

## **ВІДЗИВ**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,  
завідувача кафедри фармакології та клінічної фармації Національного  
фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України  
Штриголя Сергія Юрійовича на дисертаційну роботу  
Балюк Олени Євгеніївни на тему «Експериментальне обґрунтування  
місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при  
запальних захворюваннях шкіри» на здобуття ступеня доктора філософії  
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – Медицина**

### **1. Актуальність теми дослідження**

Дисертацію Балюк Олени Євгеніївни присвячено обґрунтуванню доцільності застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату за запальних захворювань шкіри. Ця патологія, хоча й поступається за поширеністю серцево-судинним, цереброваскулярним, онкологічним захворюванням, цукровому діабету, респіраторним інфекціям та іншим світовим лідерам з причин смерті та інвалідизації населення, має здебільшого хронічний перебіг, залишається складною для лікування та робить чималий внесок до загального тягаря хвороб сучасного людства.

З-поміж захворювань шкіри найчастіше трапляються дерматит (атопічний, контактний), вугрі, псоріаз, екзема, кропив'янка, бактеріальні та вірусні захворювання шкіри, дерматомікози, паразитарні, пухлинні захворювання. Хвороби шкіри автоімунної, алергічної природи часто ускладнюються бактеріальною інфекцією, насамперед стафілоковою.

Останнім часом у розумінні патогенезу хвороб шкіри дедалі більшого значення набувають механізми, пов'язані з оксидативним стресом, позаяк цей орган досить інтенсивно генерує активні форми кисню. Вони беруть участь у патогенезі хронічного запалення з деструкцією стромальних елементів шкіри, порушенням її гістоструктури та функціонування. Тому для лікування захворювань шкіри застосовують системні та місцеві антиоксидантні засоби, що до того ж нерідко мають антимікробний вплив. Такий сучасний антиоксидант як етилметилгідроксипіридину сукцинат

дотепер не знайшов застосування в дерматології. В Україні зареєстрований засіб Армадин із цим активним фармацевтичним інгредієнтом (таблетки Армадин лонг по 300 та 500 мг, ампульний 5% розчин по 2 мл). Привертає увагу можливість створення місцевої лікарської форми, що відповідало б потребам дерматології. Проте це потребує докладного експериментального обґрунтування, якому й присвячено дисертацію О.Є. Балюк.

Отже, рецензоване дослідження є актуальним, має теоретичну цінність і практичну значущість.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження містить результати, що їх отримано відповідно до теми ініціативної науково-дослідної роботи кафедри фармакології ПДМУ «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці (№ державної реєстрації 0120U103921). Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

## **3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертантка сформулювала мету – експериментально обґрунтувати доцільність місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при ушкодженнях та захворюваннях шкіри з оксидативно-запальними механізмами патогенезу. Цій меті підпорядковано 8 завдань, що їх реалізовано з використанням сучасних методів комп'ютерного моделювання, фармакологічних, фармацевтичних, мікробіологічних, біохімічних, морфологічних та статистичних. На підставі результатів сформульовано наукові положення, 9 висновків та 2 практичні рекомендації, що достатньо обґрунтовані фактичними результатами.

## **4. Достовірність одержаних результатів, основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій**

Достовірність одержаних результатів основних наукових положень, висновків не викликає сумнівів, позаяк роботу виконано на високому

науковому рівні, результати піддано коректній статистичній обробці, а всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на статистично достовірних результатах. До практичних рекомендацій критерій достовірності застосовувати недоцільно, позаяк вони мають характер узагальнення та окреслюють перспективи подальших досліджень, ґрунтуючись на результатах дослідження.

