ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора, завідувача кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України Марчишин Світлани Михайлівни на дисертаційну роботу Должикової Олени Вікторівни «Експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями з рослинними оліями», яку подано до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність обраної теми дисертації. Захворювання жіночих статевих органів, зокрема вагініти, впродовж тривалого часу мають чітку тенденцію до зростання та є причиною погіршення репродуктивного здоров'я жінки. Вагініти (більшість з яких є неспецифічними) характеризуються латентним перебігом, що утруднює їх своєчасну діагностику та призводить до порушень репродуктивної системи, спостерігаються сьогодні у 76–80 % жінок репродуктивного віку. Формування запальної патології при вагініті, зазвичай, спричинені асоціацією декількох чинників (мікст-інфекції) та мають рецидивуючий характер (3-4 епізоди протягом року). Типовим для такого перебігу є залучення у патологічний процес усіх органів малого таза з високою ймовірністю формування спайкових змін, що призводить до безпліддя, невиношування вагітності тощо, та потребує проведення адекватної фармакологічної корекції.

Незважаючи на існуючу низку схем лікування неспецифічних вагінітів, які включають системні та місцеві лікарські засоби, саме місцеві вагінальні форми є на сьогодні затребуваними, тому що мають низку переваг. Безпека та ефективність такої фармакотерапії залежать від активності діючої речовини, лікарської форми та основи препарату, а також показників прихильності медикаментозної терапії. Серед арсеналу лікарських форм для вагінального застосування важливе значення мають вагінальні супозиторії (песарії),

особливо комбіновані препарати. Застосування комбінованої топічної терапії для лікування вагінітів засноване на її доведених перевагах: локальний шлях введення лікарських засобів дозволяє вплинути безпосередньо на джерело захворювання, сприяє зниженню фармакологічного навантаження на організм жінки, а також не має абсолютних протипоказань (окрім індивідуальної непереносимості компонентів препарату).

Серед існуючих топічних лікарських засобів на ринку України більшість – закордонного виробництва. Серед вітчизняних засобів 86 % є монокомпонентними і мають вузький спектр дії.

Тобто, актуальним є пошук і вивчення нових комбінованих топічних засобів для лікування неспецифічних вагінітів, до складу яких входять субстанції з антимікробною, протигрибковою, протизапальною дією, що дає можливість вплинути на етіопатогенетичні чинники неспецифічного вагініту.

Отже, мета поставлена автором – теоретичне та експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями (песаріями) «Меланізол» та «Клімедекс» – цілком обґрунтована. Хочу відмітити, що всі субстанції, які входять до складу песаріїв, – не нові, але новим є їх поєднання. Включення до складу досліджуваних препаратів рослинних олій (обліпихової та чайного дерева), які стандартизовані та не потребують додаткових фізико-хімічних досліджень, дозволяють розширити спектр дії вагінальних супозиторіїв, що є важливим і позитивним.

Таким чином, тема дисертаційної роботи О. В. Должикової є актуальною та, відповідно, має наукову та практичну цінність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ МОЗ України у рамках теми «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (номер держреєстрації 0114U000956, 2014 – 2023 рр.).

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота О. В. Должикової являє собою рукопис, викладений на 427 сторінках машинописного тексту,

складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 8 розділів (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 6 розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Анотації до дисертаційної роботи оформлена згідно з вимогами наказу № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій». Обсяг основного тексту дисертації складає 293 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 54 таблицями та 58 рисунками. Список використаних джерел містить 498 найменувань, з них 201 кирилицею та 297 латиницею. Таким чином, структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до докторських дисертацій.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота починається з **анотації,** яка оформлена згідно з вимогами наказу № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Вступ викладено лаконічно із залученням посилань на узагальнюючі джерела літератури, є достатнім як з позиції актуальності обраної теми, так і сформульованої мети і завдань досліджень. У вступі охарактеризована наукова новизна досліджень та їх практична цінність. Наведено дані щодо публікацій та апробації основних результатів досліджень.

