ВІДГУК

на дисертаційну роботу Должикової Олени Вікторівни
«Експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями з рослинними оліями»,
подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, м. Харків
на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми дисертації. На сьогодні поширеність неспецифічного вагініту (НВ) серед гінекологічних хворих складає близько 70%, причому ця цифра неухильно зростає. Кожна жінка, принаймні раз у житті, стикається з цією проблемою. Хоча НВ не має смертельних наслідків, але він знижує якість життя жінки та, за рахунок частих рецидивів і латентного перебігу, провокує розвиток хронічних запальних захворювань малого таза і серйозних ускладнень. Поряд з перерахованими ускладненнями зростає ризик зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом (гонорея, хламідіоз, сифіліс, генітальний герпес, ВІЛ-інфекції), а також частота передракових станів шийки матки. Поширеність та питання лікування хворих на НВ до теперішнього часу залишається дискутабельним, так як поширеність НВ, серйозність ускладнень, поліетіологічність, реакція організму на втручання збудників, їх мінливість залежить від ряду обставин, які визначаються індивідуальними особливостями макроорганізму і диктують необхідність періодичного перегляду терапії.

Найбільш раціональним є комплексне лікування НВ, спрямоване на придушення та ліквідацію патогенних збудників, дезінтоксикацію та корекцію порушень гемостазу, що сприяє загальній стимуляції організму і підвищенню його захисних властивостей, підтримці функцій життєво-важливих органів. Для цієї мети застосовують антибіотикотерапію за умов загального і місцевого впливу одночасно. Це дозволяє створити ефективні концентрації антибіотиків протягом необхідного часу, але з огляду на резистентність деяких збудників НВ до антибіотиків, застосування останніх показано тільки при наявності гострого процесу і чутливості до них, причому курс лікування повинен бути нетривалим.

Позитивний ефект за умов такого лікування проявляється у 65-95 % хворих. Однак у 20-40% жінок можливе виникнення рецидивів, що обумовлено зниженням захисних властивостей піхвового середовища і зміною якісного і кількісного стану мікрофлори під впливом антибіотиків, відновлення якої представляє серйозну проблему. Велика кількість схем, які застосовуються для лікування даного захворювання, свідчить про їх невисоку терапевтичну ефективність.

Тривале антибактеріальне лікування хронічних НВ змінює індигенну мікрофлору, обумовлюючи збільшення числа стійких до дії антибактеріальних препаратів штамів. Саме тому більшість дослідників головну роль відводять місцевому лікуванню НВ. Переваги місцевого лікування полягають у мінімальному ризику побічних реакцій, простоті і зручності застосування лікарських препаратів, у відсутності протипоказань (крім індивідуальної непереносимості препарату) і у можливості застосування під час екстрагенітальної патології.

Вагінальні лікарські засоби для лікування НВ у жінок досить широко представлені на світових ринках. Значну групу складають засоби, які містять антибактеріальні речовини. Ефективність даної групи лікарських засобів не викликає сумнівів, але слід відзначити, що досить часто зустрічається індивідуальна непереносимість і підвищена алергогенність до антибіотиків, швидкий розвиток до них стійкості мікрофлори, а також формування дисбактеріозу піхви. Велику групу становлять засоби, які чинять протигрибковий вплив. Вони мають виражену активність, але вузький спектр дії (тільки антимікотичний). Ряд вагінальних засобів проявляє безпосередній антисептичний ефект. Ці лікарські засоби, однак, чинять виражене місцеве подразнення, безпосередньо пов'язане з їх механізмом дії.

Окрему групу становлять вагінальні лікарські засоби, які містять кортикостероїди. Виявляючи виражений протизапальний ефект ці препарати, однак, за рахунок притаманної їм імуносупресивної дії, можуть сприяти активізації місцевої інфекції, а антианаболічний ефект кортикостероїдів може

гальмувати процеси загоєння. Крім того, володіючи високою біодоступністю, кортикостероїди надходять у загальний кровообіг і чинять системний вплив.

Таким чином, проблема вагінітів є актуальною особливо серед жінок дітородного віку. Існуючий арсенал лікарських засобів для лікування вагінітів, як моно-, так і полікомпонентних, має численні недоліки і потребує поповнення новими комплексними ефективними засобами, які містять сумісні компоненти, володіють комбінованими фармакологічними ефектами (ранозагоювальними, протизапальними, антибактеріальними та протигрибковими), а також чинять мінімальну негативну дію.