## **5. Новизна основних одержаних результатів, наукових положень, висновків та практичних рекомендацій**

Наукова новизна результатів дослідження О. Є. Балюк та основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, що містяться в дисертації, не викликає сумнівів. Насамперед, вперше в етилметилгідроксипіридину сукцинату *in silico* виявлено властивості, що можуть бути корисними за місцевого застосування при захворюваннях шкіри (зокрема антисеборейна, протиалопеційна, протиекземна, протисвербіжна, протиінфекційна дія). Вперше створено лабораторний зразок гелю, що містить етилметилгідроксипіридину сукцинат як активний фармацевтичний інгредієнт, та визначено кількісні параметри вивільнення з нього активної речовини. Новими є дані щодо антимікробної активності етилметилгідроксипіридину сукцинату, його синергізму з ефірними оліями щодо протимікробної дії, здатності посилювати антифунгальний ефект класичних антимікотиків (зокрема флуконазолу) щодо *Candida albicans*. Вперше показано, що гель з етилметилгідроксипіридину сукцинатом після хімічної депіляції позитивно впливає на гістоструктуру шкіри та біохімічні маркери шкіри тварин, зокрема оптимізує прооксидантно-антиоксидантний баланс, нормалізує концентрацію гідроксипроліну та вміст глікозаміногліканів у гомогенаті шкіри. Цілком новими є результати щодо зменшення під впливом гелю з етилметилгідроксипіридину сукцинатом реактивних явищ та біохімічних змін у шкірі та крові за гострого ультрафіолетового опромінення щурів, щодо позитивного впливу на моделі індукованого іміквідомом псоріазоподібного дерматиту. Вперше виявлено,

що цей гель прискорює загоєння шкірної рани, пригнічує запальний процес, посилює утворення грануляцій, зменшує кількість мікроорганізмів у відбитках поверхні ран тварин.

## **6. Практичне значення отриманих результатів**

Практичне значення результатів О.Є. Балюк полягає в створенні нової топічної лікарської форми (гелю) з етилметилгідроксипіридину сукцинатом та різнобічному експериментальному обґрунтуванні можливості застосування зазначеного гелю для лікування запальних захворювань шкіри. Висока ефективність досліджуваного засобу в експерименті є важливою умовою можливого клінічного застосування гелю. Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено в навчально-науковий процес низки 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 інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.М. Каразіна (протокол №6 від 8 січня 2025 р.), кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету (протокол №11 від 31 січня 2025 р.) та кафедри фармацевтичних дисциплін ВДНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол № 9 від 7 лютого 2025 р.).

## **7. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях**

Основні наукові положення дисертації повною мірою викладено в 17 публікаціях, з них 7 статей (1 з яких у фаховому виданні категорії А, що індексується Web of Science, 4 статті у фахових наукових виданнях категорії Б; 1 стаття – у закордонному науковому виданні), 1 стаття в матеріалах

конференції, 7 тез доповідей, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір, 1 реєстраційна карта технології. Публікації охоплюють всі аспекти дисертаційного дослідження.

## **8. Структура дисертації та аналіз її складових**

Дисертація написана за класичною схемою. Текст викладено на 217 сторінках та містить анотацію, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури (3 підрозділи), опис матеріалів та методів дослідження (9 підрозділів), 6 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури (250 найменувань, з них 19 кириличною графікою та 231 – латиницею). Роботу ілюстровано 26 таблицями та 51 рисунком.

В *анотації* (19 сторінок) викладено основні положення та результати дисертаційної роботи. Наведено 25 часто повторюваних умовних скорочень.

У *вступі* (6 сторінок) обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету й завдання, наведено методи досліджень, наукову новизну результатів та їх практичне значення, особистий внесок здобувача, зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, наведено дані про апробацію результатів та публікації за темою дисертаційної роботи.

*Огляд літератури* (21 сторінка) має назву «Оксидативний стрес у патогенезі захворювань шкіри та місце антиоксидантів у їх терапії». Він органічно пов'язаний з темою дисертації та містить 3 підрозділи, присвячені загальним відомостям про оксидативний стрес, його ролі в патогенезі захворювань шкіри та обговоренню антиоксидантів у стратегіях лікування і профілактики захворювань шкіри. Огляд написано в аналітичному ключі.

