунтовано склад м'якої лікарської форми для лікування захворювань шкіри.
5. Проведено реологічні, мікроскопічні дослідження, визначено осмотичну активність зразків.
6. На підставі проведених досліджень розроблена і запропонована технологія та технологічна схема виробництва лікарського препарату з екстрактом сухоцвіту болотного.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lai-Cheong JE, McGrath JA. 2013. Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine* 41:317–320. doi: 10.1016/j.mpmed.2013.04.017.
2. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng W-I, Conlan S, Belkaid Y, Segre JA, Kong HH, NISC Comparative Sequencing Program . 2017. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 9 doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
3. Nakatsuji T, Chiang H-I, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. 2013. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun* 4:1431. doi: 10.1038/ncomms2441.
4. Richmond JM, Harris JE. 2014. Immunology and Skin in Health and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4:a015339. doi: 10.1101/cshperspect.a015339.
5. Stevens DL, Bryant AE. Impetigo, Erysipelas and Cellulitis [Internet]. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK333408/>.
6. McCarthy MA. Bayesian Methods for Ecology. Cambridge University Press; 2007. 310 p.
7. Godlewska U, Brzoza P, Kwiecień K, Kwitniewski M, Cichy J. 2020. Metagenomic Studies in Inflammatory Skin Diseases. *Curr Microbiol* 77:3201–3212. doi: 10.1007/s00284-020-02163-4.
8. Bieber T. 2012. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 67:1475–1482.
9. Nutten S. 2015. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 66:8–16. doi: 10.1159/000370220.
10. Kwon S, Choi JY, Shin J-W, Huh C-H, Park K-C, Du M-H, Yoon S, Na J-I. 2019. Changes in Lesional and Non-lesional Skin Microbiome During

Treatment of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 99:284–290. doi: 10.2340/00015555-3089.

11. Williams MR, Gallo RL. 2017. Evidence that Human Skin Microbiome Dysbiosis Promotes Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 137:2460–2461. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.010.

12. Kong HH. 2016. Details Matter: designing Skin Microbiome Studies. *J Invest Dermatol* 136:900–902. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.004.

13. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. 2018. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 16:143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.

14. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Segre JA, NISC Comparative Sequencing Program . 2014. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 514:59–64. doi: 10.1038/nature13786.

15. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA, NISC Comparative Sequencing Program . 2009. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science* 324:1190–1192. doi: 10.1126/science.1171700.

16. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. 2009. Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time. *Science* 326:1694–1697. doi: 10.1126/science.1177486.

17. Zeeuwen PLJM, Boekhorst J, van den Bogaard EH, de Koning HD, van de Kerkhof PMC, Saulnier DM, van Swam II, van Hijum SAFT, Kleerebezem M, Schalkwijk J, Timmerman HM. 2012. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol* 13:R101. doi: 10.1186/gb-2012-13-11-r101.

18. Bay L, Barnes CJ, Fritz BG, Thorsen J, Restrup MEM, Rasmussen L, Sørensen JK, Hesselvig AB, Odgaard A, Hansen AJ, Bjarnsholt T. 2020. Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *mBio* 11:e02945-19. doi: 10.1128/mBio.02945-19.

19. Emerson JB, Keady PB, Clements N, Morgan EE, Awerbuch J, Miller SL, Fierer N. 2017. High temporal variability in airborne bacterial diversity and abundance inside single-family residences. *Indoor Air* 27:576–586. doi: 10.1111/ina.12347.
20. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD, Murray PR, Turner ML, Segre JA, NISC Comparative Sequence Program . 2012. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 22:850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111.
21. Ahn K, Kim BE, Kim J, Leung DY. 2020. Recent advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 66:14–21. doi: 10.1016/j.coi.2020.02.007.
22. Olesen CM, Fuchs CSK, Philipsen PA, Hædersdal M, Agner T, Clausen M-L. 2019. Advancement through epidermis using tape stripping technique and Reflectance Confocal Microscopy. *Sci Rep* 9:12217. doi: 10.1038/s41598-019-48698-w.
23. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology Network . 2007. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 120:1389–1398. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.011.
24. Dimitriu PA, Iker B, Malik K, Leung H, Mohn WW, Hillebrand GG. 2019. New Insights into the Intrinsic and Extrinsic Factors That Shape the Human Skin Microbiome. *mBio* 10:e00839-19. doi: 10.1128/mBio.00839-19.
25. Cau L, Williams MR, Butcher AM, Nakatsuji T, Kavanaugh JS, Cheng JY, Shafiq F, Higbee K, Hata TR, Horswill AR, Gallo RL. 2021. Staphylococcus epidermidis protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 147:955–966.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.024.
26. Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA, NISC Comparative Sequencing Program. 2016. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell* 165:854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008.

27. Flores GE, Caporaso JG, Henley JB, Rideout JR, Domogala D, Chase J, Leff JW, Vázquez-Baeza Y, Gonzalez A, Knight R, Dunn RR, Fierer N. 2014. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. *Genome Biol* 15:531. doi: 10.1186/s13059-014-0531-y.

28. Fierer N, Lauber CL, Zhou N, McDonald D, Costello EK, Knight R. 2010. Forensic identification using skin bacterial communities. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:6477–6481. doi: 10.1073/pnas.1000162107.

29. Franzosa EA, Huang K, Meadow JF, Gevers D, Lemon KP, Bohannan BJM, Huttenhower C. 2015. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:E2930–8. doi: 10.1073/pnas.1423854112.

30. Chng KR, Tay ASL, Li C, Ng AHQ, Wang J, Suri BK, Matta SA, McGovern N, Janela B, Wong XFCC, Sio YY, Au BV, Wilm A, De Sessions PF, Lim TC, Tang MBY, Ginhoux F, Connolly JE, Lane EB, Chew FT, Common JEA, Nagarajan N. 2016. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol* 1:1–10. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106.

31. Totté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. 2016. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 175:687–695. doi: 10.1111/bjd.14566.

32. Clausen M-L, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. 2018. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 154:293–300. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5440.

33. Clausen M-L, Edslev SM, Andersen PS, Clemmensen K, Kroghfelt KA, Agner T. 2017. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol* 177:1394–1400. doi: 10.1111/bjd.15470.

ДОДАТКИ

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**



**МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції**

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

**24-25 листопада 2022 р.
м. Харків**

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТУ РЯСКИ В ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

Ковалевська І.В., Вініченко К. Р.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Трансдермальний шлях введення ліків може мати переваги перед їх пероральним або парентеральним введенням, тому що не залежить від рН вмісту шлунку, часу останнього прийому їжі, можливостей метаболічної інактивації. Дозоване постійне надходження ліків через шкіру виключає перепади концентрації, немінучі при парентеральному шляху його введення.

Шлях введення лікарських речовин через шкіру має важливу перевагу - доставку їх безпосередньо до хворого органу. Більшість, які вводяться парентерально або через шлунково-кишковий тракт ліків не є дерматотропними і не мають здатність накопичуватися в досить високих концентраціях в шкірі. Спроби підвищення терапевтичних концентрацій в шкірі шляхом збільшення доз твердих або рідких лікарських форм веде до появи побічних ефектів. Місцеве застосування лікарських речовин, навпаки, позбавлене багатьох з перерахованих недоліків.

Мета дослідження. Встановити актуальність та доцільність застосування екстракту ряски малої в терапії алергічних станів.

Матеріали і методи. При дослідженні використовували аналітичний метод обробки даних літератури щодо застосування ряски малої для лікування запальних захворювань шкіри.

Результати та їх обговорення. Ряска належить до числа найцінніших рослин України. За даними літератури відомо, що ряска має жарознижувальну, протизапальну, імунопротекторну, знеболювальну та сечогінну дію. У народній медицині спиртову настоянку ряски застосовують у разі запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, хронічного нежиттю, ревматизму. Її також спільно з іншою лікарською рослинною сировиною використовують у лікуванні нефриту, глаукоми, кропив'янки, псоріазу та вітиліго. Зовнішньо настій ряски вживають для обмивання і змочування гнійних ран і виразок.

Біологічну цінність ряски підтверджують і відомості про її хімічний склад. Трава ряски малої містить протеїн, ароматичні та жирні кислоти, дубильні речовини, макро- та мікроелементи (магній, кальцій, кремній, йод, залізо, цинк, мідь, бром), вітаміни А, Е, РР, групи В, амінокислоти (аргінін, лізин), азотовмісні сполуки, флавоноїди. Встановлено, що протеїн з ряски відрізняється значним вмістом важливих для організму амінокислот, серед

них глутамінова кислота, яка належить до умовно незамінних амінокислот і покращує роботу нервової системи, а також аргінін і аспарагінова кислоти.

Висновки. Отже, дані літератури щодо використання та хімічного складу ряски малої дозволяють розглядати її як перспективну сировину у складі лікарського засобу для лікування алергічних захворювань.

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРИВАНЬ НОСОГЛОТКИ

Богущька О.Є., Мельниченко А.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

bogutskaya2016@gmail.com

Вступ. Симптоми катаральних процесів притаманні для низки захворювань носоглотки. Етіологія розвитку даних захворювань може бути вірусної чи бактеріальної природи. Крім того, запальні процеси носоглотки спостерігаються під час виникнення алергічних реакцій під впливом різних чинників. Вони нерідко виникають при простудних захворюваннях та ін. [1, 2].

За даними наукових джерел і відомостей інтернет-ресурсу для фармакотерапії цієї групи захворювань застосовуються лікарські засоби як синтетичного, так і природного походження [1–4]. Більшість препаратів даної фармакологічної групи на фармацевтичному ринку України промислового виробництва. Лівова частка з них – імпортується з різних країн світу. Але препарати закордонних виробників досить дорого коштують. Враховуючи ситуацію, що є в нашій країні на даний час, існує соціальна проблема, яка потребує вирішення: не всі можуть придбати дорогі лікарські засоби. Вирішите це питання можна частково за рахунок виготовлення в аптеках екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ), які більш дешеві і не менш ефективні у порівнянні з їх промисловими аналогами. Але номенклатура лікарських засобів даної фармакологічної групи досить обмежена, що було зазначено у попередніх наших публікаціях [2]. Тому розробка складу і технології нових ЕЛЗ та розширення їх номенклатури для виробничих аптек є однією з актуальних завдань фармації.

Мета дослідження. Обґрунтування складу екстемпорального лікарського засобу для лікування запальних процесів носоглотки.

Методи та об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження у роботі є екстемпоральні лікарські засоби для лікування запальних процесів носоглотки. Застосовували аналітичний,

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН
«29» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Карини ОМЕЛЬЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії запальних захворювань шкіри», керівник кваліфікаційної роботи Інна КОВАЛЕВСЬКА, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активний фармацевтичний інгредієнт - сухий екстракт сухоцвіту болотного, допоміжні речовини: олія рапса, карбопол, кислота стеаринова, зразки емульгелю.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 6 таблиць, 15 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Етіопатогенез, причини та класифікація захворювань шкіри. Сухі екстракти та сучасний стан виробництва екстракційних препаратів. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
3.	Дослідження фармако-технологічних характеристик сухого екстракту сухоцвіту болотного. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі емульгеля. Розробка складу емульгеля для лікування запальних захворювань шкіри. Оформлення розділу 3.	листопад 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Карина ОМЕЛЬЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Інна КОВАЛЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Омельченко Карина Русланівна	Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії запальних захворювань шкіри	Justification of the composition of the gel of reparative action for the treatment of inflammatory skin diseases	доц. Ковалевська І. В.	доц. Семченко К. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 110654 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Омельченко (Вініченко) Карини Русланівни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії запальних захворювань шкіри / Justification of the composition of the gel of reparative action for the treatment of inflammatory skin diseases», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

0%

24%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Карини ОМЕЛЬЧЕНКО

на тему: «Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії
запальних захворювань шкіри»

Актуальність теми. В умовах складної демографічної ситуації, що має місце в Україні останніми роками, спостерігається значне підвищення захворюваності, особливо на шкірні хвороби, серед населення, яке проживає в умовах несприятливого довкілля. Антропоекологічні проблеми промислових міст пов'язані зі станом здоров'я їх мешканців, що є одним із головних критеріїв якості довкілля. Захворювання, пов'язані з техногенним забрудненням, викликають також наслідки хронічних стресів, значне поширення яких є результатом зміни звичного способу життя, високого його темпу, росту обсягу інформації. Постійне напруження стає компонентом популяційної норми, і його наслідком є порушення метаболічного й гормонального гомеостазу. Хронічний популяційний стрес є проявом метаболічної імунодепресії з прискореним розвитком в організмі різноманітних форм вікової хронопатології та його старіння. Метою нашої роботи стало наукове обґрунтування складу емульгеля для лікування запальних захворювань шкіри.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії вище зазначених захворювань, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі емульгеля. Експериментально обґрунтований склад м'якого лікарського засобу з сухим екстрактом сухоцвіту болотного.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Карини Омельченко відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Інна КОВАЛЕВСЬКА

«7» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Карини ОМЕЛЬЧЕНКО

**на тему: «Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії
запальних захворювань шкіри».**

Актуальність теми. Захворювання шкіри сьогодні належать до розповсюджених медичних проблем. Кількість таких захворювань постійно зростає, незважаючи на розвиток медичної галузі. Загальновизнаним є, що означений спектр проблем має розглядатися на стику медицини та психології: багато авторів вказують та психологічну складову виникнення та прогресування подібних захворювань. Традиційна медицина пропонує лише симптоматичне лікування шкірних захворювань, хоча у такий спосіб здійснюється боротьба із наслідками, а не з причинами проблеми.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії лікарського засобу у формі емульгеля до складу яких входить екстракт сухоцвіту болотного, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано сухий екстракт сухоцвіту болотного, якій чинить комплексну дію. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі карбопол, олію рапсову, емульгатори ОС-20 та стеаринову кислоту.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Карини ОМЕЛЬЧЕНКО за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

доц. Катерина СЕМЧЕНКО

«15» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №4

«21» грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О., аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,6)-За Карину ОМЕЛЬЧЕНКО про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії запальних захворювань шкіри». (Керівник: д.фарм.н., професор Інна В'ячеславівна).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Криклива І.О., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,6)-За Карини ОМЕЛЬЧЕНКО «Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії запальних захворювань шкіри».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Карина ОМЕЛЬЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування складу гелю репаративної дії для терапії запальних захворювань шкіри»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Карина ОМЕЛЬЧЕНКО в процесі роботи встановила загальні напрямки профілактики та лікування запальних захворювань шкіри, обґрунтувала доцільність створення та застосування емульгелю на основі ЛРС. Автором був обґрунтований оптимальний склад емульгелю з екстрактом сухоцвіту болотного. Здобувач вищої освіти Карина ОМЕЛЬЧЕНКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Інна КОВАЛЕВСЬКА

_____ /
«7» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Карина ОМЕЛЬЧЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

_____ /
«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 10» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/