Тому, мета дослідження – теоретичне та експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями (песаріями) «Меланізол» та «Клімедекс» – цілком обґрунтована, а тема дисертаційної роботи О.В.Должикової є актуальною та має наукову і практичну цінність.

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

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота О.В. Должикової являє собою рукопис, викладений на 427 сторінках машинописного тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 6 розділів власних досліджень), розділу «Аналіз та узагальнення результатів», висновків, списку використаних джерел та додатків. Анотації до дисертаційної роботи оформлені згідно вимогам 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, 58 рисунками. Список використаних джерел містить 498 найменувань, з них 201 кирилицею та 297 латиницею. Таким чином, структура

рукопису є класичною, а обсяг відповідає вимогам МОН України до докторських дисертацій.

У **Вступі** висвітлена актуальність із посиланнями на сучасні джерела літератури, сформульовані мета і завдання дослідження, охарактеризована наукова новизна і практична цінність отриманих результатів, наведені методи дослідження, представлений особистий внесок здобувача. Наведено дані щодо апробації основних результатів досліджень.

Розділ 1 (огляд літератури) присвячений нагальній проблемі запальних захворювань жіночих статевих органів, їх розповсюдженості, ролі піхви у підтримці гомеостазу статевої системи жінки, етіології та механізмам розвитку вагінітів. Дисертантка узагальнила дані стосовно сучасного підходу до лікування вагінітів та проаналізувала стан фармацевтичного ринку топічних засобів для лікування вагінітів в Україні. Наведені дані літератури обґрунтовують доцільність створення та фармакологічного вивчення комбінованих лікарських засобів у вигляді вагінальних супозиторіїв (песаріїв) «Меланізол» та «Клімедекс» на основі відомих синтетичних субстанцій та рослинних олій для лікування неспецифічних вагінітів.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» Должикової О.В. описує склад засобів «Меланізол» та «Клімедекс», розроблених співробітниками кафедри технології ліків НФаУ під керівництвом проф. Т.Г. Ярних. У даному розділі наведена схема основних етапів дослідження.

Автором використано фармакологічні моделі, які відповідають меті та задачам дослідження: модель гострого вагінального запалення (розроблена у співавторстві), моделі вагінітів: «механічного», «хімічного» (розроблена у співавторстві), вагініту, обтяженого *E. coli*, «іритативного» вагініту гострого та субхронічного. Застосовано достатню кількість фізико-хімічних, мікробіологічних, токсикологічних, біохімічних, імунобіохімічних, гістохімічних, гематологічних, гістологічних, функціональних, інструментальних, напівкількісних, планіметричних, цитологічних, розрахункових, статистичних методів дослідження. Тварини (щури-самиці), яких застосовували для моделювання вагінітів, підібрані з урахуванням

особливостей естрального циклу. Усі дослідження проведені із дотриманням загальноприйнятих біоетичних вимог, про що свідчать висновки Комісії з питань біоетики НФаУ (протокол № 3 від 19 березня 2014 р., протокол № 2 від 4 листопада 2019 р.).

У розділі 3 досліджено антимікробну активність «Меланізолу» по відношенню до музейних та клінічних штамів аеробних, анаеробних мікроорганізмів та до *C. albicans*, що дозволяє розширити спектр дії відомого засобу метронідазол, який входить до складу «Меланізолу» за рахунок додавання олії чайного дерева.

У дослідженні протизапальної активності у щурів-самиць автором підтверджена умовно-терапевтична доза «Меланізолу», яка склала 21 мг/кг для щурів (15 мг/кг метронідазолу+6 мг/кг олії чайного дерева). Також встановлено, що «Меланізол» в умовно-терапевтичній дозі проявив помірну протизапальну активність, впливаючи на простагландинову та лейкотрієнову ланки запалення і не поступався референс-препарату «Супозиторії з обліпиховою олією» та перевершував «Гравагін». На моделі гострого зимозанового внутрішньопіхвового запалення «Клімедекс» також проявив протизапальний ефект щодо впливу на лейкотрієнову ланку запалення виразніше за пер апарати порівняння «Супозиторії з обліпиховою олією», «Гравагін» та «Мікожинакс».

