



9332098354049850

Відгук

на дисертацію Балюк Олени Євгеніївни «Експериментальне обґрунтування місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при запальних захворюваннях шкіри» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми. Друге десятиліття ХХІ сторіччя ознаменувалося погіршенням екологічної обстановки, пандеміями, прискоренням глобального потепління та високою сонячною активністю, масштабним конфліктом у Європі – вторгненням РФ до України. Все це призвело до підвищення смертності населення не тільки від різних видів зброї, але від підвищення різних захворювань – серцево-судинних, онкологічних та ін. Стрес, соматичні патології, поранення, термічні та хімічні опіки призвели до великої кількості військових та цивільних осіб, які потребують лікування ушкоджень та захворювань шкіри. Гостро постало питання про розроблення та створення нових ефективних дерматологічних препаратів, або дерматологічних лікарських форм з репаративною, антиейджиновою, протизапальною, антиоксидантною активністю. У патогенезі шкірних захворювань значну роль відводять оксидативному стресу. Окислювальний стрес викликаний надвиробництвом активних форм кисню (АФК) у біологічних системах, і ці АФК не можуть бути повністю видалені антиоксидантною системою, що по суті є станом порушеного «окислювально-відновного гомеостазу». З одного боку, надлишок АФК безпосередньо пошкоджує ліпіди, білки та ДНК, викликаючи окисне ушкодження шкіри. Зв'язування АФК з ДНК призводить до активації протоонкогенів, зв'язування з білками призводить до деградації колагену, а зв'язування з ліпідами призводить до перекисного окислення ліпідів та підвищення проникності клітинної мембрани. УФ-випромінювання викликає окисне ушкодження макромолекул, що призводить до запалення, фотостаріння та багатьох типів раку шкіри. З іншого боку, надлишок АФК бере участь у сигнальних шляхах клітин, змінюючи експресію численних генів і призводячи до старіння клітин шкіри, запальних захворювань шкіри, таких як псоріаз і



9332098354049850

дерматит, і видів раку, таким як меланома і плоскоклітинний рак. Також АФК опосередковують сигнальні шляхи, такі як MAPK, JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, NF-κB, Nrf2 і SIRT1/FOXO, впливаючи на вивільнення цитокінів та експресію ферментів, посилюючи запалення шкіри і запускаючи механізми її старіння.. Підвищена кількість АФК, що перевищує потужність антиоксидантної захисту, призводить до хронічного запалення, яке, в свою чергу, здатне спричинити фрагментацію колагену, дезорганізацію колагенових волокон та функцій клітин шкіри і, в такий спосіб, сприяти шкірним захворюванням. Застосування місцевих та пероральних антиоксидантів може допомогти дерматологу втручатися в окислювальні процеси безпечно та ефективно. В даний час є кілька антиоксидантів для лікування старіння клітин шкіри, викликаного окислювальним стресом, запалення і раку. Найчастіше застосовуються альфа-токоферол та токотрієноли, аскорбінова кислота, каротиноїди, біофлавоноїди, ліпоєва кислота, убіхінон, засоби селену та глутатіону, ніацинамід, він же вітамін В3, тіотриазолін. Синтетичні антиоксиданти в плані застосування в дерматології практично не вивчені. Водночас ми знаємо етилметилгідроксипіридину сукцинат (ЕМГПС) – потужний синтетичний антиоксидант прямої дії, дозволений до застосування в Україні як препарат Мексидол та його генерики. Його призначають в неврології та кардіології, але досвіду місцевого застосування ЕМГПС при патології шкіри в експерименті і в клініці не існує. Не вивчено ефективність нашкірного нанесення ЕМГПС при ушкодженнях шкіри хімічного та фізичного генезу, при запально-імунних захворюваннях шкіри та шкірних ранах. Потребують подальшого вивчення протимікробні властивості даного антиоксиданту, зокрема доцільність його комбінування з відомими протимікробними засобами. Наведені вище міркування свідчать, що дисертація Балюк О.Є. є актуальною і своєчасною.

Ступінь обґрунтованості наукових питань, висновків, рекомендацій, сформованих в дисертації, достовірність Дисертацію виконано за темою ініціативної науково-дослідної роботи кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до



9332098354049850

їх застосування в медичній практиці (№ державної реєстрації 0120U103921), у якій авторка є співвиконавицею. Результати досліджень, представлених в дисертації, обґрунтовані об'ємним і достовірним матеріалом. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи наводяться на підставі вичерпного аналізу результатів фармакологічних, біохімічних, морфометричних, фармацевтичних, інформаційних, мікробіологічних досліджень, що базуються на адекватних методах та достатній статистичній і математичній обробці отриманого цифрового матеріалу, що відповідає міжнародним стандартам. Весь комплекс застосованих методичних прийомів повністю відповідає сформульованим цілям та задачам дослідження, кількість яких достатня для отримання достовірних результатів.

Метою роботи - це експериментальне обґрунтування доцільності місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при ушкодженнях та захворюваннях шкіри з оксидативно-запальними механізмами патогенезу. Відповідно до мети сформульовано 8 завдань, які послідовно відображають етапи дослідження від комп'ютерного прогнозування можливостей ЕМГПС при місцевому застосуванні та дослідів *in vitro* до експериментальної терапії модельної дерматологічної патології в лабораторних тварин.

Наукова новизна отриманих результатів Вперше авторкою зібраний фактичний матеріал та отримані наукові данні антиоксидантної модуляції фунгіцидної активності хіміотерапевтичних засобів природного та синтетичного походження. Вперше розроблено комплексний підхід *in silico*, *in vitro* та *in vivo* створення та експериментального дослідження нової лікарської форми ЕМГПС якій забезпечив вірогідність та інформативність одержаних результатів. Вперше шляхом комп'ютерного прогнозування в ЕМГПС виявлено потенційні ефекти, які можуть мати значення при місцевому лікуванні дерматологічної патології. Вперше створений гель ЕМГПС, який вивільняє активну речовину і зберігає протимікробні властивості самого цього антиоксиданту. Вперше показано, що активна речовина гелю ЕМГПС посилює дію ефірних олій та антимікотиків. Вперше показано, що гель ЕМГПС після хімічної депіляції в лабораторних



9332098354049850

тварин коригує морфологічні та біохімічні показники шкіри, знижує пероксидне окиснення ліпідів у крові. Також авторкою вперше встановлено, що ЕМГПС при місцевому застосуванні зменшує реактивні явища в шкірі при гострому ультрафіолетовому опроміненні і редукує супутні біохімічні зміни в шкірі та крові. Дисертанткою доведено, що гель ЕМГПС прискорює загоєння шкірної рани, зменшує гістологічні ознаки запалення, посилює утворення грануляцій, а також зменшує кількість мікроорганізмів у відбитках з поверхні ран у білих щурів.

Важливість для науки і практики отриманих автором результатів

Отриманні інноваційні результати можуть слугувати основою подальшого доклінічного дослідження гелю ЕМГПС з переходом до його клінічних випробувань. Матеріали дисертації увійшли до технології №0621U000111 (Технологія оцінки чутливості еталонних станів мікроорганізмів до комбінованої дії ефірних олій і мексидолу. № Держреєстрації НДДКР : 0118 U004456. Дата реєстрації : 18.11.2021). Вони використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету (протокол №5 від 22 жовтня 2024 р.), кафедри хімії та фармації Полтавського державного медичного університету (протокол №5 від 30 жовтня 2024 р.), кафедри біології, здоров'я людини та фізичної реабілітації Полтавського національного педагогічного університету ім. В.Г. Короленка (протокол №8 від 3 грудня 2024 р.), кафедри фармацевтичних дисциплін ВДНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол № 9 від 7 лютого 2025 р.), кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету (протокол №11 від 31 січня 2025 р.) та кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.М. Каразіна (протокол №6 від 8 січня 2025 р.).

Особистий внесок здобувача Дисертантка особисто здійснила практично весь обсяг роботи: провела патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, їх статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів,



9332098354049850

сформулювала основні положення та висновки. Внесок дисертантки в кожному дослідженні наведено в переліку праць за темою дисертації.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах.

Основні положення дисертації достатньо представлені та обговорені на 8 наукових форумах. Вони опубліковані у вигляді 17 наукових праць: 7 статей у фахових журналах (із них 4 статті в наукових фахових виданнях категорії Б; 1 стаття – у фаховому виданні категорії А, яке індексується Web of Science; 1 стаття – у зарубіжному науковому виданні), 1 стаття в матеріалах конференції, 7 тез доповідей, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір, 1 реєстраційна карта технології.

Рекомендації щодо використання результатів та висновків

Дані досліджень, отримані у рамках виконання дисертаційної роботи Балюк О.Є, можуть бути використані у науковій, навчальній, лікувальній, промислової роботах науково-дослідних установ, фармацевтичних підприємств, медичних ВНЗів та інших медичних закладах.

Обсяг і структура дисертації Дисертаційна робота побудована за традиційною схемою і викладена на 218 сторінках комп'ютерного тексту. У ній налічується 26 таблиць та 54 рисунки, більшість з яких відображає гістологічні зміни в шкірі при експериментальній патології та її корекції.

Дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури, що потребує детально розглянути кожна з цих частин роботи.

Вступ містить усі елементи, передбачені для цієї частині дисертації і надає загальні відомості, які деталізуються в наступних розділах.

Розділ 1 «Оксидативний стрес у патогенезі захворювань шкіри та місце антиоксидантів у їх терапії (Огляд літератури)» займає 19 сторінок і містить 3 підрозділи. Авторка послідовно наводить загальні відомості про оксидативний стрес і його сучасне розуміння, продукцію активних форм кисню та антиоксидантний захист у шкірі, роль оксидативного стресу в дерматологічних



захворюваннях, використання антиоксидантів у стратегіях лікування і профілактики захворювань шкіри. Така послідовність огляду літератури пояснює вибір мети роботи як дослідження місцевих ефектів антиоксиданту ЕМГПС при захворюваннях та ушкодженнях шкіри.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» включає 9 підрозділів, у яких наведено загальні відомості про дизайн дослідження, склад і лабораторну технологію приготування гелів ЕМГПС, моделі експериментальної патології та її фармакокорекція, метод комп'ютерного прогнозування, методику визначення вивільнення активної речовини з гелю, мікробіологічні, біохімічні та морфологічні методи дослідження, а також методи статистичного аналізу. Авторкою використані як стандартні відомі методи, так і сучасні підходи, наприклад гістоморфометрія або визначення площі шкірної рани за програмою ImageJ. Статистичний аналіз передбачає використання як параметричних, так і непараметричних критеріїв у залежності від характеру розподілу варіант. Кількість лабораторних тварин (134 щури Вістар) забезпечує достатню репрезентативність експериментальних та контрольних груп. Моделі експериментальної патології і терапії відповідають принципам біоетики, що засвідчено протоколом Комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету №234 від 25.01.2025 року. Указано походження речовин і препаратів, їх місце в АТХ класифікації.

Розділ 3 «Результати комп'ютерного прогнозування дерматологічних ефектів етилметилгідроксипіридину сукцинату» містить вибрані результати *in silico* прогнозування за принципом «структура - активність» компонентів молекули ЕМГПС (2-етил-6-метид-3-гідроксипіридин і сукцинат), які вказують на потенційно корисні для дерматології ефекти досліджуваного антиоксиданту, що потребують експериментальної перевірки.

Розділ 4 «Вивільнення активної речовини та протимікробна активність гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату *in vitro*» розповідає про вивільнення активної речовини зі зразків гелю ЕМГПС та результати мікробіологічних досліджень, що стосуються мінімальної інгібувальної концентрації ЕМГПС, чутливості еталонних штамів мікроорганізмів до



комбінованої дії ЕМГПС з іншими протимікробними агентами (ефірними оліями та антимікотиками), а також проявів цієї активності в гелю ЕМГПС. Результати доводять, що, як і інші антиоксиданти, ЕМГПС має протимікробні властивості, котрі зберігаються і тоді, коли він перебуває в складі гелю, і проявляються проти еталонних і клінічних штамів мікроорганізмів.

Наступні чотири розділи дисертації присвячені експериментам на білих щурах і побудовані за єдиною схемою. У кожному розділі наводиться макроскопічна симптоматика, гістологічна картина, результати гістоморфометрії, біохімічні зміни в шкірі та крові або мікробіологічні показники при дослідженні шкірної рани. Наведені дані ілюстровані макро- і мікрофотографіями, які відображають динаміку процесів протягом хронічних експериментів. У розділах присутні діаграми та таблиці з відповідною інтерпретацією даних у тексті і зазначенням вірогідності. Ефекти гелю ЕМГПС порівнюються не тільки з контролем (патологія + носій), а й з препаратами порівняння. Наприкінці розділів підсумовано результати, зроблено локальні висновки.

Розділ 5 «Вплив гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на відновлення волосся та стан шкіри після хімічної депіляції» показує, що гель ЕМГПС при видаленні волоссяного покриву в щурів за допомогою тіогліколату зменшує прояви оксидативного стресу та обмежує деградацію позаклітинного матриксу шкіри, але не усуває реактивне запалення в шкірі тестової ділянки. Період спостережень охоплює 21 день.

Розділ 6 «Вплив гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на стан шкіри при ультрафіолетовому опроміненні» описує стан шкіри тварин протягом 3-х діб після ультрафіолетового опромінення без лікування та із щоденним застосуванням гелю ЕМГПС. Він засвідчує позитивний вплив гелю на морфологічні та біохімічні показники шкіри та крові тварин, який сильніший за дію препарату порівняння – мазі пантенолу. Проведений експеримент не підтвердив прогноз щодо фотосенсибілізуючої дії ЕМГПС, а навпаки виявив фотопротективний ефект, типовий для антиоксидантів.



Розділ 7 «Особливості дії гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату при псоріазоподібному дерматиті» розкриває лікувальну дію гелю ЕМГПС при імквімод-індукованому дерматиті в білих щурів. Ця дія була подібна до ефекту місцевого кортикостероїда (мазі преднізолону) і її інтегральним показником було зменшення симптоматики дерматиту з 8,6 до 0,4 балів.

Розділ 8 «Вплив гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на загоєння шкірної рани» демонструє здатність досліджуваного гелю прискорювати зменшення площі ран, зменшувати запалення, посилювати розвиток грануляцій та епітелізацію. Проявом протимікробної дії ЕМГПС, вочевидь, було зменшення життєздатних мікроорганізмів на поверхні ран, яке визначали за кількістю колонієутворюючих одиниць.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження займають 16 сторінок. Авторка послідовно розглядає одержані результати і пояснює їх, порівнюючи з даними літератури, не обминаючи певні суперечливі факти. Наведений аналіз підтримує головну ідею, яка полягає в тому, що ефективність гелю ЕМПС при експериментальній дерматологічній патології зумовлена впливом на спряження оксидативного стресу і сигнальних шляхів, які регулюють запалення. Також обговорюється протимікробна дія гелю ЕМГПС, яка підвищує терапевтичний потенціал запропонованого засобу.

Висновки (числом 9) випливають з результатів власних досліджень та їх аналізу. Вони відповідають завданням дослідження і містять фактичний матеріал. Також наведено практичні рекомендації, які окреслюють перспективи подальшого дослідження місцевої лікарської форми ЕМГПС.

Список використаних джерел виконаний за порядком згадування в тексті дисертації у ванкуверському стилі. У ньому 250 джерел, з яких понад 90 % - англомовні.

Додатки містять список публікацій за темою дисертації, відомості про апробацію та акти впровадження.

Дисертація написана державною мовою, з додержанням рекомендованих правил оформлення роботи.

При ознайомленні з роботою виникли наступні зауваження та запитання:

Зауваження:

1. У розділі, присвяченому застосуванню антиоксидантів у дерматології, відсутня інформація про тіотріазолін. Є роботи щодо успішного застосування тіотриазоліну в лікуванні псоріазу та інших шкірних захворювань.
2. Викликає сумнів, що вищезазначена у роботі рецептура буде у формі гелю, карбомер 940, гелеутворювач в даній композиції, це досить чутлива (примхлива) речовина до зміни рН + наявних різних діючих речовин.
3. Оцінку дії гелю ЕМГПС проводили за маркерами антиоксидатної активності, але не використовували жодного антиоксидату як референс-препарата.

Ці зауваження і побажання не є принциповими, не впливають на загальну високу оцінку рецензованої роботи та загальну позитивну оцінку дисертації, а також не зменшують її високу наукову і практичну значущість.

У рамках дискусії хотілося б отримати відповіді на такі питання:

1. Поясніть концепцію антиоксидатної терапії захворювань шкіри з різним патогенезом?
2. Який механізм дії ЕМГПС (антиоксидатний, протиішемічний, нейропротективний, анксиолітичний) може реалізовуватися при використанні найбільш поширених дерматозів (псоріаз, екземативні ураження та ін.)
3. Поясніть роль АФК у регенераційній фазі шкірної рани і які, на Вашу думку, класи антиоксидатних засобів найбільш перспективні щодо цього?

Висновок

На підставі вище викладеного вважаю, що дисертаційна робота Балюк Олени Євгеніївни «Експериментальне обґрунтування місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при запальних захворюваннях шкіри», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням і за обсягом виконаних досліджень, своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, висновками повністю відповідає вимогам Порядку присудження



9332098354049850

ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Балюк Олена Євгеніївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри фармакології

та медичної рецептури з курсом

нормальної фізіології Запорізького

державного медико-фармацевтичного

університету, професор

І. Ф. Бєленічев

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



9332098354049850



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Беленічев Ігор Федорович 2403509135;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2403509135;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000000B07A34013C61FE02;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 13:39 15.04.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:39 15.04.2025;