У *розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»* (15 сторінок) наведено дизайн дослідження. Охарактеризовано експериментальних тварин (134 дорослі білі щури-самці масою близько 200 г.), наведено посилання на висновок локальної комісії з етичних питань та біоетики, що підтверджує відповідність протоколу дослідження біоетичним засадам. Зазначено умови утримання тварин, знеболення за болісних процедур (тіопентал натрію).

Наведено марки обладнання. Описано склад і лабораторну технологію приготування гелю з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (у концентрації від 2,5% до 7,5%), що викликає низку запитань (вони будуть розглянуті окремо). Охарактеризовано використані моделі експериментальної патології (4 – хімічна депіляція, ультрафіолетове опромінення, індукований імквімодом псоріазоподібний дерматит, шкірна рана) та засоби експериментальної фармакокорекції (3 препаратів порівняння до 5% гелю з етилметилгідроксипіридину сукцинатом – відповідно до переліку моделей місцеві лікарські форми міноксидилу, пантенолу та преднізолону, а також мазі «Неоміцин плюс» та ністатинова для мікробіологічних досліджень). Викладено метод комп'ютерного прогнозування – PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Наведено також підрозділ «Фармацевтичні методи дослідження», де описано єдиний метод – діаліз через целофан з метою визначити вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта. Проте навряд чи доцільно цей називати методом фармацевтичним – за суттю він фізико-хімічний та моделює фармакокінетичний процес вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з гелю. А фармацевтичні методи стосуються насамперед деяких аспектів фармацевтичної розробки, що містяться в дисертації. Фармацевтична розробка передбачає комплексне дослідження компонентного складу препарату (лікарських і допоміжних речовин), вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації лікарського засобу. Всіх цих завдань автор, будучи лікарем, не ставив, і навряд чи це доречно було б робити в дисертації доктора філософії за спеціальністю «Медицина».

Далі викладено мікробіологічні, біохімічні та морфологічні методи дослідження. У мікробіологічних дослідженнях використано 6 стандартних музейних штамів і 3 клінічні штами, що їх виділено від пацієнтів, використано визначення мінімальної інгібувальної концентрації (метод

серійних розведень, диско-дифузійний метод, метод дифузії в агар, метод визначення фракційного індексу інгібувальних концентрацій, визначення кількості мікроорганізмів у відбитках з ранової поверхні). Застосовано 5 біохімічних методів – 3 маркери прооксидантно-оксидантного статусу (малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, каталаза), що цілком логічно з огляду на характер впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату, і 2 специфічні маркери біохімічного складу шкіри (гідроксипролін, глікозаміноглікани). Морфологічні методи різноманітні: це притаманна дерматології трихоскопія, а також оцінка тяжкості запалення, планіметрія – вимірювання площі рани, та низка стандартних світлооптичних мікроскопічних методів із морфометрію. Наведено підходи до статистичної обробки результатів – вона цілком коректна. Всі застосовані методи дослідження відповідають меті та завданням дослідження, є сучасними.

У **розділі 3** «Результати комп'ютерного прогнозування дерматологічних ефектів етилметилгідроксипіридину сукцинату» (4 сторінки) наведено результати прогнозу ефектів етилметилгідроксипіридину сукцинату *in silico* (PASS) з акцентом на дерматологічні аспекти. Виходячи зі структури діючої речовини, аналізували окремо етилметилгідроксипіридин (125 видів активності) та сукцинат (734 види активності). Відмічено імовірність антисеборейної, протиалопеційної, протиекзематозної, протисвербіжної, протиінфекційної дії та відсутність подразнення шкіри. Привертає увагу також прогноз фотосенсибілізувальної дії сукцинату на рівні 0,515. Цей вплив може бути неоднозначним залежно від характеру патології шкіри. Визначено, що прогнозовані ефекти можуть бути зумовлені впливом на мембрани, на ензими антиоксидантного захисту, на стан сполучної тканини, назапальні сигнальні шляхи та ензими, фактори патогенності мікроорганізмів. Подальша експериментальна частина роботи гармонізована з результатами прогнозування *in silico*.