За умов профілактичного застосування «Клімедекс» та «Меланізол» проявили антиальтеративну здатність (знижували відсоток ураженої механічним подразником піхви). «Клімедекс» виявився найактивнішим, знижуючи площу ураження піхви у 7,4 рази у порівнянні з групою контрольної патології, та показав вищу ефективність у порівнянні з референс-препаратами.

У розділі 4 Должикова О.В. доводить перспективність застосування «Меланізолу» у якості засобу для лікування НВ, що підтверджено його впливом на перебіг вагінітів неінфекційної етіології у щурів-самиць. Дисертантка наголошує, що «Меланізол» чинив позитивний вплив на перебіг «механічного» та «хімічного» вагінітів, покращуючи стан слизової оболонки піхви, відновлюючи зрушені біохімічні та загальноклінічні показники крові та біохімічні показники піхвового вмісту. Гістологічні дослідження

підтверджують ефективність «Меланізолу» на моделі «хімічного» вагініту. За більшістю показників «Меланізол» у цих дослідженнях перевершив референс-препарати «Гравагін» та «Супозиторії з обліпиховою олією».

Розділ 5 дисертантка присвятила дослідженню засобів «Меланізол» та «Клімедекс» в умовно-терапевтичних дозах на моделі вагініту, обтяженого *E. coli* у щурів-самиць. Це дослідження дозволило встановити лікувальний вплив песаріїв на перебіг «інфекційного» вагініту, що підтверджує нормалізація зрушених показників загальноклінічного аналізу крові та рівня загального білка сироватки крові. Дослідження проведені на даній моделі дозволили встановити деякі механізми дії «Клімедексу» та «Меланізолу».

Виявлено, що досліджувані засоби здатні вливати на гомеостаз Fe^{2+} та транспортну функцію трансферинів у сироватці крові. При чому «Клімедекс» більш активно впливав на спорідненість трансферину до Fe^{2+}. Також ця модель дозволила підтвердити протизапальні, антимікробні, мебраностабілізувальні властивості «Меланізолу» та «Клімедексу» за рахунок їхнього позитивного впливу на концентрації Na^{+}, K^{+}, Ca^{2+}, Fe^{2+} у піхвовому вмісті тварин.

У розділі 6 Должикова О.В. висвітлює лікувальні властивості «Клімедексу» та «Меланізолу» в умовно-терапевтичних дозах на моделі «іритативного» вагініту, викликаного сумішшю скипидару та диметилсульфоксиду (ДМСО), гострого та субхронічного перебігу у щурів-самиць. В умовах гострого «іритативного» вагініту досліджувані засоби виявили позитивний вплив, знижуючи показники температури та pH у піхві тварин, відновлюючи загальноклінічні показники крові. Розрахунок показників лейкоцитарних індексів надав більшу уяву про вплив «Клімедексу» та «Меланізолу» на стан ендогенної інтоксикації, фагоцитарної активності лейкоцитів та чинники специфічного імунітету. Нормалізація лейкоцитарних індексів та достовірне зниження індексу Кребса дозволили передбачити можливий вплив досліджуваних засобів на фагоцитарну активність лейкоцитів. Також автором показано вплив «Клімедексу» та «Меланізолу» на такий важливий показник фізіологічного стану піхви, як глікоген. Кількісним та гістохімічним дослідженням підтверджено, що «Клімедекс» та «Меланізол»

здатні збільшувати кількість глікогену у тканині піхви щурів-самиць на тлі вагініту. Комплекс проведених досліджень дозволив дисертанту зробити висновок, що на моделі гострого вагініту «Клімедекс» був активнішим за «Меланізол». Показано, що «Клімедекс» на моделі гострого «іритативного» вагініту за більшістю показників перевищував референс-препарати «Гравагін», «Мікожинакс» та «Супозиторії з обліпиховою олією». Дослідження впливу засобів за умов лікування субхронічного «іритативного» вагініту довело перевагу «Меланізолу» у порівнянні з «Клімедексом». «Меланізол» ефективніше за «Клімедекс» відновлював зрушені загальноклінічні, біохімічні показники крові та фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів. Автор також показала, що на субхронічній моделі «Меланізол» за всіма показниками перевищував «Гравагін», «Мікожинакс» та «Супозиторії з обліпиховою олією».

