

ВІДГУК

офіційного рецензента Марії Фаустової, к.мед.н., доцента, доцента кафедри мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету МОЗ України на дисертаційну роботу Олени Балюк
«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МІСЦЕВОГО
ЗАСТОСУВАННЯ ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПРИДИНУ СУКЦИНАТУ ПРИ
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШКІРИ»,
яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю – 222 Медицина

Актуальність теми дисертаційної роботи. Шкірні захворювання та їх ускладнення є достатньо розповсюдженими у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні. Найчастішими серед них є дерматит, вугрі, псоріаз, кропив'янка, вірусні захворювання шкіри, дерматомікози, паразитарні та онкологічні захворювання. Відомо також, що запально-алергічні дерматологічні захворювання часто ускладнюються місцевою інфекцією, зокрема атопічний дерматит та справжня екзема обтяжуються стафілококовою інфекцією. Це підтверджує факт впливу мікробного фактору на розвиток значної кількості запальних захворювань шкіри. У патогенезі шкірних хвороб також важливу роль відводять оксидативному стресу. Підвищена кількість активних форм кисню, що перевищує потужність антиоксидантного захисту, призводить до хронічного запалення, яке, в свою чергу, здатне спричинити фрагментацію колагену, дезорганізацію колагенових волокон та функцій клітин шкіри, а отже, сприяти шкірним захворюванням.

З вищевикладеного стає очевидним, що з метою оптимізації місцевого лікування ушкоджень та захворювань шкіри варто звернути увагу на нові маловивчені речовини та їх комбінації, що потенційно володіють протимікробною, антиоксидантною, регенеративною та протизапальною діями.

Тому дисертаційна робота Олени Балюк, присвячена вивченню ефективності застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при ушкодженнях та захворюваннях шкіри з оксидативно-запальними механізмами патогенезу, в значній мірі доповнить останні наукові-практичні напрацювання в даному напрямі, є своєчасною, актуальною та перспективною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці (№ державної реєстрації 0120U103921), безпосереднім виконавцем якої є здобувачка.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність. Автором проведено науково-патентний пошук, вивчено та проаналізовано 250 джерел вітчизняної та зарубіжної літератури з обраної теми за останні роки. Наукові положення, які викладено в дисертації є обґрунтованими, оскільки вони базуються на результатах власних фармакологічних, фармацевтичних, мікробіологічних, біохімічних, морфологічних та статистичних дослідженнях.

Дослідження виконано на 134 білих щурах, загальна кількість яких дозволяла розподілити на 4 серії експериментів із репрезентативною кількістю у вибірках (25 -50 у кожній). У випадку моделювання шкірної рани та її місцевого лікування гелем ЕМГПС були створені малі вибірки, проте, для їх статистичної обробки були застосовані відповідні непараметричні методи. Дослідження за участі тварин були виконані з дотриманням принципів біоетики відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших

наукових цілях (Страсбург, 1986 р.) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU і затверджені Комісією з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол №234 від 23 січня 2025 року).

Авторкою дисертаційної роботи в ході дослідження використані методики експериментального моделювання хімічної депіляції, УФ опромінення, псоріазоподібного дерматиту та шкірної рани, а також методики визначення швидкості вивільнення ЕМГПС з гелів, визначення мінімальної інгібуючої концентрації протимікробних засобів, визначення чутливості мікроорганізмів до ЕМГПС та його комбінацій з іншими протимікробними препаратами диско-дифузійним методом та методом дифузії в агар, підрахунку загальної кількості КУО на поверхні рани, визначення вмісту МДА, ГАГ, активності СОД, каталази та вільного гідроксипроліну, які не викликають сумнівів, є стандартними і загальновідомими.

Обрахунки та статистичний аналіз, одержаних авторкою результатів експериментальних досліджень, проведено з використанням комп'ютерної онлайн-платформи Statistics Kingdom за допомогою тестів Шапіро-Уїлка, Левена, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з апостеріорним Тьюкі-тестом та тесту Краскела-Уоліса.