В огляді літератури **(розділ 1)** наведено системні та сучасні уявлення про стан запальних захворювань жіночих статевих органів та їх розповсюдженість, Автором досить детально описана етіологія та механізми розвитку вагінітів; проаналізовано сучасний підхід до їх лікування, проаналізовано стан фармацевтичного ринку препаратів для лікування вагінітів в Україні, показано їх переваги та недоліки. Дисертантом обґрунтовано створення комбінованих лікарських засобів у вигляді супозиторіїв (песаріїв) «Меланізол» та «Клімедекс» на основі рослинних олій та відомих синтетичних складових для лікування неспецифічних вагінітів. У цілому, в огляді літератури висвітлено сучасний стан проблеми, яку вирішує дисертант у представленій роботі.

У **розділі 2** «Матеріали та методи дослідження» наведено компонентний склад досліджуваних засобів, технологія виготовлення яких була розроблена співробітниками НФаУ на кафедрі ТЛ доц. Ю. В. Левачковою, доц.

В. М. Чушенко під керівництвом проф. Т. Г. Ярних. У даному розділі наведено схему основних етапів та методів фармакологічних досліджень, яка дає інформацію про повноту і послідовність дослідження. При виконанні дисертаційної роботи автор використовує комплексний підхід із залученням фармакологічних (моделювання внутрішньовагінального запалення, спровокованого карагеніном, зимозаном, моделювання вагінітів: «механічного», «хімічного», вагініту, обтяженого *E. coli*, гострого та субхронічного, «іритативного»), фізико-хімічних, мікробіологічних, токсикологічних, біохімічних, імунобіохімічних, гістохімічних, гематологічних, гістологічних, функціональних, інструментальних, напівкількісних, планіметричних, цитологічних, розрахункових, статистичних методів дослідження.

Кількість використаних експериментальних моделей та параметрів оцінки ефективності досліджуваних об'єктів є достатньою, методи є сучасними і відповідають завданням дисертації. На достатньому рівні автором описано біохімічні та статистичні методи, які свідчать про високий та сучасний рівень проведених наукових досліджень та належний рівень доказовості одержаних результатів.

Третій розділ включає результати фармакологічного обґрунтування створення вагінальних супозиторіїв (песаріїв) «Меланізол» та «Клімедекс». Показано, що «Меланізол» проявив антимікробну активність до музейних та клінічних штамів як аеробних, так і анаеробних, а також до *C. albicans*.

Дисертантом на моделі гострого запалення піхви, викликаного карагеніном підтверджена умовно-терапевтична доза «Меланізолу», яка склала 21 мг/кг для щурів (15 мг/кг метронідазолу+6 мг/кг олії чайного дерева). Показано, що на моделі карагенінового запалення піхви «Меланізол» проявив найвираженішу протизапальну активність на 3 годину після введення флогогену (44,92 %), не поступаючись активності препарату порівняння «Супозиторіям з обліпиховою олією» (43,22 %) та перевершуючи майже у 3 рази «Гравагін». На моделі гострого зимозанового внутрішньопіхвового запалення «Клімедекс» та «Меланізол» проявили протизапальний ефект щодо впливу на лейкотрієнову ланку запалення (35,38 % та 20,0 %) через 30 хвилин

від початку експерименту. «Меланізол» за протизапальною активністю перевершив «Супозиторії з обліпиховою олією» та «Гравагін». «Клімедекс» пригнічував запалення виразніше за референс-препарати «Супозиторії з обліпиховою олією», «Гравагін» та «Мікожинакс».

«Клімедекс» та «Меланізол» за умов профілактичного застосування виявили здатність знижувати відсоток ураженої механічним подразником піхви. «Меланізол» виявився у 2,2 раза ефективніший за «Гравагін». Максимальний ефект на даній моделі проявив «Клімедекс», знижуючи загальну площу ураження піхви у 7,4 раза, та показав вищу ефективність порівняно з референс-препаратами.

У **четвертому розділі** наведено результати поглибленого вивчення засобу «Меланізол» на моделях неспецифічного вагініту неінфекційної етіології. Встановлено, що «Меланізол» чинив позитивний вплив на перебіг «механічного» та «хімічного» вагінітів у щурів, зменшуючи ознаки гострого запалення та пошкодження слизової оболонки піхви, покращуючи біохімічні та загальноклінічні показники крові та біохімічні показники піхвового вмісту. Гістологічні дослідження продемонстрували, що у тварин, яким уводили «Меланізол», реєстрували менші за розміром (лише у 10 %) відносно тварин групи контрольної патології ділянки пошкодження слизової оболонки піхви. На цих моделях «Меланізол» за більшістю показників перевершив референс-препарати «Гравагін» та «Супозиторії з обліпиховою олією», що доводить перспективність їх застосування як засобів для лікування неспецифічного вагініту.