У **розділі 4** «Вивільнення активної речовини та протимікробна активність гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату *in vitro*» (4

підрозділи, 20 сторінок) наведено результати власних досліджень. За результатами діалізу показано, що із 3 зразків гелів з етилметилгідроксипіридину сукцинатом у концентраціях 2,5%, 5% та 7,5% у модельне середовище за 30 хв вивільняється 47-49% активного фармацевтичного інгредієнту (абсолютна кількість пропорційно відповідає його вмісту). Протягом 4 год вивільнення практично повністю завершується. На підставі цих даних автор робить висновок, що для подальшого вивчення в експериментах на тваринах доцільно взяти 5% гель, «який вже достатній для того, щоб створити терапевтичну концентрацію на поверхні ушкодженої шкіри за невеликого об'єму лікарської форми». Це буде обговорено окремо.

Показано, що досліджуваний 5% гель з етилметилгідроксипіридину сукцинатом має МІК щодо еталонних і клінічних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій у діапазоні 312-2500 мкг/мл, щодо *C. albicans* – 312-10000 мкг/мл. МІК для музейних штамів *S. aureus* ATCC 25923 у 4 рази, а у випадку *C. albicans* – у 32 рази менше, ніж для клінічних штамів. Також виявлено, що досліджуваний гель посилює чутливість тест-культур еталонних штамів мікроорганізмів, зокрема стафілокока, кишкової палички та *C. albicans*, до низки ефірних олій. Це розцінено як перспектива їх комбінованого застосування. Крім того, встановлено, що хоча досліджуваний гель чинить слабку дію на еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231, він посилює антифунгальний вплив флуконазолу. Показано, що музейні штами грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів виявили чутливість до досліджуваного гелю з олією чайного дерева. Зокрема, вплив гелю на тест-культури *S. aureus* ATCC 25923 і *E. coli* ATCC 25922 перевершував ефекти як зразків з окремими компонентами, так і препарату порівняння.

У **розділі 5** «Вплив гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на відновлення волосся та стан шкіри після хімічної депіляції» (18 сторінок, 4 підрозділи) показано, що після хімічної депіляції щурів калію тіогліколатом (експозиція 10 хв) за даними макроскопічної оцінки відновлення шерсті в щурів прискорюється під впливом 5% гелю з етилметилгідроксипіридину

сукцинатом за тритижневого щоденного застосування на рівні еталонного засобу міноксидилу. Розділ добре ілюстрований фотографіями гістологічних препаратів. Доведено, що динаміка відновлення шерстного покриву у нелікованих тварин супроводжується базальноклітинною гіперплазією та наявністю інтраепітеліальних лейкоцитів. За впливу досліджуваного гелю в шкірі спостерігаються гідропічна дистрофія, інтраепітеліальні лейкоцити, локальна гіпертрофія рогового шару, базальноклітинна гіперплазія, лімфо-плазмоцитарні інфільтрати в дермі, малокрів'я кровоносних судин, гіпертрофія сальних залоз. На тлі дії міноксидилу гістологічні зміни в цілому подібні. Досліджуваний гель збільшує кількість волосяних фолікулів на одиницю площі мікропрепаратів наприкінці спостережень, протидіє змінам товщини епідермісу, проте не впливає на діаметр волосяних фолікулів. Новий засіб поступається міноксидилу лише за впливом на розмір волосяних фолікулів. Виявлено також біохімічні зміни в шкірі після хімічної епіляції, а саме активацію пероксидного окиснення ліпідів та послаблення антиоксидантного захисту, накопичення гідроксипроліну (очевидно, внаслідок деструкції колагену) та глікозамінгогліканів (можливо, внаслідок руйнування протеогліканів в умовах оксидативного стресу). Досліджуваний гель спричиняє антиоксидантний вплив, нормалізує вміст гідроксипроліну та глікозаміногліканів на рівні або дещо слабше, ніж міноксидил.

У *розділі 6* «Вплив гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на стан шкіри при ультрафіолетовому опроміненні» (4 підрозділи, 19 сторінок) показано, що за ультрафіолетового опромінення (УФ А 3,75 Дж/см<sup>2</sup>, УФ В 0,05 Дж/см<sup>2</sup>) у білих щурів у шкірі виникає запальна клітинна інфільтрація, гідропічна дистрофія кератиноцитів, потовщення епідермісу, повнокров'я мікросудин. Як і за хімічної епіляції, у шкірі виявлено оксидативний стрес і збільшення вмісту гідроксипроліну та глікозаміногліканів. Дисертант довів, що гель з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (125 мг/кг маси тіла 1 раз на добу щоденно) поліпшує гістоструктуру шкіри в динаміці протягом 24-72 год, чинить характерний антиоксидантний ефект, знижує рівень

гідроксипроліну та глікозаміногліканів. Досліджуваний гель перевершує препарат мазь пантенолу за ефективністю впливу за більшість показників за винятком кількості запальних клітин у шкірі через 1 добу. Розділ добре ілюстрований фотографіями гістологічних препаратів.

У *розділі 7* «Особливості дії гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату при псоріазоподібному дерматиті» (4 підрозділи, 17 сторінок) описано результати досліджень на моделі індукованого імквімодом дерматиту, що за проявами нагадує псоріаз. Імквімод модифікує імунну відповідь – стимулює toll-подібні рецептори, індукує синтез інтерферону-альфа та інших цитокінів. Цей механізм зумовлює місцеве застосування імквімоду для лікування гострокінцевих кондиллом, невеликих поверхневих базальноклітинних карцином, актинічних кератозів без гіперкератозу або гіпертрофії, підошовних бородавок. Дерматит з еритемою, ерозіями, набряком, лущенням є місцевим побічним ефектом імквімоду, що його вдало використав автор дисертації для моделювання псоріазоподібного дерматиту шляхом 6-денного нанесення на шкіру щурів. Відтворення моделі добре документовано макроскопічно фотографіями шкіри та мікроскопічно гістологічними препаратами. У нелікованих тварин має місце відшарування рогового шару або всього епідермісу, потовщення та підвищена проліферація епідермісу, акантоз, запальна інфільтрація шкіри. Гель з етилметилгідроксипіридину сукцинатом, як і компаратор мазь преднізолону, значно редукує макро- та мікроскопічні прояви дерматиту. Новий гель добре відновлює гістоструктуру шкіри, тимчасом як на тлі мазі преднізолону спостерігається порушення структури рогового шару, нечіткі межі між шарами епідермісу, ділянки різкого витончення епідермісу. У шкірі нелікованих щурів за впливу імквімоду посилюється ліпопероксидація з підвищенням активності каталази (на відміну від крові, де активність каталази, навпаки, зменшується). У шкірі достовірно збільшується вміст гідроксипроліну та тенденційно – глікозаміногліканів. Досліджуваний гель, як і препарат порівняння, нормалізує всі зазначені зсуви. З огляду на імунні

механізми, активація сигнального шляху інтерферону типу I, продукція яких частково регулюється toll-подібними рецепторами, відіграє важливу роль у патогенезі псоріазу, особливо на тригерній та ранній фазах цього захворювання, спровокованого травмою шкіри (феномен Кебнера) [Wang W.-M. et al., 2021, doi: [10.7150/ijms.61973](https://doi.org/10.7150/ijms.61973)]. Отже, результати О.Є. Балюк щодо позитивного результату експериментального лікування модельного псоріазоподібного дерматиту обґрунтовують перспективність застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату за псоріазу в людини.

У **розділі 8** «Вплив гелю етилметилгідроксипіридину сукцинату на загоєння шкірної рани» (4 підрозділи, 23 сторінки) дисертант викладає результати дослідження на моделі повно шарової трафаретної рани шкіри. Гель з етилметилгідроксипіридину сукцинатом статистично значуще прискорює загоєння рани проти показників контролю та препарату порівняння мазі пантенолу за 6, 9 та 13 днів лікування. У динаміці ранового процесу новий гель впливає переважно на фази запалення та проліферації, а мазь пантенолу – на фази проліферації та ремоделювання. Морфометрично доведено, що цей гель зменшує товщину зони некрозу, збільшує товщину грануляційної тканини на початковому етапі загоєння ран, поліпшує формування епітелію на етапі ремоделювання, зменшує кількість клітин гематогенного походження в рубцевій тканині через 13 днів і забезпечує переважання фібробластів над гематогенними клітинами в пізні строки експерименту. Показано роль антимікробного впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату: він знижує кількість КУО у відбитках з поверхні шкірної рани. Розділ добре ілюстрований.

У **розділі** «Аналіз та обговорення результатів» (17 сторінок) узагальнено комплекс результатів дослідження. Розділ характеризується глибоким аналітичним підходом, викладення матеріалу логічне, послідовне. Це свідчить про відмінну підготовку та високу ерудицію О.Є. Балюк, обізнаність щодо сучасних напрямів як фундаментальної фармакології, так і клінічної медицини. Поза увагою дисертанта не залишається жоден

фактичний результат. Імпонує, що О.Є. Балюк критично ставиться до дизайну свого дослідження, обговорюючи обмеження щодо концентрації гелю, режиму дозування тощо. Цілком обґрунтованим є висновок, що гель з етилметилгідроксипіридину сукцинатом має перспективи для лікування низки дерматологічних захворювань, зокрема псоріазу, фотодерматозів, шкірних ран, алопеції, особливо тих її форм, що пов'язані з оксидативним стресом (як-от за фотоопромінення, хіміотерапії в онкології).

На основі комплексу результатів сформульовано 9 **висновків**, що повною мірою відповідають меті та завданням дослідження.

### **9. Недоліки змісту та оформлення дисертації**

Дисертація в цілому написана та оформлена досить кваліфіковано та заслуговує на високу оцінку. Проте виникла низка зауважень, насамперед щодо обґрунтування складу та технології виготовлення гелю (розділ 2).

1. Завдання 2 дисертаційної роботи має такий вигляд: «Запропонувати лабораторну технологію виготовлення гелю ЕМГПС і дослідити вивільнення з нього активної речовини». Позаяк це завдання, потрібно описати результат його виконання, його логічне місце – першій розділ власних результатів. Вивільнення дійсно описано в результатах (розділ 4, підрозділ 4.1). Але технологію замість розділу 4 стисло наведено в розділі 2 (Матеріали та методи дослідження, підрозділ 2.2) – трохи більше 1 сторінки (с. 49-50). Позаяк О.Є. Балюк захищає дисертацію за спеціальністю 222 – Медицина, варто уточнити можливу участь у розробці складу та технології саме фахівців у галузі технології ліків, посилити обґрунтування складу та технологію гелю, уточнити, як контролювали рН за введення трис(гідроксиметил)аміном етану та яке значення рН має гель, які в нього осмотичні характеристики, наскільки він стабільний за зберігання тощо. Незрозуміло, яким чином до складу гелю вводили олію чайного дерева (це потребує спеціальних технологічних прийомів: олія не змішується з водною основою гелю).

2. У розділі 4 наведено результати щодо вивільнення етилметилгідроксипіридину сукцинату з гелю. Проте навряд чи за кількістю

речовини в модельному середовищі (близько 49 мг) можна зробити висновок про її достатність для створення терапевтичної концентрації. Більш інформативним для цього був би фармакологічний скринінг гелів різної концентрації, наприклад на моделі лінійної різаної рани, що дозволило б глибше обґрунтувати оптимальну концентрацію за фармакологічним ефектом. В обговоренні (с. 163) дисертант зазначає: «5 %, яка була найменшою достатньою концентрацією для створення ефективної дози досліджуваного антиоксиданту на шкірі тестової ділянки за невеликого об'єму лікарської форми (0,5 мл на одну тварину)». Але, по-перше, за місцевого застосування має значення здебільшого концентрація, а не доза активного фармацевтичного інгредієнта. По-друге, за концентрації 5% в 0,5 мл гелю міститься близько 25 мг етилметилгідроксипіридину сукцинату. В дисертації неодноразово сказано, щогель застосовували в дозі 125 мг/кг, що в перерахунку на тварину масою 200 г відповідає приблизно 25 мг. Але саме така кількість етилметилгідроксипіридину сукцинату вивільняється з гелю в концентрації 2,5% (табл. 4.1, с. 64-65). Постає питання, чи можна було б застосувати не 5%, а 2,5% гель (це зменшує вартість засобу та робить його економічно доступнішим). Отже, фармакологічний скринінг гелів різної концентрації був би вельми доцільний.

3. Гель з ефірними оліями (розділ 4) застосовується в окремих лікарських формах чи в єдиній? Якщо в єдиній, потрібно вводити ефірні олії до складу гелю на водній основі, що створює технологічні труднощі. Як їх подолати?

4. На с.78 не виділено висновки за розділом 4 (технічна помилка), схожа технічна помилка у висновках – пропущено номер висновку 3 (с. 176).

5. У розділі 7 у примітках до таблиці 7.5 наведено позначку ^ як символ значущої відмінності щодо контролю, але в таблиці позначка ^ відсутня.

6. Наявні мовні помилки. Наприклад, на с.161 сказано, щогель «виготовлено за лабораторною теологією» (замість технології). Калію тіогліколат названо тіогліюлатом (с. 98). Трапляються невдалі застосування термінів (як-от «фармакодинамічні ефекти» на с.159 – це тавтологія, бо

фармакодинаміка означає саме фармакологічні ефекти; також незрозуміло, що таке «базальноклітинна реактивність», с. 4, 98). Наявне калькування з російської замість питомих українських слів, наприклад у фразі «кандидоз шкіри часто зустрічається» (с.163) замість правильного «трапляється». Часто в тексті дисертації неправильно відмінюється слово «раз». У родовому відмінку правильно «разу». Проте дисертант, наводячи десяткові дробки, постійно помилково вживає форму «рази» (це називний, знахідний та кличний відмінок множини).

Всі ці зауваження не є критичними або такими, що піддають сумніву або зменшують важливість та цінність дисертації О.Є. Балюк.

### **10. Запитання до дисертанта**

1. Якими механізмами можна пояснити антимікробну дію етилметилгідроксипіридину сукцинату?
2. Як можна пояснити різноспрямовану зміну активності СОД та каталази в шкірі, каталази в шкірі та крові щурів на імквімод-індукованій моделі дерматиту? Що відомо про механізми впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату на активність цих антиоксидантних ензимів?
3. Які значення рН та осмотичні характеристики має гель з етилметилгідроксипіридину сукцинатом, у який фазі ранового процесу доцільно його застосовувати? У зв'язку з практичною рекомендацією №1 щодо переходу до клінічних випробувань як Ви бачите його подальшу долю? Чи планується вдосконалення та масштабування його технології для промислового виробництва або це може бути екстемпоральний засіб?

### **Висновок**

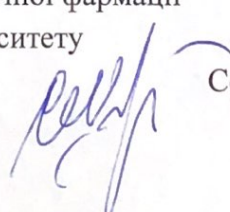
Дисертаційна робота Балюк Олени Євгеніївни «Експериментальне обґрунтування місцевого застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату при запальних захворюваннях шкіри», подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – Медицина, є завершеною, самостійно виконаною

кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково обґрунтовані результати, положення та висновки, що вирішують актуальну науково-практичну задачу – на підставі з'ясування місцевого впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату на перебіг модельної патології шкіри обґрунтувати доцільність його застосування у дерматології.

З урахуванням актуальності теми та мети роботи, ступеня вирішення завдань, наукового рівня виконання, достатнього обсягу досліджень, наукової новизни та обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичного та практичного значення, вважаю, що 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 року № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ від 21 березня 2022 року № 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 в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – Медицина.

#### Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації  
Національного фармацевтичного університету  
Міністерства охорони здоров'я України

 Сергій ШТРИГОЛЬ

Особистий підпис С.Ю. Штриголя засвідчую

Начальний відділу кадрів  
Національного фармацевтичного університету

 Орина ПРИСІЧ