Дисертанткою встановлено, що «Клімедекс» та «Меланізол» чинять лікувальний вплив в умовах «іритативного» вагініту у щурів-самиць. Важливим є те, що дослідження Должикової О.В. дозволили відмітити різницю і виявили, що «Клімедекс» більш ефективний на моделі з гострим перебігом, а «Меланізол» – на моделі з субхронічним перебігом.

Розділ 7 дисертаційної роботи Должикової О.В. присвячений дослідженню антиоксидантного механізму дії комбінованих засобів «Меланізолу» та «Клімедексу» та їхнього впливу на показники імунітету *in vitro* та *in vivo*.

«Клімедекс» та «Меланізол» у дослідженні *in vitro* проявили стимулювальний вплив на фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів (збільшували фагоцитарне число на 33 % та 30 % відповідно).

У досліді *in vivo* на моделі вагініту автором показано вплив «Меланізолу» та «Клімедексу» на показники імунітету, що підтверджено зниженням рівня низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові, підвищенням кількості сироваткового та вагінального sIg A. Також досліджувані засоби демонструють антиоксидантний вплив в умовах вагініту у крові: зменшення у 2,8 рази під впливом «Меланізолу» та у 2,3 рази під вплив

«Клімедексу» рівня реактантів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою, покращення антиоксидантного захисту за рахунок підвищення активності каталази та супероксиддисмутази (під впливом «Меланізолу» в 1,3 рази і 1,6 рази та «Клімедексу» – в 1,4 рази і 1,7 рази). Вищу активність засоби проявили у тканинах піхви. Так у гомогенаті піхви «Клімедекс» та «Меланізол» підвищували активність каталази в 1,9 рази та в 1,7 рази відповідно і рівень відновленого глутатіону в 1,3 рази та зменшували кількість реактантів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою в 1,6 рази і 1,8 рази, відповідно.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про антиоксидантний ефект, а також покращення імунних показників під впливом «Меланізолу» та «Клімедексу» в умовах патології, і доводять стимулювання фагоцитарної активності при безпосередньому впливі на поліморфноядерні лейкоцити.

Розділ 8 дисертаційної роботи Должикової О.В. висвітлює показники безпеки у дослідах *in vitro* та *in vivo* «Меланізолу» та «Клімедексу» в умовно терапевтичних дозах. Встановлено *in vitro* через 60 с слабкий сперміцидний вплив «Меланізолу» та «Клімедексу» на рівні 40 % та 37 % відповідно. У МТТ-тесті на клітинах карциноми печінки людини HepG2 проведено дослідження цитотоксичності складових «Меланізолу» та «Клімедексу». Виявлено дозозалежний цитотоксичний вплив олії чайного дерева у концентраціях 0,028-0,28 мкл/мл який склав від 33,46 до 81,04% та метронідазолу в концентраціях 0,0018-0,072 % який спричиняв цитотоксичність від 29,74 % до 64,68 %. Флуконазол та кліндаміціну фосфат чинили слабкий цитотоксичний вплив по відношенню до клітин HepG2 у максимальній концентрації 0,28 мкг/мл (10,5 % та 10 % відповідно). Дексаметазон не виявив токсичного впливу у діапазоні доз 0,08-0,004 мкг/мкл за тих же умов. При сумісному застосуванні у еквівалентних концентраціях інгредієнти «Меланізолу» та «Клімедексу» по відношенню до клітин HepG2 проявили цитотоксичний вплив 76 % та 25 % відповідно.

У подальшому дослідженні «Меланізолу» та його складових на культурах клітин пухлин жіночих статевих органів SiHa, HeLa, MCF-7 та C33-A показано антипроліферативну дію (55 %) олії чайного дерева у концентрації 0,14 мкг/мл по відношенню до культури клітин SiHa (HPV-16-залежних); метронідазол не

виявив цитотоксичного впливу. При сумісному застосуванні олії чайного дерева та метронідазолу не відмічено синергічного ефекту.

В умовах *in vivo* показано відсутність впливу досліджуваних засобів в умовно-терапевтичних дозах на тривалість естрального циклу у щурів-самиць, та алергічних проявів у мурчаків-самиць.

Також у оваріектомованих щурів-самиць «Меланізол» не спричиняв місцевоподразнювальної дії. «Меланізол» в умовно-терапевтичній дозі та його Плацебо при субхронічному вагінальному застосуванні у здорових щурів-самиць та кролів-самиць не викликали відхилень загальноклінічних та біохімічних показників крові, не впливали на показники та склад сечі. У кролів-самиць не спостерігали зрушення рівнів естрогену та тестостерону. Гістологічні дослідження статевих органів тварин підтвердили відсутність негативного впливу «Меланізолу».

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» систематизує отримані результати та логічно пов’язує їх з існуючими даними літератури щодо перебігу вагінітів. У цьому розділі дисертант демонструє ґрунтовні знання з патогенезу вагінітів, його перебігу та етіологічних факторів. Автор демонструє ґрунтовні знання в галузі сучасної наукової літератури, грамотно і чітко аналізує і описує одержані результати. Систематизація одержаних матеріалів дозволила зробити висновки та рекомендації стосовно застосування та впровадження досліжуваних засобів.

Висновки викладені стисло, чітко та логічно, їх 10, вони випливають з результатів дослідження, відповідають завданням та повністю віддзеркалюють фактичні дані.

Список використаних джерел оформлено відповідно вимогам щодо оформлення бібліографічних видань.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Наукові положення дисертаційної роботи Должикової О.В. достатньо обґрунтовані й достовірні, оскільки ґрунтуються на достатній кількості експериментальних моделей з використанням достатньої кількості лабораторних тварин та

адекватних сучасних методичних підходів і методів. Зміст дисертації викладено логічно та послідовно, а висновки роботи є обґрунтованими та узгодженими з метою та завданнями дослідження. Дослідження наведені у дисертаційній роботі Должикової О.В. обґрунтовують перспективність впровадження у практичне застосування комбінованих вагінальних супозиторіїв з рослинними оліями для оптимізації лікування НВ.

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

Наукова новизна одержаних результатів. У проведених дослідженнях Должикової О.В. уперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено доцільність застосування комбінованих вагінальних супозиторіїв (песаріїв) «Меланізол» та «Клімедекс» для лікування НВ різних за етіологією та тривалістю перебігу.

Встановлено, що поєднання олії чайного дерева з метронідазолом у складі «Меланізолу» дозволяє розширити спектр його активності по відношенню до мікроорганізмів музейних та клінічних штамів аеробних, анаеробних мікроорганізмів та дріжджоподібних грибів.

Уперше на розробленій моделі запалення піхви встановлено протизапальну активність «Меланізолу» у дозі 21 мг/кг у щурів за якою він перевищував «Гравагін» у дозі 30 мг/кг.

На моделях «механічного» та «хімічного» (розроблена авторами модель) вагініту у щурів доведено ефективність «Меланізолу», яка підтверджена

планіметричними, фізико-хімічними, загальноклінічними та біохімічними дослідженнями крові та піхвового вмісту та був ефективніший ніж «Гравагін».

Уперше тлі вагініту, обтяженого *E. coli*, у щурів-самиць встановлено, що протизапальна, антимікробна, мебраностабілізувальна активності «Клімедексу» (33,31 мг/кг) та «Меланізолу» (21 мг/кг) опосередковано пов'язані із відновленням змінених концентрацій Na^+, K^+, Ca^{2+}, Fe^{2+} у піхвовому вмісті. Також встановлено, що зниження рівню умовно патогенної мікрофлори під впливом «Меланізолу» та «Клімедексу» супроводжується підвищенням загальної залізозв'язуючої здатності сироватки крові у 1,3 рази та підвищенням рівня трансферинів, які обмежують доступність Fe^{2+} мікроорганізмам.

Встановлено, що за ефективністю «Клімедекс» (33,31 мг/кг) переважає «Меланізол» (21 мг/кг) на тлі гострого «іритативного» вагініту у щурів, знижуючи pH у піхві на 1,13 проти 0,63 од. та нормалізуючи кількість лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів, активність аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, кількість загального білка. Дисертанткою встановлено позитивний вплив обох досліджуваних засобів на вміст індигенної мікрофлори шляхом підвищення грам-позитивних паличок, а також збільшення кількості глікогену у тканині піхви. На тлі субхронічного «іритативного» вагініту встановлена перевага «Меланізолу» у порівнянні з «Клімедексом», що доведено гематологічними та біохімічними дослідженнями.