У **п'ятому розділі** дисертант показує, що «Меланізол» та «Клімедекс» чинили лікувальний вплив на моделі вагініту, обтяженого *E. coli.* Спостерігали зниження проявів запалення, про що свідчила нормалізація показників клінічного аналізу крові (зменшення кількості лейкоцитів та ШОЕ) та зниження рівня загального білка. На даній моделі встановлено, що механізм дії «Клімедексу» та «Меланізолу» полягає у відновленні транспортної функції трансферинів, Fe^{2+} у сироватці крові. Протизапальна, антимікробна, мебраностабілізувальна дія «Меланізолу» та «Клімедексу» також була

підтверджена ефективним відновленням концентрацій хімічних елементів Na^+, K^+, Ca^{2+}, Fe^{2+} у піхві тварин.

Шостий розділ присвячений дослідженням «Клімедексу» у дозі 33,31 мг/кг та «Меланізолу» у дозі 21 мг/кг на моделі «іритативного» вагініту гострого та субхронічного перебігу. Досліджувані засоби на даній моделі знижували температуру і pH у піхві тварин, сприяли відновленню клінічних показників крові, у тому числі показників лейкоцитарних індексів та біохімічних показників крові, та піхвового вмісту, що свідчить про їх позитивний вплив на перебіг гострого та субхронічного вагініту. Показано вплив досліджуваних засобів на кількість та накопичення глікогену у тканині піхви, що підтверджено гістохімічним дослідженням. Автор експериментально довела, що на моделі гострого вагініту активність «Клімедексу» була виразніша, ніж у «Меланізолу», а на тлі субхронічного «іритативного» вагініту кращий лікувальний ефект проявляв «Меланізол». «Меланізол» також ефективніше відновлював фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів та за всіма досліджуваними показниками перевищував препарати порівняння «Гравагін», «Мікожинакс» та «Супозиторії з обліпиховою олією».

У сьомому розділі дисертант представляє результати дослідження антиоксидантного механізму дії комбінованих засобів «Меланізолу» та «Клімедексу» та їхнього впливу на показники імунітету.

У дослідах *in vitro* відмічено, що під впливом «Клімедексу» та «Меланізолу» спостерігали стимулювання фагоцитозу. «Меланізол» та «Клімедекс» впливали на показники імунітету, сприяючи зниженню рівня низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів, підвищенню кількості сироваткового і вагінального секреторного імуноглобуліну (sIg A) в умовах вагініту, та впливали на показники ПОЛ-АОС у крові – сприяли зменшенню рівня реактантів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою, покращували антиоксидантний захист, що було підтверджено підвищенням активності каталази і супероксиддисмутази. У гомогенаті піхви «Клімедекс» та «Меланізол» також підвищували активність каталази (в 1,9 раза і 1,7 раза), рівень відновленого глутатіону (в 1,3 раза), а також зменшували кількість

реактантів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою (в 1,6 раза і 1,8 раза відповідно).

У восьмому розділі дисертаційної роботи у дослідах *in vitro* автором показано вплив «Меланізолу» та «Клімедексу» на рухливість сперматозоїдів. Сперміцидна активність «Меланізолу» через 60 с становила 40 %, «Клімедексу» – 37 %, що у 2,2 раза та 2,4 раза поступалася препарату порівняння «Еротекс».

У МТТ-тесті на клітинах карциноми печінки людини HepG2 олія чайного дерева та метронідазол проявили дозозалежний цитотоксичний вплив. Флуконазол та кліндаміцину фосфат чинили слабкий цитотоксичний вплив щодо клітин HepG2. Дексаметазон не виявив токсичного або проліферативного впливу. При сумісному застосуванні в еквівалентних концентраціях інгредієнти «Меланізолу» та «Клімедексу» відносно клітин HepG2 проявили цитотоксичний вплив, що становив 76 % та 25 % відповідно.

