

Рішення
разової спеціалізованої вченої ради
про присудження ступеня доктора філософії

Здобувач ступеня доктора філософії Смішко Роман Олександрович, 1978 року народження, громадянин України, освіта вища: закінчив у 2000 році Національну фармацевтичну академію України за спеціальністю Технологія фармацевтичних препаратів, аспірант заочної форми здобуття вищої освіти Київського національного університету технологій та дизайну, Міністерства освіти і науки України, м. Київ, виконав акредитовану освітньо-наукову програму Промислова фармація.

Разова спеціалізована вчена рада, утворена наказом Київського національного університету технологій та дизайну, Міністерства освіти і науки України, м. Київ від «26» червня 2025 року № 202 зі змінами, внесеними наказом від «15» липня 2025 року № 240 у складі:

Голови разової

спеціалізованої вченої ради – Вікторії ПЛАВАН, доктора технічних наук, професора, завідувача кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження Київського національного університету технологій та дизайну;

Рецензента

– Олени РОЇК, кандидата фармацевтичних наук, доцента, доцента кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну;

Офіційних опонентів

– Богдана БУРЛАКИ, доктора фармацевтичних наук, доцента, професора кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету;

– Олександра КУХТЕНКА, доктора фармацевтичних наук, професора, професора кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету;

– Наталії СТАДНИЦЬКОЇ, кандидата хімічних наук, доцента, доцента кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

на засіданні «05» вересня 2025 року прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я Смішку Роману Олександровичу на підставі публічного захисту дисертації «Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів» за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

Дисертацію виконано у Київському національному університеті технологій та дизайну, Міністерства освіти і науки України, м. Київ.

Науковий керівник Владислав СТРАШНИЙ, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну.

Дисертацію подано у вигляді спеціально підготовленого рукопису; основні результати дослідження в сукупності дозволили розв'язати важливе науково-прикладне завдання розробки фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія з контрольованим пролонгованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину, яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних підприємствах та сприятиме покращенню фармакотерапії алергічних захворювань.

Основні положення, що визначають наукову новизну дисертаційної роботи полягають у наступному:

уперше:

- встановлено, що розроблені на основі PLGA (50:50) та диметилсульфоксиду антигістамінні фармацевтичні композиції у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, забезпечують контрольоване і пролонговане вивільнення дезлоратадину протягом 85 днів у буферному середовищі pH=7,4;

- встановлено, що використання диметилсульфоксиду як розчинника у фармацевтичних композиціях у формі гелю на основі PLGA (50:50) та дезлоратадину забезпечує формування структурованих імплантів після ін'єкційного введення у буферне середовище pH=7,4, у той час як застосування у складі етилацетату та 2-піролідону не призводить до належного формування імплантів;

- встановлено, що розроблена антигістамінна фармацевтична композиція у формі гелю на основі ДМСО: PLGA: дезлоратадину (86%:10%:4%), яка здатна формувати *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, має слабку подразнювальну дію, що підтверджено результатами, отриманими з використанням HET-CAM тесту;

- встановлено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин, на відміну від лоратадину, є дозозалежним інгібітором 15-ліпоксигенази ($IC_{50} = 287,91 \pm 29,02$ мкМ), що підтверджує його протизапальні властивості. Цей результат відкриває можливості для перегляду підходів до фармакотерапії у пацієнтів літнього та старечого віку, які страждають на алергічні та хронічні запальні захворювання;

- доведено, що як лоратадин, так і дезлоратадин є дозозалежними інгібіторами ферменту бутирилхолінестерази. Обидва антигістамінних АФІ інгібують бутирилхолінестеразу за змішаним типом. Встановлено, що для лоратадину IC_{50} становить $117,78 \pm 10,01$ мкМ, а для дезлоратадину – $131,40 \pm 13,03$ мкМ. Даний ефект відкриває нові перспективи для клінічних досліджень щодо можливих механізмів пролонгації ефекту міорелаксантів і місцевоанестезуючих засобів при їх використанні в комбінації з антигістамінними сполуками;

- встановлено, що лоратадин та дезлоратадин у хімічній системі автоокиснення адреналіну достовірно виявляють прооксидантні властивості, стимулюючи утворення супероксидних радикалів залежно від їхньої концентрації у системі. Однак, лоратадин має більш виражену прооксидантну активність, ніж дезлоратадин. Зокрема, при концентрації 100 мкМ лоратадин збільшує швидкість автоокиснення адреналіну у 1,71 раза, а дезлоратадин у цій концентрації – у 1,31 раза;

- доведено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин ефективно інгібує окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro* та демонструє концентраційно залежну антиоксидантну активність. При концентрації 200 мкМ дезлоратадин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,65 раза. Натомість лоратадин у цій системі виявляє прооксидантну активність – в концентрації 100 мкМ у системі він достовірно підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,86 раза. Також доведено успішне включення дезлоратадину до полімерної матриці PLGA (50:50) у складі *in situ* імплантів та наявність міжмолекулярної взаємодії за рахунок утворення водневих зв'язків між АФІ та полімером, що підтверджено із використанням методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням та диференціальної скануючої калориметрії. Підтверджено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО: PLGA: дезлоратадин у відсотковому співвідношенні компонентів 86:10:4 відповідно, характеризується фізико-хімічною стабільністю при зберіганні за трьох температурних режимів ($4,0 \pm 0,5$ °C, $25,0 \pm 0,5$ °C, $40,0 \pm 0,5$ °C) протягом 3 місяців.

удосконалено:

- технологічні аспекти виробництва фармацевтичних композицій на основі полімерного

носія PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує *імплант in situ* та забезпечує пролонговане вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з урахуванням оцінки ризиків та вибору відповідного обладнання для забезпечення якості виробництва. *отримало подальший розвиток:*

– наукове уявлення про причинно-наслідкові закономірності взаємозв'язку між типом органічного розчинника, використаного у складі гелевої форми на основі PLGA, та процесами формування імплантів *in situ* після ін'єкційного введення в буферне середовище, що впливають на морфологію сформованого імпланту-депо та визначають кінетику вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта;

– наукове уявлення про потенційні механізми дії та плейотропні фармакологічні ефекти антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів лоратадину та дезлоратадину, що свідчить про необхідність розширення їхнього фармакологічного профілю та можливості використання у інших терапевтичних цілях.

Здобувач має 20 наукових публікацій за темою дисертації, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України; 2 статті у виданнях, які входять до міжнародних науко-метричних баз Scopus та/або Web of Science Core Collection, 12 тез доповідей на наукових конференціях:

1. Смішко Р.О., Лижнюк В.В. (2025). Розроблення технології фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину. *Фармацевтичний журнал*, (2), 54-77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.25.06>
2. Smishko, R., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Kharytonenko, H., Bessarabov, V. (2025). Study of anticholinesterase properties of loratadine and desloratadine. *Annals of Mechnikov's Institute*, (2), 24–30. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15662592>
3. Смішко, Р. О., Лижнюк, В. В. (2024). Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Health & Education*, (3), 129-137. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.15>
4. Удовицький В.В., Смішко Р.О., Лижнюк В.В., Гой А.М., Бессарабов В.І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07>
5. Смішко, Р. О., Страшний, В. В., Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Гой, А. М., Савченко, К. І., Вахітова, Л. М., Бессарабов, В. І. (2023). Дослідження впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *Технології та інжиніринг*, 4(15), 96–103. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.4.9>
6. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Smishko, R., Kuzmina, G., Gureyeva, S., & Goy, A. (2025). "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 43, 101913. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101913>
7. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4) e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>
8. Лісовий В. М., Лижнюк В. В., Костюк В. Г., Пашенко І. О., Смішко Р. О., Гой А. М., Повшедна І. О., Іщенко О. В., Яременко В. В., Бессарабов В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>
9. Савченко К.І., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Лісовий В.М., Олійник Д.О., Смішко Р.О. Дослідження компонентів знеболюючого лікарського засобу пролонгованої дії на основі новокаїну. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2022. С. 192.
10. Lyzhniuk V., Lisovyi V., Smishko R., Bessarabov V., Kuzmina G. Prospective methods of

preventing poisoning by phosphororganic compounds using compounds of natural origin. *Open Readings 2022* : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 301.

