



5513848423577639

ВІДГУК

рецензента кандидата медичних наук

МИКИТЕНКА АНДРІЯ ОЛЕГОВИЧА,

**доцента кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського
державного медичного університету, на дисертаційну роботу**

БАЛЮК ОЛЕНИ ЄВГЕНІЇВНИ

**«Експериментальне обґрунтування місцевого застосування
етилметилгідроксипіридину сукцинату при запальних захворюваннях
шкіри», представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду
Полтавського державного медичного університету, що утворена згідно
наказу № 135 від 13 березня 2025 року для розгляду
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона
здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»**

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

За даними ВООЗ 20–25% населення у світі страждає від хронічних неінфекційних запальних захворювань шкіри. Шкіра, найбільший життєво важливий орган людського тіла, забезпечує першу лінію захисту від біологічного та небіологічного впливу і ксенобіотиків. Через посилення антропогенної діяльності, включаючи індустріалізацію та забруднення, у світі спостерігається збільшення хвороб шкіри, серед яких злоякісні пухлини, дерматити та псоріаз.

Дослідження, проведені за останні кілька десятиліть, значно розширили розуміння патогенезу шкірних захворювань і можливості терапевтичних розробок. Збільшилась кількість даних доклінічних і клінічних досліджень, що свідчать про ключову роль оксидативного стресу в патогенезі розвитку хронічного запалення шкіри, включаючи атопічний дерматит і псоріаз.

Сьогодні очевидно, що активні форми кисню відіграють важливу роль у клітинному, біологічному та фізіологічному гомеостазі шкіри, включаючи розвиток і ріст за допомогою регуляції експресії генів, іонних каналів, факторів



5513848423577639

транскрипції, некодуючих РНК, епігенетичних модифікацій тощо. Загалом оксидативний і запальний механізми регулюються на епігенетичному, транскрипційному, посттранскрипційному та посттрансляційному рівнях білковими факторами. Однак ці механізми (окислювальні та запальні) часто дерегулюються та виступають основними патогенетичними ланками у виникненні шкірних хвороб через вплив біологічних та небіологічних факторів.

Етилметилгідроксипіридину сукцинат (ЕМГПС) – добре відомий антиоксидант, що володіє антигіпоксичною, мембранопротекторною, ноотропною, протисудомною та анксиолітичною дією. І використовується сьогодні здебільшого як кардіо- та нейропротектор. Антиоксидантні властивості ЕМГПС зумовлені гідроксипіридином і визначаються його активністю щодо поглинання вільних радикалів та пригніченням перекисного окислення ліпідів. Сукцинат у молекулі ЕМГПС є субстратом для сукцинатдегідрогенази в II комплексі ЕТЛ мітохондій. Під час ішемії цей окислювальний процес підтримує синтез АТФ. Крім того, сукцинат може активувати свої специфічні рецептори (SUCNR1) і ініціювати різні метаболічні каскади, які підвищують стійкість тканин до гіпоксії.

Використання ЕМГПС у формі гелю для лікування хронічного запалення шкіри є патогенетичним і багатообіцяючим підходом у застосуванні даного препарату.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комп'ютерного прогнозування та комплексу сучасних фармакологічних, фармацевтичних, мікробіологічних, біохімічних, морфологічних, морфометричних та математико-статистичних методів дослідження.

Для досліджень було створено фармацевтичну композицію у формі гелю, яка містила в 100 г форми як основну речовину 2,5-7,5 г етилметилгідроксипіридину сукцинату, як допоміжні та формоутворюючі



5513848423577639

речовини: натрію метабісульфіт 0,5-1,0 г, спирт полівініловий 1,0 г, карбомер-940 2,0 г, трис(гідроксиметил)амінометан 2,8 г та воду дистильовану (решта).

Визначали швидкість вивільнення ЕМГПС з гелів методом діалізу через напівпроникну мембрану за Кривчинським.

Мінімальну інгібувальну концентрацію субстанції етилметилгідроксипіридину сукцинату проти еталонних та клінічних штамів мікроорганізмів визначали методом серійних макророзведень за загально прийнятою методикою. Визначення чутливості мікроорганізмів до ЕМГПС та його комбінацій з іншими протимікробними препаратами здійснювали диско-дифузійним методом. Проводили визначення чутливості мікроорганізмів до гелю методом дифузії в агар (метод «колодязів»). Визначали фракційний індекс інгібувальних концентрацій та кількість мікроорганізмів у відбитках з поверхні рани.

Експерименти *in vivo* були виконані на 134 білих щурах-самцях масою 185-215 г. Вони були виконані з дотриманням принципів біоетики і не викликали заперечень комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 234 від 23 січня 2025 року).

Здобувачкою представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики фармакологічних, фармацевтичних, мікробіологічні, біохімічні, морфологічних досліджень, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі.

Дисертацію побудовано за класичною схемою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 6-ти розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 250 літературних джерел, 3-х додатків.

Характеристика змісту роботи. Анотація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, наведено список праць, у яких опубліковано наукові



результати дисертації.

Огляд літератури, викладений на 19 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. У цьому розділі висвітлено сучасні уявлення про механізми розвитку оксидативного стресу в шкірі і його роль у різних видах клітинної смерті, зв'язок оксидативного стресу із молекулярно-клітинними механізмами у розвитку запальних захворювань шкіри та нові перспективи використання антиоксидантів у стратегіях лікування і профілактики хвороб шкіри. Можна зробити висновок, що здобувачка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел щодо свого наукового напрямку. Виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Здобувачка виявила свою ґрунтовну обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота.

Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи досліджень) викладено зрозуміло в повному об'ємі. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню.

Розділ 3 присвячений вивченню результатів комп'ютерного прогнозування дерматологічних ефектів етилметилгідроксипіридину сукцинату.

В розділі 4 здобувачка вивчала вивільнення активної речовини та протимікробну активність гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату *in vitro*.

Розділ 5 присвячений результатам візуальної оцінки відновлення волосяного покриву, гістопатологічним та морфометричним дослідженням шкіри і біохімічним змінам в крові та шкірі за умов впливу гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на відновлення волосся та стану шкіри після хімічної депіляції.

В розділі 6 представлені результати візуальної оцінки відновлення волосяного покриву, гістопатологічних та морфометричних досліджень шкіри і біохімічних змін в крові та шкірі за умов впливу гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на відновлення волосся та стану шкіри



при ультрафіолетовому опроміненні після хімічної депіляції.

Розділ 7 присвячений результатам візуальної оцінки відновлення волосяного покриву, гістопатологічним та морфометричним дослідженням шкіри і біохімічним змінам в крові та шкірі за умов впливу гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на відновлення волосся та стану шкіри при псоріазоподібному дерматиті після хімічної депіляції.

В розділі 8 представлені результати впливу гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на загоєння шкірної рани.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професійний аналіз отриманих результатів представлених в попередніх розділах роботи та обгрунтовано доцільність місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при ушкодженнях та захворюваннях шкіри оксидативно-запальними механізмами. Обговорення результатів дозволило здобувачці підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обгрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

Новизна дослідження та одержаних наукових результатів. Без сумніву, робота має наукову новизну, яка полягає в тому, що здобувачкою вперше показано, що за результатами комп’ютерного прогнозування у етилметилгідроксипіридину сукцинату виділено наступні ефекти: антисеборейний, протиекземний, протисвербіжний при алергії, лікувальний при алопеції, відсутність подразнення шкіри, протиінфекційний, фотосенсибілізуючий, які можуть мати значення при його місцевому застосуванні при дерматологічній патології. Вперше продемонстровано, що може бути створений гель з діючою речовиною етилметилгідроксипіридину сукцинату, який володіє антибактеріальними та антиоксидантними властивостями і підсилює вплив ефірних олій. Вперше показано, що гель етилметилгідроксипіридину сукцинату посилює дію традиційних антимікотиків проти *Candida albicans*. Вперше встановлено, що гель етилметилгідроксипіридину сукцинату після хімічної депіляції у щурів



5513848423577639

зменшує морфологічні прояви оксидативно-запального ушкодження та зменшує перекисне окислення ліпідів на тлі активації антиоксидантного захисту у крові та шкірі та зменшує колагеноліз та розпад протеогліканів шкіри. Вперше показано, що гель етилметилгідроксипіридину сукцинат зменшує реактивні явища в шкірі при гострому ультрафіолетовому опроміненні та попереджає розвиток оксидативного стресу в шкірі та крові. Вперше доведено, що гель етилметилгідроксипіридину сукцинат прискорює загоєння шкірної рани, зменшуючи запалення і посилюючи утворення грануляцій, а також зменшує кількість мікроорганізмів у відбитках з поверхні ран у білих щурів.

Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.

Результати роботи є фрагментом доклінічного фармакологічного дослідження гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату щодо його лікувального впливу при ушкодженнях і хвороб шкіри, у патогенезі яких значну роль відіграє оксидативний стрес та запалення. Матеріали дисертаційної роботи 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).

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес профільних кафедр закладів вищої освіти: 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.



Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць: 7 статей (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.

3. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації. Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки. По тексту дисертації є певна кількість пунктуаційних, стилістичних помилок, описок, невдалих висловів, але зауваження мають рекомендаційний характер та не знижують наукової та практичної цінності представленого дослідження. Зазначені недоліки та зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

У порядку дискусії хотілося би почути від здобувачки пояснення на такі питання:

1. За результатами комп'ютерного прогнозування в гелі етилметилгідроксипіридину сукцинату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридин має антисеборейний ефект і лікувальний при алопеції, а сукцинат володіє цими двома ефектами і також протиекземним, протиінфекційним, фотосенсибілізуючим, протисвербіжним при алергії та не подразнює шкіру. Чому ви не дослідили дію окремо сукцинату на шкіру?

2. Чи були ознаки запалення шкіри при 3 хв депіляції перед моделювання ультрафіолетового ушкодження шкіри і чи впливало це на результат моделювання?

4. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Балюк Олени Євгеніївни на тему: «Експериментальне обґрунтування місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при запальних захворюваннях шкіри» є



5513848423577639

закінченою науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачкою досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме експериментально обґрунтовують доцільність місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при ушкодженнях та захворюваннях шкіри з оксидативно-запальними механізмами патогенезу.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувачка набула достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволоділа методологією наукової та педагогічної діяльності, здійснила власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Балюк Олена Євгеніївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

доцент закладу вищої освіти

кафедри біологічної та біоорганічної хімії

Полтавського державного медичного університету,

кандидат медичних наук

А.О. Микитенко

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: ІТТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



5513848423577639



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Микитенко Андрій Олегович 3197314310;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3197314310;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000002E2F3A0183C23603;
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): 12:50 14.04.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 12:50 14.04.2025;