Дисертант довів, що під впливом досліджуваних засобів не змінювалася тривалість естрального циклу і не виникало алергічних проявів. У оваріектомованих щурів-самиць доведено відсутність місцевоподразнювальної дії «Меланізолу». При субхронічному застосуванні у здорових щурів-самиць та кролів-самиць «Меланізол» та його Плацебо за умов повторного вагінального введення в умовно-терапевтичних дозах не викликали відхилень загальноклінічних та біохімічних показників крові, не впливали на показники та склад сечі. У кролів-самиць не спостерігали достовірних відхилень рівнів статевих гормонів. Отримані результати були підтверджені гістологічними дослідженнями.

Розділ **«Аналіз та узагальнення результатів»** викладено відповідно до послідовності завдань роботи і окремих розділів дослідження. Ознайомлення з цим розділом створює враження цілісності виконаної роботи, а її автор демонструє ґрунтовні знання в галузі медицини і фармації, глибоко опрацювала джерела сучасної наукової літератури, грамотно аналізує і описує одержані результати. Стиль викладу власних результатів досліджень чіткий, що дало можливість дисертанту систематизувати одержаний матеріал і зробити науково

обґрунтовані висновки, які відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи.

Робота завершується 10 висновками, які логічно пов'язані з результатами, повністю віддзеркалюють фактичні дані та відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел оформлено за чинними вимогами щодо оформлення бібліографічних видань.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертація Должикової Олени Вікторівни «Експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями з рослинними оліями» є завершеним науковим дослідженням, містить незахищені наукові положення та належить до фундаментальних досліджень.

У проведених дослідженнях Должикова О. В. уперше теоретично обґрунтувала та експериментально довела доцільність застосування комбінованих вагінальних супозиторіїв (песаріїв) «Меланізол» та «Клімедекс» для лікування неспецифічних вагінітів різних за етіологією та тривалістю перебігу.

Автор експериментально довела, що поєднання олії чайного дерева з метронідазолом у складі «Меланізолу» сприяє розширенню спектра його активності до музейних штамів аеробних мікроорганізмів (*S. aureus ATCC 25923, B. subtilis ATCC 6633*), анаеробних (*E. coli ATCC 25922*) та дріжджоподібних грибів *C. albicans ATCC 885/653*. Досліджуваний засіб також має здатність пригнічувати ріст клінічних штамів аеробних мікроорганізмів (*S. aureus 576, 24, 421, P. aeruginosa 5*), анаеробних (*E. faecalis 17, E. coli 25, E. aerogenes 45*) та дріжджоподібних грибів *C. albicans 65* та *46*.

Уперше на розробленій автором моделі запалення піхви, викликаного карагеніном і зимозаном, вивчено протизапальну активність супозиторіїв (песаріїв) «Меланізол» в умовно-терапевтичній дозі 21 мг/кг у щурів, яка склала 44,92 % для карагеніну та 20 % для зимозану. Доведено, що досліджувані засоби перевищували протизапальну активність препарату порівняння «Гравагін» у дозі 30 мг/кг.

На моделях «механічного» та «хімічного» вагініту у щурів також доведено ефективність песаріїв «Меланізол», яку було підтверджено планіметричними, фізико-хімічними, загальноклінічними та біохімічними дослідженнями крові та піхвового вмісту. За здатністю відновлювати показники «Меланізол» був ефективніший за «Гравагін».

Автором уперше за умов вагініту, обтяженого *E. coli*, у щурів-самиць встановлена ефективність комбінованих супозиторіїв (песаріїв) «Клімедекс» (33,31 мг/кг) та «Меланізол» (21 мг/кг), що доведено виразним впливом на загальноклінічні (зниження кількості лейкоцитів у 1,7 раза та 1,6 раза, ШОЕ у 2,4 раза та 2,1 раза, відповідно) та біохімічні (зниження загального білка у піхвовому вмісті в 1,5 раза та 1,4 раза, відповідно) показники. Встановлено, що протизапальна, антимікробна, мебраностабілізувальна активності досліджуваних песаріїв опосередковано пов'язані із відновленням зрушених концентрацій Na^+, K^+, Ca^{2+}, Fe^{2+} у піхвовому вмісті тварин. На даній експериментальній моделі вагініту визначено, що механізм дії «Меланізолу» та «Клімедексу» полягає в зниженні рівня умовно-патогенних мікроорганізмів за рахунок підвищення загальної залізо-зв'язувальної здатності сироватки крові та підвищення рівня трансферинів, які обмежують доступність Fe^{2+} мікроорганізмам.