11. Савченко К., Бессарабов В., Кузьміна Г., Олійник Д., Лісовий В., Харитоненко Г., Смішко Р. Дослідження впливу дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.)*. – Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 157-158.

12. Taran D., Bessarabov V., Smishko R., Lisovyi V., Kuzmina G., Strashnyi V. Prooxidant properties of loratadine and desloratadine in the chemical system of auto-oxidation of adrenaline. *Open Readings 2023* : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 399. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23607>

13. Олійник Д.О., Смішко Р.О., Бессарабов В.І., Лісовий В.М., Кузьміна Г.І., Бегдай А.О., Рубчак І.О. Пролонгування дії новокаїну за допомогою пригнічення бутирилхолінестерази лоратадином. *Львівські хімічні читання - 2023* : збірник наукових праць за матеріалами XIX Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року. – Львів : Видавництво від А до Я, 2023. – С. 186. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23689>

14. Смішко Р.О., Удовиський В.В., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Бегдай А.О., Бессарабов В.І., Гой А.М. (2023). Дослідження інгібуючих властивостей дезлоратадину при гідролізі новокаїну бутирилхолінестеразою. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 175. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27519>

15. Бегдай А. О., Смішко Р. О., Удовиський В. В., Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Сив'юк О. О., Бессарабов В. І. (2024). Інгібування левоцетиризину процесу окиснення дофаміну. *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)*: збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця. С. 29. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26203>

16. Behdai A., Smishko R., Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., Syviuk O. Comparative studies of the effect of loratadine and desloratadine on novocaine hydrolysis. *Open Readings 2024* : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2024. P. 356. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26886>

17. Бегдай А.О., Смішко Р.О., Костюк В.Г., Лижнюк В.В., Гой А.М., Лісовий В.М., Бессарабов В.І. Інгібуючі властивості левоцетиризину по відношенню до гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою сироватки крові людини. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків)*. Х. : НФаУ, 2024. С. 154-155. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26316>

18. Смішко, Р., Бегдай, А., Сив'юк, О., Лісовий, В., Кузьміна Г., Бессарабов, В. (2024). Визначення механізму інгібування бутирилхолінестерази дезлоратадином. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків)*. Харків: НФаУ, 122.

19. Розумненко М. В., Бегдай А. О., Смішко Р. О., Корнага О. Я., Грищенко О. В., Лісовий В. М., Бессарабов В. І. (2024). Вплив музичних акустичних хвиль на активність бутирилхолінестерази сироватки крові людини. *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології»* : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 127.

20. Смішко Р., Зіміна Л., Каленський Б., Лісовий В., Страшний В., Кузьміна Г., Бессарабов В. (2024). Вплив молекулярної маси полівінілпіролідону на розчинність дезлоратадину у складі твердих дисперсних систем. *«Перспективні полімерні матеріали та технології»*: збірник тез доповідей Міжнародної науково-технічної конференції (24–26 вересня 2024 р., м. Львів). Видавництво Львівської політехніки, 2024. – 191 с.

У дискусії взяли участь:

– Плаван Вікторія Петрівна, голова разової спеціалізованої вченої ради, доктор технічних наук, професор, завідувач кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження Київського національного університету технологій та дизайну. Оцінка позитивна, без зауважень.

– Роїк Олена Миколаївна, рецензент, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну. Оцінка позитивна, без зауважень.

– Бурлака Богдан Сергійович, опонент, доктор фармацевтичних наук, доцент, професор кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Оцінка позитивна, без зауважень.

– Кухтенко Олександр Сергійович, опонент, доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету. Оцінка позитивна, без зауважень.

– Стадницька Наталія Євгенівна, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Оцінка позитивна, без зауважень.

Результати відкритого голосування:

«За» – 5 членів ради,

«Проти» – немає.

На підставі результатів відкритого голосування разова спеціалізована вчена рада присуджує Смішку Роману Олександровичу ступінь доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

Відеозапис трансляції захисту дисертації додається.

Голова разової спеціалізованої вченої ради



Вікторія ПЛАВАН