Уперше встановлено стимулювання фагоцитозу поліморфноядерних лейкоцитів «Клімедексом» та «Меланізолом» у досліді *in vitro*. На моделі неспецифічного вагініту у щурів-самиць відмічено підвищення рівня секреторного імуноглобуліну sIgA у сироватці крові та піхвовому вмісті та зниження ЦІК у крові.

Також встановлено, що досліджувані засоби проявляють мебранопротекторну дію із залученням антиоксидантно-прооксидантної системи, а саме підвищення активності ферментів оксидантного захисту та зниження прооксидантних реактантів у тканині піхви та сироватці крові дослідних тварин.

Доведено активніший цитотоксичний ефект «Меланізолу» (76 %) у порівнянні з «Клімедексом» (25 %) на культурі клітин гепатоцелюлярної карциноми людини HepG2, пов'язаний з впливом олії чайного дерева. А також цитотоксичний вплив (55 %) по відношенню до культури клітин SiHa. Встановлено безпеку «Клімедексу» та «Меланізолу» в умовно-терапевтичних дозах *in vivo* щодо місцевоподразнювальної та алергізувальної дії.

Окрім того встановлено, що «Меланізол» за умов субхронічного внутрішньовагінального застосування в умовно-терапевтичній дозі щурам та кролям не виявляв токсичного впливу.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення дисертації полягає у тому, що дослідження Должикової О.В. 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 у якості засобу для лікування неспецифічних вагінітів. «Меланізол» (супозиторії вагінальні) впроваджено у виробництво на АТ «Лекхім-Харків» (акт впровадження від 15.12.2016 р.).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у науково-педагогічний процес 7 кафедр вітчизняних Закладів вищої освіти та у науковий процес 2-х лабораторій. Про що є відповідні акти впровадження.

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. У дисертаційній роботі та авторефераті не виявлено суттєвих недоліків. Робота оформлена відповідно до існуючих вимог МОН України.

Дисертаційна робота та автореферат викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

Варто звернути увагу на деякі недоліки дисертаційної роботи, які не знижують її цінності та загальної позитивної оцінки:

1. В дисертаційній роботі теоретично обґрунтовано склад вагінальних супозиторіїв «Клімедекс» та «Меланізол», але введення кожного активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) вивчено не на всіх видах фармакологічної активності, це було б доцільно, щоб експериментально довести, який внесок робить кожний АФІ.
2. Нажаль, в дисертаційній роботі не вивчено фармакокінетику комбінованих вагінальних супозиторіїв з рослинними оліями «Меланізол» та «Клімедекс».

Протягом рецензування дисертаційної роботи виникли **запитання**, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Які Вам відомі комбіновані препарати для місцевого застосування при НВ, що застосовуються у вигляді вагінальних супозиторіїв, таблеток, песаріїв, кремів?
2. Обґрунтуйте вибір препаратів порівняння. Чому Ви не брали Тержинан або Поліжинакс?
3. Чому у дослідженні у якості препаратів порівняння використані 2 види супозиторіїв з обліпиховою олією (виробництва «Нижфарм», Росія та «Монфарм», Україна? Яка була відмічена різниця?

Відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України. Дисертаційна робота Должикової О.В. на тему «Експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями з рослинними оліями» є сучасним завершеним науковим дослідженням, в результаті якого отримано нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють рекомендувати вітчизняні комбіновані засоби «Меланізол» та «Клімедекс» для вирішення важливої фармацевтичної та медичної проблеми фармакотерапії неспецифічних вагінітів.

Дисертація має глибоке теоретичне та практичне значення, повністю відповідає обраній науковій спеціальності та профілю спеціалізованої вченої ради Д. 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті.

Висновок. Отже, дисертація Должикової Олени Вікторівни «Експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями з рослинними оліями» за актуальністю, об'ємом проведеного дослідження, науковою новизною одержаних даних та практичним значенням 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.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ХНМУ
Організаційний відділ
Підпис засвідчую.
Засвідчив:
Бакавченко Г.Я.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри медичної та біоорганічної хімії
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор Г. О. Сирова