Доведено перевагу ефективності «Клімедексу» порівняно з «Меланізолом» на тлі гострого «іритативного» вагініту у щурів, яка статистично доказово підтверджена фізико-хімічними (зниження рівня pH у піхві на 1,13 та 0,63 од.), гематологічними (зниження кількості лейкоцитів, ШОЕ) та біохімічними (зниження активності АлАТ, ЛДГ, кількості загального білка) дослідженнями відносно КП. Визначено позитивний вплив обох досліджуваних засобів на вміст індигенної мікрофлори шляхом підвищення грам-позитивних паличок, а також збільшення кількості глікогену у тканині піхви. Встановлена перевага «Меланізолу» порівняно з «Клімедексом» на тлі субхронічного «іритативного» вагініту, що доведено гематологічними та біохімічними дослідженнями.

Уперше визначено, що «Клімедекс» та «Меланізол» чинять стимулювальний ефект на показники місцевого імунітету щурів (*in vitro* відзначено стимулювання фагоцитозу поліморфноядерних лейкоцитів, *in vivo* відмічено підвищення рівня секреторного імуноглобуліну (sIgA) у сироватці крові та піхвовому вмісті та зниження циркулюючих імунних комплексів у крові). Визначено, що досліджувані засоби проявляють мебранопротекторну дію із залученням антиоксидантно-прооксидантної системи (відзначено підвищення активності СОД у сироватці крові, КАТ у сироватці крові та тканині піхви, рівня G-SH у тканині піхви, а також зниження рівня ТБК-АП у тканині піхви та сироватці крові дослідних тварин).

Доведено у досліді *in vitro* на культурі клітин гепатоцелюлярної карциноми людини HepG2, що у «Меланізолу» цитотоксичний ефект був у 3 рази активніший від «Клімедексу» ((76 % і 25 % відповідно), що пов'язано з впливом олії чайного дерева. У досліді *in vitro* встановлено, що «Меланізол» проявив цитотоксичний вплив (55 %) відносно культури клітин SiHa. При вивченні профілів безпеки «Клімедексу» та «Меланізолу» *in vivo* доведено, що вони не чинять місцевоподразнювальної та алергізувальної дії. Доведена безпека «Меланізолу» за умов субхронічного внутрішньовагінального застосування в умовно-терапевтичній дозі щурам та кролям.

На основі вищевикладеного встановлено, що вагінальні супозиторії (песарії) «Меланізол» та «Клімедекс» є перспективними для лікування неспецифічних вагінітів. Таким чином, результати дисертаційного дослідження О. В. Должикової характеризуються високим ступенем новизни.

Практичне значення роботи полягає в тому, що дисертантом експериментально довело та обґрунтувало доцільність застосування нових комплексних вагінальних супозиторіїв (песаріїв) «Меланізол» та «Клімедекс» на основі синтетичних речовин та рослинних олій для лікування неспецифічних вагінітів. Результати виконання дисертації є фрагментом комплексу доклінічних досліджень вагінальних супозиторіїв (песаріїв) на основі метронідазолу та олії чайного дерева «Меланізол» з метою подальшого впровадження нового препарату в промислове виробництво та медичну

практику як засобу для лікування неспецифічних вагінітів. Дисертант є співрозробником звіту з доклінічних досліджень супозиторіїв вагінальних (песаріїв) «Меланізол». Препарат «Меланізол» (супозиторії вагінальні) впроваджено у виробництво на АТ «Лекхім-Харків».

За результатами дослідження отримано 2 інформаційні листи про нововведення МОЗ України: «Спосіб моделювання експериментального вагініту у щурів» від 16.02.2011 р. № 44-2011, в якому продемонстровано новий підхід до моделювання вагініту, та «Використання методики визначення трансферинів сироватки крові, як діагностичного критерію неспецифічного вагініту, обтяженого аеробною мікрофлорою» від 16.04.2014 р. № 147-2014, в якому продемонстровано новий підхід щодо дослідження наявності аеробної мікрофлори на моделі неспецифічного вагініту за допомогою визначення залізозв'язувальної здатності сироватки крові.