Таким чином, чіткий дизайн, обрані адекватні методи дослідження, проведений науковий пошук, достатній обсяг проведених досліджень і відповідна їх математико-статистична обробка підтверджують ступінь обґрунтованості та вірогідності результатів дисертаційної роботи. Висновки, практичні рекомендації роботи витікають з результатів проведених досліджень та підтверджують досягнення мети – експериментально обґрунтувати доцільність місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при ушкодженнях та захворюваннях шкіри з оксидативно-

запальними механізмами патогенезу. Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає вимогам щодо проведення наукових досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Авторкою дисертаційного дослідження вперше проведене ретроспективне комп'ютерне прогнозування можливих фармакологічних ефектів етилметилгідроксипіридину сукцинату, які можуть мати значення при його топічному застосуванні у дерматологічній практиці. Вперше створений гель ЕМГПС, який зберігає протимікробні та антиоксидантні властивості діючої речовини і має синергічну дію з різними ефірними оліями та посилює дію протигрибкових препаратів щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida*. В експериментальних моделях на лабораторних тваринах вперше доведено, що топічне застосування гелю ЕМГПС позитивно впливає на морфологічні та біохімічні показники шкіри після хімічної депіляції, гострого УФ опромінення, прискорює загоєння шкірної рани, посилюючи утворення грануляцій та зменшуючи мікробне навантаження на поверхні ран.

Оцінка змісту дисертації та її розділів. Дисертаційна робота викладена на 219 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури, у якому 250 джерел (19 – кирилицею та 231 – латиницею).

Робота ілюстрована 26 таблицями та 51 рисунком. Дисертацію написано за класичною схемою, літературною українською мовою. Всі розділи дисертації викладено чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

У «Вступі» використана загальноприйнята схема оформлення: стисло викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета і задачі дослідження, представлено загальну характеристику роботи.

Перший розділ дисертації виконано в достатньому обсязі (20 сторінок друкованого тексту, що складає 10% від загального обсягу роботи). В розділі проведений глибокий аналіз сучасної в переважній більшості зарубіжної наукової літератури щодо загальних відомостей про оксидативний стрес та його ролі у патогенезі захворювань шкіри. Особливу увагу авторка приділила сучасним науковим даним про використання антиоксидантів у стратегіях лікування і профілактики захворювань шкіри, їх потенційні протимікробні, протизапальні та інші фармакологічні властивості, що можуть мати позитивний ефект при місцевому застосуванні у дерматології.

У *другому розділі* описано дизайн дослідження, характеристику експериментальних тварин, їх розподіл, умови утримання та терміни і методи виведення із експерименту. Крім того, описано методики моделювання хімічної депіляції, УФ опромінення, псоріазоподібного дерматиту, шкірної рани, а також загально прийняті морфологічні, біохімічні та мікробіологічні методи дослідження у достатній мірі, не перенавантажуючи деталями. В розділі надана детальна характеристика лікарських препаратів та хімічних речовин, які були використані в дослідженні, а також технологія приготування гелю ЕМГПС, описані математико-статистичні методи дослідження. В цілому обрані методи дозволяють вирішити висунуті наукові завдання та досягнути поставленої мети наукової роботи.

Третій розділ містить результати комп'ютерного прогнозування фармакологічних ефектів ЕМГПС за допомогою програмою PASS. Авторкою встановлені антисеборейна, протиалопеційна, протиекземна, протисвербіжна, фотосенсибілізуюча, протиінфекційна дія досліджуваного антиоксиданту

поряд із відсутністю подразнення шкіри, що вказувало на потенційну необхідність подальшого дослідження ЕМГПС як перспективного у дерматології.

У четвертому розділі представлені результати дослідження динаміки вивільнення діючої речовини та протимікробна активність гелю ЕМГПС *in vitro*. Встановлено, що гелі ЕМГПС з концентрацією 2,5-7,5 % у модельному середовищі вивільняли до 49 % лікарської речовини за перші 30 хв пропорційно до її вмісту. За результатами дослідження гель ЕМГПС у концентрації 5-7,5 % володів вираженою бактеріостатичною та фунгістатичною дією щодо еталонних та клінічних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів, перевершуючи препарат порівняння. ЕМГПС посилював дію традиційних антимікотиків різної природи щодо еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231, а також чутливість тест-культур еталонних штамів мікроорганізмів, уключаючи стафілокок, кишкову паличку та гриби *C. albicans*, до різних ЕО.

П'ятий розділ містить результати власних досліджень Олени Балюк щодо впливу гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на відновлення волосся та стан шкіри після хімічної депіляції. Розділ гарно ілюстрований і включає результати макроскопічної оцінки відновлення волоссяного покриву в щурів після хімічної депіляції під впливом 5 % гелю з ЕМГПС при щоденному застосуванні та гістологічні зміни в шкірі тестової ділянки. Гель ЕМГПС збільшував кількість волоссяних фолікулів у стандартній площі мікропрепаратів наприкінці спостережень та протидівав змінам товщини епідермісу. У розділі представлені результати зниження вмісту МДА, підвищення активності СОД, модифікації активності каталази та нормалізації вмісту гідроксипроліну у порівнянні з контролем у шкірі тварин при тривалому щоденному місцевому застосування 5 % гелю ЕМГПС після хімічної депіляції.

У шостому розділі авторкою доведено, що місцеве застосування гелю 5 % ЕМГПС сприяв покращенню морфологічних показників у шкірі УФ опроміненої ділянки, знижував рівень МДА, зменшував зміни активності СОД і каталази, а також знижував концентрацію вільного гідроксипроліну і загальної фракції ГАГ, діючи сильніше за еталонний препарат – мазь пантенолу.

У сьомому розділі встановлено, що псоріазоподібний дерматит, індукований іміквімодом, викликав оксидативний стрес на рівні всього організму, що проявлялось накопиченням МДА та змінами активності СОД і каталази в крові. Місцеве застосування ЕМГПС зменшувало накопичення продуктів ПОЛ у крові та підвищувало активність каталази крові порівняно з вихідною патологією та прискорювало зменшення симптоматики до 0,4 балів тією ж мірою, що й препарат порівняння – мазь преднізолону (0,3 бали).

Восьмий розділ містить результати дослідження ефективності гелю ЕМГПС на загоєння шкірної рани. Встановлена достовірна різниця в зменшенні площі ран при застосуванні гелю ЕМГПС через 6, 9 та 13 днів щодо контролю та препарату порівняння як макро-, так і мікроскопічно. Гель ЕМГПС знижував кількість КУО у відбитках з поверхні шкірної рани, що було найбільше виразним через 9 днів від початку лікування. На всіх етапах спостережень його ефект істотно не відрізнявся від дії препарату порівняння.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» об'єднано та систематизовано отримані результати дисертаційного дослідження, проведено коректне порівняння їх з даними інших авторів, представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів її розв'язання.

Дисертація завершується чітко сформульованими авторкою конкретними висновками, які базуються на результатах проведених досліджень, експериментально обґрунтованими практичними

рекомендаціями. Висновки, які наведені в дисертації, зроблені на основі визначення їх статистичної вірогідності, повністю відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження, віддзеркалюють зміст роботи та свідчать про досягнення поставленої мети, викладені логічно і послідовно.

Список використаних джерел представлений у відповідності до вимог МОН України, містить першоджерела вітчизняних і зарубіжних авторів включно до 2024р.

Водночас із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи були виявлені ряд орфографічних, пунктуаційних та стилістичних неточностей та виникло ряд зауважень щодо змісту та оформлення, які були виправлені у процесі рецензування і не мали принципового характеру, що могло би вплинути на загальну оцінку дисертаційної роботи та зменшити її науково-практичну цінність.

Під час ознайомлення з роботою до дисертантки виникли такі запитання, на які бажано отримати відповідь у процесі наукової дискусії:

1. Чи проводили контроль стерильності готових гелів ЕМГПС? Якщо так, то яким чином?

2. Чому для подальших досліджень ви обрали олію чайного дерева для комбінації з гелем ЕМГПС, враховуючи той факт, що дослідження поєднаної дії цієї ЕО та ЕМГПС ДДМ щодо всіх культур не показали найвищі результати?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Балюк Олени Євгеніївни «Експериментальне обґрунтування місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при запальних захворюваннях шкіри», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, що містить нові обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливе

науково-прикладне завдання медицини щодо експериментального обґрунтування доцільності місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при ушкодженнях та захворюваннях шкіри з оксидативно-запальними механізмами патогенезу. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Представлена дисертаційна робота Балюк Олени Євгеніївни є актуальною і своєчасною, вносить суттєвий вклад у теоретичну та практичну медицину, доповнює знання щодо можливості місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату для лікування ушкоджень і захворювань шкіри з оксидативно-запальними механізмами патогенезу, ефективність якого доведена експериментально. За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій наукова робота відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», №44 від 12 січня 2022 р., а її автор Балюк Олена Євгеніївна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

Доцент закладу вищої освіти
кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Полтавський державний медичний університет
к.мед.н., доц.

Марія ФАУСТОВА