У методичних рекомендаціях «Неспецифічний вагініт: доклінічне вивчення терапевтичної ефективності комбінованих супозиторіїв із рослинними компонентами» (протокол НФаУ № 2 від 27.02.2020 р.) запропоновані нові методичні підходи до оптимізації доклінічних досліджень лікарських засобів для лікування неспецифічних вагінітів.

Результати проведених досліджень впроваджено у науково-педагогічний процес ряду споріднених кафедр закладів вищої освіти України; у науковий процес відділення патології статевих залоз ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»; науковий процес лабораторії допоміжних репродуктивних технологій Медцентру «Клініка професора Феськова О. М. (ТОВ «Сана-Мед»)».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Наукові положення дисертаційної роботи Должикової О. В. мають достатній рівень обґрунтованості й достовірності, оскільки у ході досліджень використано адекватні методичні прийоми, достатня кількість лабораторних тварин на достатній кількості експериментальних моделей, що відповідають сучасним уявленням про етіологію та патогенез неспецифічних вагінітів. Фактичний

матеріал ілюстрований таблицями і рисунками. Коректна статистична обробка даних із використанням сучасного програмного забезпечення дала можливість отримати достовірні результати. Зміст дисертації викладено логічно та послідовно, а висновки роботи є обґрунтованими та узгодженими з метою та завданнями дослідження.

Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Должикової О. В., є новим як з наукової точки зору, так і перспективним для впровадження у практичну фармацію та медицину.

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 42 наукові роботи, у т.ч. 22 статті у наукових спеціалізованих виданнях, з них 17 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 1 – у наукометричних виданнях бази Web of Science, 1 – у наукометричних виданнях бази Scopus), 5 статей – в іноземних наукових періодичних виданнях (з них 1 – у наукометричних виданнях бази Scopus, 1 – в електронних наукометричних виданнях), 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 2 інформаційні листи МОЗ України, 1 методичні рекомендації, 15 тез доповідей на науково-практичних конференціях та з'їздах.

Опубліковані результати досліджень достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертацій.

Оформлення автореферату та дисертації відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.17 р. Автореферат цілком відповідає тексту дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення. Істотних недоліків у дисертаційній роботі та авторефераті не виявлено. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення, відповідає вимогам МОН України. Тексти дисертації та автореферату викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

Поряд з позитивними характеристиками роботи необхідно відмітити деякі зауваження та пропозиції:

1. Доречно було б дотримуватися сучасної номенклатури назв хімічних елементів, кислот, солей і т. ін. У роботі автор використовує їх застарілі хімічні назви. Необхідно дотримуватись сучасної номенклатури згідно з ДСТУ 2439:2018 «Хімічні елементи та прості речовини. Терміни та визначення основних понять, назви й символи». Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2019.
2. У списку літератури зустрічаються джерела (38 %), опубліковані понад 10 років тому.
3. У тексті наявні поодинокі технічні та стилістичні помилки, окремі невдалі вирази.

Проте перелічені зауваження не є принциповими, мають редакційний характер і не зменшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

У порядку наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповіла на такі запитання:

1. Поясніть, будь ласка, чим Ви керувалися, обираючи у своїх дослідженнях модель вагініту, обтяженого *E. coli.*

2. Чому для контролю перебігу вагініту та лікування його «Меланізолом» та «Клімедексом» Ви використали дослідження залізозв'язуючої здатності крові?

3. Які, на Вашу думку, БАР обліпихової олії та олії чайного дерева визначають їх фармакологічну активність: протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, репаративну тощо?

Відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.

Дисертаційна робота Должикової Олени Вікторівни на тему «Експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями з рослинними оліями» є сучасним завершеним науковим дослідженням. Сформульовані в дисертації наукові положення та висновки науково обґрунтовані та повністю викладені в опублікованих працях. Дослідження виконано на достатній кількості спостережень і на адекватному методичному рівні з використанням сучасних

методик, комплексне використання яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій.

Дисертаційне дослідження виконане у перспективному напрямку сучасної фармакології, відповідає обраній науковій спеціальності та профілю спеціалізованої вченої ради Д. 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті.

Отже, робота Должикової Олени Вікторівни «Експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями з рослинними оліями» за актуальністю, об'ємом проведеного дослідження, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною одержаних результатів відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМ України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри фармакогнозії
з медичною ботанікою
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор С. М. Марчишин

Особистий підпис
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету