

Івано-Франківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЯЦЮК КАТЕРИНА МИХАЙЛІВНА

УДК: 615.012+615.453.3+582.688.31+616-084+616-08+616.62-002

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для
профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання результатів і
текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела

 К. М. Яцюк

Науковий керівник: Федоровська Мар'яна Іванівна, доктор фармацевтичних
наук, доцент

Івано-Франківськ-Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Яцюк К.М. Розробка фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Івано-Франківський національний медичний університет, МОЗ України, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розробці оптимального складу, технології та дослідження фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи (ІСС).

Проаналізовано і систематизовано літературні дані щодо етіології, класифікації, діагностики і лікування ІСС у цілому та циститу зокрема. Узагальнено дані літературних джерел щодо ботанічної характеристики, особливостей зростання, хімічного складу і використання журавлини болотної в народній та офіційній медицині. Охарактеризовано види проантоціанідинів (ПАЦ) і можливості їх використання для лікування різноманітних захворювань. Встановлено, що завдяки багатому вмісту біологічно активних речовин (БАР), зокрема ПАЦ, журавлини болотної плоди є перспективним джерелом для розробки нових лікарських препаратів (ЛП) для профілактики і лікування ІСС. З метою розробки безвідходної переробки журавлини болотної плодів систематизовано дані про різні методи висушування.

Описано об'єкти і методи досліджень для розробки складу і технології згущеного соку, жмиху і гранул із журавлини болотної плодів. Опрацьовано методи оцінки органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних властивостей фітосубстанцій та гранул із журавлини болотної плодів.

Проаналізовано асортимент ЛП і дієтичних добавок (ДД), що використовувались проти ІСС та були зареєстровані в Україні станом на грудень 2019 р. Встановлено, що кількість рослинних ЛП для профілактики і лікування

ІСС становила 38 препаратів, які належали до 3 груп згідно АТС-класифікації. З них вітчизняні ЛП становили 64 %, решту 36 % ЛП представлено виробниками з Німеччини, Австрії, Швейцарії, Індії і Польщі. Досліджено, що 31,5 % ЛП були у формі крапель, по 21,2 % становили капсули і таблетки, збори – 13 %, решту ЛП представлено іншими лікарськими формами (ЛФ), такими як сироп, паста і гель.

Встановлено, що кількість ДД для перорального застосування у разі ІСС на фармацевтичному ринку України у 2,6 рази перевищувала кількість ЛП і становила 99 засобів. Вони належали до двох груп: ДД для підтримання функцій і зниження ризику загострень запальних захворювань сечостатевої системи; ДД, що покращують функцію сечовивідної системи і з сечогінним ефектом. ДД вітчизняного виробництва займали 58 % ринку. За вмістом більшість ДД були рослинного походження.

Аналіз складу ЛП показав, що 87 % із них були рослинного походження, 13 % ЛП містили гомеопатичні компоненти. Структурними дослідженнями вітчизняного фармацевтичного ринку доведено, що журавлини болотної плоди використовувались лише у складі ДД, проте повністю відсутні у ЛП. З огляду на вище зазначене, перспективною є розробка фітосубстанцій і ЛП у формі гранул на основі журавлини болотної плодів для лікування і профілактики ІСС.

Обґрунтовано оптимальний метод виготовлення свіжого соку з журавлини болотної плодів і визначено його критерії якості: опис, рН, ідентифікація (ТШХ, кольорові реакції) і кількісне визначення БАР (методи титриметрії і УФ спектрофотометрії: органічні кислоти – не менше 0,78 %, поліфеноли – не менше 1,8 %, таніни – не менше 0,39 %, ПАЦ – не менше 0,33 %).

Експериментально встановлено, що оптимальний ступінь згущення соку для подальшого його використання як діючої речовини, і як зволожувача при виготовленні гранул, – 30 % від його початкової маси. Експериментально підтверджено, що при отриманні згущеного соку журавлини болотної плодів (ЗСЖБП) оптимальним методом згущування було інфрачервоне висушування в сушарці «Індиго» за температури $(40 \pm 3) ^\circ\text{C}$. Визначено основні показники якості ЗСЖБП, а саме: опис, рН (2,4 – 2,5), сухий залишок (не менше 25 %), мікробіологічна чистота (МБЧ), ідентифікація і кількісний вміст БАР (органічні

кислоти – не менше 2,37 %, поліфеноли – не менше 5,37 %, таніни – не менше 1,06 %, ПАЦ – не менше 0,95 %).

Розроблено технологічну схему отримання ЗСЖБП, яка включала такі стадії: підготовка сировини, подрібнення сировини, пресування подрібненої сировини, згущування соку, фасування і маркування готового продукту.

З метою розробки складу гранул зі ЗСЖБП було досліджено вплив АФІ та допоміжних речовин на органолептичні і фармакотехнологічні властивості гранульованої маси. На початковому етапі експерименту опрацьовували 6 експериментальних зразків рецептур, які вміщували однакову кількість ЗСЖБП (10,0 г) і наповнювачів з групи цукрів (глюкоза, сахароза, лактоза і їх суміші 1:1). Гранули отримували методом вологої грануляції. ЗСЖБП виконував функції як АФІ, так і зволожувача. Отримані результати органолептичних досліджень показали, що всі зразки з використанням сахаридів утворювали грануляційні маси з недостатньою пластичністю, які легко розсипалася. Щоб надати гранульованій суміші належних властивостей, додатково застосовували високомолекулярні речовини (ВМС). До однакової кількості ЗСЖБП (10,0 г) підбирали різні суміші ДР, які вміщували поєднання наповнювача (глюкоза, сахароза, лактоза) і ВМС (натрію альгінат чи гуарова камедь) у співвідношенні 2,5 : 1. Вища кількість цукрів порівняно з ВМС у суміші обґрунтовувалась потребою корегування кислого смаку ЗСЖБП. Отримані зразки гранул використовували для визначення органолептичних і фармакотехнологічних показників (вільний насипний об'єм, вільна насипна густина, текучість, стираність, розпадання та ін.) за ДФУ 2.0

На підставі отриманих результатів встановлено, що найкращими властивостями володіли зразки гранул №12 зі сумішшю лактози і гуарової камеді. Поєднання лактози і гуарової камеді дозволило отримати грануляційну масу, в якій відсоток допоміжних речовин становив найменшу кількість – у межах 60,8 %. Вільний насипний об'єм й об'єм після ущільнення характеризувались найменшими значеннями порівняно із іншими складами; ці технологічні показники надають перевагу ЛФ, оскільки гранули певної маси з відповідною дозою АФІ займатимуть менший об'єм первинного пакування. Вільна насипна густина і насипна густина після ущільнення цього зразка гранул

характеризувалась значно вищими значеннями, що також обґрунтовує перевагу в пакуванні і дозуванні гранул. Текучість зразка № 12 характеризувалась найвищим показником $25,46 \pm 0,04$ (с/100 г), який впливає на однорідність маси ЛФ під час здійснення процесу фасування. Значення розпадання і стираності зразка гранул № 12 мали результати, які відповідали вимогам ДФУ 2.0. Тому за результатами проведених випробувань опрацьовано оптимальний склад гранул під умовною назвою «Журавлин», а саме: згущений сік журавлини болотної плодів 39,0 г, лактоза 43,5 г, гуарова камедь 17,5 г.

Розроблено технологічні схеми виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки і промислового фармацевтичного підприємства. За результатами проведених досліджень видано інформаційний лист: «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки» (№ 354-2017). Лабораторну технологію гранул апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням ЛП. Технологія фармацевтичної розробки апробована в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна, м. Харків).

Відповідно до вимог ДФУ 2.0 визначено основні органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні показники якості гранул «Журавлин», а саме: опис, ідентифікація БАР, стираність, розпадання, МБЧ, кількісне визначення БАР (органічні кислоти – не менше 1,9 %, поліфеноли – не менше 5,8 %, ПАЦ – не менше 0,19 %).

Для зберігання і подальшого дослідження жмих, отриманий після відтискання соку, піддавали висушуванню. Для цього було обрано чотири методи висушування: у сушильній шафі, мікрохвильовій печі, інфрачервоній і ліофільній сушарках. Для визначення оптимального методу висушування в отриманих зразках визначали вміст поліфенолів, органічних кислот і ПАЦ, а також проводили дослідження протимікробної активності спиртових витягів жмиху на клінічні штами *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, виділені від пацієнтів з урологічними інфекціями. Встановлено, що найбільша концентрація БАР зберігалася при використанні інфрачервоного методу висушування. Дослідження протимікробної активності спиртових витягів зі жмиху, висушеного цим методом, показало найкращі результати щодо збереження комплексу БАР із

протимікробними властивостями.

Для отриманого жмиху журавлини болотної плодів визначено основні показники якості згідно ДФУ 2.0 (опис, ідентифікація БАР, вологість, МБЧ, кількісне визначення БАР: органічні кислоти – не менше 1,23 %, поліфеноли – не менше 5,13 %, ПАЦ – не менше 0,42 %).

Для визначення терміну придатності фітосубстанцій і гранул «Журавлин» проводили визначення часу, протягом якого ці засоби не змінювали своїх органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних і мікробіологічних характеристик. Для цього на зберігання закладали по 5 зразків фітосубстанцій і гранул «Журавлин», які зберігали за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$; ЗСЖБП додатково досліджували за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$. Періодично зразки оцінювали за наступними показниками: опис, сухий залишок і рН (згущений сік), вологість (жмих), стираність і розпадання (гранули), МБЧ, ідентифікація і кількісне визначення БАР. Експериментально встановлено, що жмих і гранули «Журавлин» за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ і ЗСЖБП за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ протягом 2-ох років зберігання відповідали встановленим критеріям якості.

Мікробіологічні дослідження з вивчення антимікробної дії ЗСЖБП здійснювали за допомогою мікрометоду дифузії в агар з використанням тест-штами мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. Aeruginosa*), виділених із сечі пацієнтів із запальними процесами сечовидільних шляхів. Вплив ЗСЖБП на адгезію уропатогенних мікроорганізмів вивчали на моделі людських еритроцитів групи крові 0 (I) Rh⁺ за методом В. И. Брилис і співавт. Встановлено, що грам-позитивні бактерії (*S. aureus*, *E. faecalis*) були більш чутливими до ЗСЖБП, ніж грам-негативні (*E. coli* і *P. aeruginosa*). Доведено, що БАР згущеного соку ефективно пригнічували адгезію уропатогенних мікроорганізмів, а також знижували інтенсивність біоплівкоутворення на полімерних поверхнях.

Дослідження протизапальних властивостей ЗСЖБП і гранул «Журавлин» здійснювали на моделі бактерійного циститу, викликаного трансуретральним введенням *E. Coli* безпородним білим статевозрілим щурам. Розроблені засоби і препарат порівняння «Канефрон[®]Н» застосовували перорально у відповідних дозах щоденно протягом 2-х тижнів. Після евтаназії у тварин забирали тканини

сечового міхура, з якими проводили гістологічні дослідження. Встановлено, що при пероральному введенні ЗСЖБП і гранули «Журавлин» зумовлювали послаблення десквамації поверхневих шарів перехідного епітелію стінок сечового міхура, зменшення набряку кровоносних судин і приведення просвіту артеріол і венул до норми у щурів з бактерійним циститом. Доведено, що отриманий позитивний вплив на тканини стінок і кровоносні судини сечового міхура не поступався ефективності препарату порівняння «Канефрон®Н».

Дослідження гострої токсичності фітосубстанцій і гранул «Журавлин» проводили експрес-методом шляхом внутрішньошлункового введення щурам експериментальних зразків. Отримані результати засвідчили, що летальність тварин була відсутня, а зміни поведінки, маси тіла і біохімічні показники крові залишались у межах норми. Отже, всі досліджувані засоби належали до малотоксичних речовин IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова.

Наукова новизна полягає в наступному. Вперше запропоновано методику комплексної переробки і використання інфрачервоного висушування для отримання фітосубстанцій із журавлини болотної плодів. Опрацьовано раціональну технологію згущеного соку журавлини болотної плодів.

Уперше на основі проведених органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень розроблено оптимальний склад і раціональну технологію гранул «Журавлин» зі ЗСЖБП для профілактики та лікування ІСС.

Уперше вивчено вплив методів висушування на кількісний уміст БАР (поліфенолів, танінів, органічних кислот, ПАЦ), антимікробні властивості і МБЧ жмиху журавлини болотної плодів.

Досліджено показники якості отриманих фітосубстанцій і гранул «Журавлин», опрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення БАР. На основі вивчення стабільності встановлено умови і терміни їх зберігання.

Підтверджено наявність у ЗСЖБП антимікробної дії і здатність зменшувати адгезивні властивості мікроорганізмів на полімерних поверхнях.

На моделі бактерійного циститу у щурів доведено здатність ЗСЖБП і гранул «Журавлин» проявляти протизапальні властивості на тканини сечового

міхура, які не поступалися за ефективністю препарату порівняння «Канефрон®Н».

Наукова новизна захищена патентом України на корисну модель № 116426 від 25.05.2017 р. «Засіб для застосування в урології». Результати досліджень упроваджено в навчальний процес вітчизняних закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю.

Ключові слова: склад, технологія, журавлини болотної плоди, фітосубстанція, згущений сік, жмих, гранули, інфекції сечовидільної системи.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті в наукових фахових виданнях України і наукових періодичних виданнях інших держав за напрямом дисертації

1. Яцюк К. М., Ковальська Н. П., Федоровська М. І. Журавлина болотна (*Oxycoccus palustris Pers.*) як джерело для одержання лікарських засобів. *Фітотерапія часопис*. 2015. № 2. С. 26–28. (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу застосування журавлини болотної у народній і традиційній медицині, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

2. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. № 4 (8). Vol. 29–30. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

3. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С. 76–80. (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

4. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Дослідження мікробіологічної чистоти фітосубстанцій та гранул з плодів журавлини болотної.

Збірник наукових праць НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. Том 30. С. 461–471. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

5. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К. М. Яцюк, М. І. Федоровська, С. М. Марчишин, Л. І. Будняк, Л. В. Слободянюк. *Медична та клінічна хімія*. 2019. № 2. С. 55–60. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

6. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Antymis O.V. Study of anti-inflammatory effect of concentrated juice and granules from *Vaccinium oxycoccos* fruits on the model of bacterial cystitis in rats. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 6. Vol. 88–94. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

Статті в інших виданнях

7. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Аналіз вітчизняного ринку фітозасобів для лікування та профілактики інфекцій сечовидільної системи. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 3. С. 18–22. *(Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу вітчизняного ринку ЛП та ДД, показаних для лікування та профілактики ІСС, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

8. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вивчення антимікробної дії згущеного соку з плодів журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos* L.) *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 84–92. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

Патент

9. Засіб для застосування в урології : пат. 116426 U України. Яцюк К. М., Федоровська М. І. № у 201610598 ; заяв. 20.10.2016 ; опубл. 25.05.2017, Бюл. № 10. 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і*

технології препарату, підготовка формули та опису до патенту).

Інформаційний лист

10. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки: інформ. лист. № 103-2017. Київ, 2017. 4 с. (*Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа*).

Тези доповідей на науково-практичних конференціях

11. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Характеристика фітозасобів на основі плодів журавлини болотної. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : тези доповідей 81-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 29-30 березня 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С. 229.

12. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Перспективи використання препаратів з плодів журавлини для лікування інфекційних захворювань сечовидільної системи. *Хімія природніх сполук* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 жовтня 2012 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. С. 102.

13. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Шляхи раціональної переробки плодів журавлини болотної з метою створення фітопрепаратів на їх основі. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 21-23 листопада 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. С. 40–41.

14. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Біологічна дія рослинних проантоціанідинів у боротьбі з інфекціями сечовидільної системи. *Інновації в медицині* : тези доповідей 82-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 18-19 квітня 2013 р. Івано-Франківськ, 2013. С. 241.

15. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка технології соку з плодів журавлини болотної, для подальшого виготовлення лікарських форм на його основі. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських* : матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 171–172.

16. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Методи одержання і стандартизація субстанції з журавлини болотної для застосування в урологічній практиці. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному*

етані: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю м. Луганськ, 27-28 березня 2014 р. Луганськ, 2014. С. 123.

17. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка складу гранул з соком журавлини болотної. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16-17 жовтня 2014 р. Харків: НФаУ, 2014. С. 343.

18. Яцюк К. М., Остапів О. П. Використання фітопрепаратів при лікуванні інфекцій сечовивідної системи у вагітних. *Інновації в медицині*: тези доповідей 85-тої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 265.

19. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Соціологічні опитування провізорів аптек м. Івано-Франківська щодо профілактичного та терапевтичного застосування препаратів журавлини болотної при інфекціях сечовидільної системи. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: тези доповідей наук.-практ. регіональної конф., м. Івано-Франківськ, 6-7 жовтня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 211.

20. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту біологічно активних речовин в гранулах для застосування в урології. *Інновації в медицині*: матеріали 87-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 117.

21. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту проантоціанідинів в гранулах для застосування в урології. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 27-28 вересня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 146.

22. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження гострої токсичності фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: тези доповідей наук.-практ. дист. конф. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 19-20 квітня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 111.

SUMMARY

K.M. Yatsyuk. Development of phytosubstances and granules with Cranberry fruits for the prevention and treatment of urinary tract infections. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A thesis for a scientific degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences on specialty 15.00.01 – «Drug Technology, Organization of Pharmaceutical Business and Judicial Pharmacy». – Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; P. L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the development of optimal technology and research of phytosubstances and granules with Cranberry fruits for the prevention and treatment of urinary tract infections (UTI).

Literature sources on the etiology, classification, diagnosis and treatment of UTI in general and cystitis in particular were analysed. The botanical characteristics, chemical composition and Cranberry fruits application in medicine were generalized. Types of proanthocyanidins (PA) and the possibilities of their use for the UTI treatment were characterized. In order to develop a waste-free processing of Cranberry fruits, data on different drying methods were systematized.

Objects and research methods for the development of composition and technology of the condensed juice, the pomace and the granules with Cranberry fruits have been described. Methods of evaluation of physical and chemical, pharmacotechnological, microbiological and pharmacological properties of the phytosubstances and the granules with Cranberry fruits have been worked out.

The product range of drugs and dietary supplements (DS) for UTI treatment registered in Ukraine as of December 2019 was analysed. It was calculated that the number of herbal drugs for the UTI prevention and treatment was 38 products. These drugs belonged to 3 groups according to the ATC-classification. The share of 64 % of the medicines were domestic drugs, the remaining 36 % were represented by manufacturers from Germany, Austria, Switzerland, India and Poland. It was investigated that 31.5% of drugs were dispensed in the dosage forms of drops, 21.2%

were capsules and tablets, 13% were species, the remain drugs were syrups, herbs, pastes and gels.

It was found that the number of DS used for UTI prevention was 2.6 times higher than the number of drugs and included 99 products. Dietary supplements belonged to 2 groups, namely: DS that maintain function and reduce the risk of exacerbations of inflammatory diseases of the genitourinary system and DS that improve the function of the urinary system and have the diuretic effect. 58 % of DS were domestic products and 78 % of them were of plant origin.

The composition analysis of the drugs showed that 87 % of them were of herbal origin and up to 13 % were homeopathic products. It was established that on the domestic pharmaceutical market Cranberry fruits were used only as part of DS but were completely absent in drugs. Therefore, it is important to obtain phytosubstances of Cranberry fruits and develop on their basis new medicines against UTI in the compliable dosage forms.

The optimal method of fresh juice obtaining out of Cranberry fruits was substantiated and its quality criteria were determined, namely: appearance, pH, identification with the thin-layer chromatography, color reactions and quantitative determination with the methods of titrimetry and Ultraviolet spectrophotometry (organic acids – not less than 0.78 %, polyphenols – not less than 1.8%, tannins – not less than 0.39 %, PA – not less than 0.33%).

It was experimentally established that the optimum degree of the fresh juice condensation for its further use as an active pharmaceutical ingredient (API) and as a binder in the preparation of granules was 30 % of its initial weight. The best method of fresh juice condensation was infrared drying at the temperature of (35 – 40) °C. The main quality indicators of the condensed Cranberry juice (CCJ) were determined, namely: description, pH (from 2.46 to 2.5), dry residue (not less than 25 %), microbiological purity (MBP), identification and quantitative content of the biological active substances (BAS) (organic acids – not less than 2.37 %, polyphenols – not less than 5.37 %, tannins – not less 1.06 %, PA – not less than 0.95 %).

The technological scheme of CCJ obtaining was developed. The scheme included the following stages: preparation of raw materials, grinding of raw materials, pressing of crushed raw materials, juice condensing, packaging and labelling of the finished product.

In order to develop the optimal composition of granules based on the CCJ the influence of the API and excipients on the organoleptic and pharmacotechnological properties of granular mass was investigated. At the initial stage of the experiment, 6 experimental samples of granule formulations were processed. They contained the same amount of the CCJ (10.0 g) and excipients from the group of sugars (glucose, sucrose, lactose and their mixtures with the ratio 1 : 1). The granules were obtained with the wet granulation method. The CCJ performed the functions of both API and binder. The found results of organoleptic studies showed that all samples with saccharides formed granulation masses without sufficient plasticity which easily disintegrated and destroyed during granulation. To provide the granulation mixture better properties, high molecular substances (HMS) were additionally used. Different mixtures of the excipients, which contained a combination of filler (glucose, sucrose, lactose) and HMS (sodium alginate or guar gum) with a ratio of 2.5 : 1 with the same amount of the CCJ (10.0 g) were selected. The higher amount of sugars compared to HMS in the mixture was justified by the need to adjust the sour taste of the CCJ. The obtained granule samples were used to determine organoleptic and pharmacotechnological parameters (bulk volume, bulk density, ability to settle, flowability, friability, disintegration test etc.) according to the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) 2.0.

Based on the obtained results, it was found that the granule samples No 12 with the mixture of lactose and guar gum had the best properties. The combination of lactose and guar gum allowed to obtain a granulation mass in which the percentage of excipients was the smallest amount – within 60.8 %. Bulk volume and volume after compaction were characterized with the lowest values compared to other compositions; these technological advantages give preference to the dosage form, because granules of a certain mass with the appropriate API dose would occupy a smaller volume of the primary packaging. Free bulk density and bulk density after compaction of these granule

samples were characterized with higher values, which also justified the advantage in packaging and dosing of granules. The flowability of the samples No 12 was characterized with the highest value of 25.46 ± 0.04 (c / 100 g), which could affect the homogeneity of the dosage form during the packaging process. The friability and disintegration test values of the granule samples No 12 had results that met the requirements of the SPhU 2.0. Therefore according to the obtained results the optimum granule composition with CCJ under the technical name "Zhuravlyn" was developed, namely: Condensed Cranberry Juice – 39.0 g, lactose – 43.5 g, guar gum – 17.5 g.

The technology of granules "Zhuravlyn" in the compounding pharmacy and industrial conditions was substantiated. The technology of the granules was described in the Information Letter «Pharmaceutical compounding of granules "Zhuravlyn" and was tested in the pharmacies with extemporaneous drug preparation. The project of the Technological Instruction for production of granules "Zhuravlyn" was developed. The manufacturing technology was tested in PJSC "Chervona Zirka" Chemical & Pharmaceutical Plant", Kharkiv (approbation act dated 25.02.2020). The main quality indicators of granules "Zhuravlyn" were established, namely: description, BAS identification, friability, disintegration test, MBP, BAS quantitative content (organic acids – not less than 1.9 %, polyphenols – not less than 5.8 %, PA – not less than 0.19 %).

For storage and further study the Cranberry pomace obtained after squeezing the Cranberry fruits was subjected to drying. Four drying methods were chosen for this purpose: in the oven, microwave, infrared (in the dryer "Indygo") and freeze (lyophilisation) drying. To determine the optimal drying method of the Cranberry pomace it was determined the content of polyphenols, organic acids and proanthocyanidins, as well as it was conducted microbiological research concerning the antimicrobial activity of the pomace alcohol extracts using clinical strains of *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, isolated from patients with urological infections. According to the obtained results about the BAS quantitative content and their antimicrobial properties, the optimal drying method in the infrared dryer "Indygo" for Cranberry pomace was substantiated and the its main quality indicators were

determined (description, BAS identification, moisture, MBP, BAS quantitative content: organic acids – not less than 1.23 %, polyphenols – not less than 5.13 %, PA – not less than 0.42 %).

It was experimentally confirmed that granules "Zhuravlyn" and the Cranberry pomace at a temperature of $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ and the CCJ at a temperature of $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ during 2 years of storage met the established quality criteria.

The final stage of the research was to study the pharmacological properties of phytosubstances and granules "Zhuravlyn" and their safety when prescribed orally.

Microbiological studies with the CCJ was carried out using the micromethod of diffusion into agar with test strains of microorganisms (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. Aeruginosa*) isolated from patients with urological infections. The CCJ influence on adhesion of uropathogenic microorganisms was studied on the model of human erythrocytes of blood group 0 (I) Rh⁺ by the V.I. Brylis method. It was established that gram-positive bacteria (*S. aureus*, *E. faecalis*) were more sensitive to the CCJ than gram-negative ones (*E. coli* i *P. aeruginosa*). It was proved that the BAS of the CCJ effectively inhibited the adhesion of uropathogenic microorganisms (*S. aureus*, *S. epidermidis* i *K. oxytoca*) and also reduced the intensity of biofilm formation on polymer surfaces.

The study of anti-inflammatory properties of the CCJ and granules "Zhuravlyn" was carried out on a model of bacterial cystitis caused with transurethral administration of *E. coli* to outbred white adult rats. The developed remedies and the reference drug "Canephron[®]N" were administered orally in appropriate doses daily for 2 weeks. After animals' euthanasia their bladder tissues were taken to perform histological examinations. It was found that when the CCJ and granules "Zhuravlyn" administered orally they caused a reduction of the surface layer desquamation of the bladder wall transitional epithelium, decreasing of blood vessel edema and bringing the lumen of arterioles and venules to normal in rats with bacterial cystitis. It was proved that the obtained positive effect on the tissues and blood vessels of the bladder was not inferior to the effectiveness of the reference drug "Canephron[®]N".

It was confirmed with the preclinical studies that the phytosubstances of Cranberry fruits and granules "Zhuravlyn" belong to the low-toxic substances rated as 4th toxicity class according to the K Sidorov classification.

The presence of the CCJ antimicrobial effect and its ability to reduce the adhesive properties of microorganisms on polymer surfaces was confirmed.

The scientific innovation. For the first time, a method of complex processing and use of the drying method in the infrared dryer "Indygo" to obtain phytosubstances from Cranberries fruits was proposed. Rational technology of the Condensed Cranberry Juice was developed.

For the first time on the basis of the conducted organoleptic, physical and chemical, pharmacotechnological studies the optimum structure and rational technology of granules "Zhuravlyn" with the CCJ for the UTI prevention and treatment were developed.

For the first time the influence of drying methods on the BAS quantitative content (polyphenols, tannins, organic acids, PC), antimicrobial properties and MBP of the Cranberry pomace was studied.

The quality indicators of the obtained phytosubstances and granules "Zhuravlyn" were studied, the methods of BAS identification and quantitative determination were worked out. Based on the study of stability, the conditions and their shelf-storage were established.

On the experimental model of bacterial cystitis in rats the positive uninflamatory effect of the CCJ and the granules "Zhuravlyn" on the bladder tissue of the laboratory animals was proved, which was not inferior to the effect of the reference drug "Canephron®N".

According to the experimental results a Patent of Ukraine was obtained for the utility model "Remedy for use in urology" (registration № 116426 dated 25.05.2017). The research results were included to the educational process of higher education institutions of pharmaceutical (medical) profile of Ukraine.

Keywords: composition, technology, Cranberries fruits, phytosubstance, condensed juice, Cranberry pomace, granules, urinary tract infections.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЖУРАВЛИНИ БОЛОТНОЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ	29
1.1. Цистит: етіологія, класифікація, діагностика і лікування	29
1.1.1 Сучасні аспекти класифікації циститу	29
1.1.2 Етіологія і патогенез гострого циститу	31
1.1.3 Діагностика, профілактика і лікування інфекцій сечовидільної системи	33
1.2 Перспективи використання журавлини болотної при інфекціях сечовидільних шляхів	36
1.2.1 Ботанічна характеристика журавлини болотної	36
1.2.2 Хімічний склад журавлини болотної плодів	38
1.2.3 Застосування журавлини болотної плодів у медицині	42
1.3 Характеристика проантоціанідинів, перспективи їх використання в медицині	45
1.4 Перспективи використання різних методів висушування у разі створення фітопрепаратів на основі журавлини болотної плодів	52
Висновки до розділу 1	57
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	59
2.1 Вибір загальної методології досліджень	59
2.2 Об'єкти досліджень	61
2.2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини і активних фармацевтичних інгредієнтів	61
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин	62
2.3 Характеристика методів досліджень	64

2.3.1 Фармакотехнологічні дослідження	64
2.3.2 Фізико-хімічні методи дослідження	67
2.3.3 Мікробіологічні дослідження	71
2.3.4 Фармакологічні дослідження	75
2.3.5 Статистичний аналіз результатів дослідження	78
Висновки до розділу 2	78
РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ	80
3.1 Аналіз асортименту лікарських препаратів і дієтичних добавок, що призначені для профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи	80
3.2 Цінова політика лікарських препаратів, які призначені для профілактики і лікування інфекційних сечовидільної системи	85
Висновки до розділу 3	92
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ ФІТОСУБСТАНЦІЙ ІЗ ЖУРАВЛИНИ БОЛОТНОЇ ПЛОДІВ	95
4.1 Перспективи безвідходної переробки сировини при створенні фітосубстанцій і лікарського препарату із журавлини болотної плодів	95
4.2 Розробка технології згущеного соку журавлини болотної плодів	97
4.3 Вивчення впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики гранул	106
4.4 Експериментальні дослідження впливу методу висушування в процесі отримання жмиху журавлини болотної плодів	125
4.4.1 Вивчення вмісту біологічно активних речовин у жмисі журавлини болотної плодів залежно від методу висушування	125

4.4.2 Вивчення впливу методу висушування на мікробіологічну активність жмиху журавлини болотної плодів	126
4.4.3 Вивчення впливу методу висушування на мікробіологічну чистоту жмиху журавлини болотної плодів	129
4.5 Дослідження стабільності жмиху журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин»	131
Висновки до розділу 4	135
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ І ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФІТОСУБСТАНЦІЙ ЖУРАВЛИНИ БОЛОТНОЇ ПЛОДІВ І ГРАНУЛ «ЖУРАВЛИН»	139
5.1 Дослідження антимікробних властивостей	139
5.1.1 Вивчення антимікробних властивостей фітосубстанцій журавлини болотної плодів	139
5.1.2 Вивчення впливу згущеного соку журавлини болотної плодів на здатність мікроорганізмів до адгезії та утворення біоплівки	142
5.2 Вивчення впливу фітосубстанцій журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин» на перебіг бактеріального циститу у щурів	148
5.3 Дослідження гострої токсичності фітосубстанцій журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин»	158
Висновки до розділу 5	163
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	167
ДОДАТКИ	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВАТ – відкрите акціонерне товариство

ВМС – високомолекулярна сполука

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ДД – дієтичні добавки

ДР – допоміжна речовина

ДСТ – державний стандарт

ДФУ – Державна Фармакопея України

ДФУ 1.0 – Державна фармакопея України, 1-е видання

ДФУ 2.0 – Державна фармакопея України, 2-е видання у трьох томах

ДФУ 2.1 – Державна фармакопея України, 2-е видання, Доповнення 1

ДФУ 2.2 – Державна фармакопея України, 2-е видання, Доповнення 2

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗАС – загальний аналіз сечі

ЗВО – заклади вищої освіти

ЗСЖБП – згущений сік журавлини болотної плодів

ЄФ – Європейська Фармакопея

ІСС – інфекції сечовидільної системи

ІФНМУ – Івано-Франківський національний медичний університет

КУО – колонієутворювальна одиниця

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МКЯ – методи контролю якості

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МБЧ – мікробіологічна чистота

МЧ – мікробне число

ОТС-препарати – (англ. Over the Counter) безрецептурні препарати

ПАЦ – проантоціанідини

ТУ У – технічні умови України

ТФС – тимчасова фармакопейна стаття

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Інфекції сечовидільної системи (ІСС) є одними з найбільш поширених захворювань сечостатевої системи у жінок. Основними лікарськими препаратами (ЛП) для лікування ІСС згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги є антибіотики. Однак широке використання антибактеріальних ЛП зумовлює виникнення резистентності патогенної мікрофлори, алергічних реакцій і токсичного впливу на організм людини.

Поряд з антибіотиками та іншими синтетичними уроантисептиками, ефективними в лікуванні ІСС є фітопрепарати з ортосифону листя, берези бруньок і листя, кукурудзи стовпчиків, споришу трави тощо. Особливий інтерес для профілактики й терапії ІСС, зокрема і хронічного циститу, становить застосування журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos L.*) плодів. Численні клінічні дослідження демонструють статистично достовірну ефективність застосування соку із журавлини плодів у формах концентратів, коктейлів і капсул для профілактики рецидивів хронічного циститу у жінок. Європейська асоціація урологів для профілактики ІСС рекомендує вживання соку журавлини болотної плодів із вмістом проантоціанідинів (ПАЦ) у дозі 36 – 72 мг на день упродовж 2 – 3 місяців. Проте під час лікування ІСС свіжим соком журавлини виникає низка проблем, а саме: пацієнти часто відмовляються від його вживання у зв'язку з кислим смаком і неприємними відчуттями в кишково-шлунковому тракті; доступність цієї фітосубстанції коливається залежно від пори року; кількісний вміст біологічно активних речовин (БАР) залежить від фази вегетації та заготівлі лікарської рослинної сировини (ЛРС).

З огляду на вище зазначене, перспективним завданням сучасної фармацевтичної науки і практики є комплексна переробка журавлини болотної плодів для отримання доступних, стабільних і зручних у застосуванні при ІСС фітосубстанцій та лікарських форм (ЛФ), а саме згущеного соку, жмиху і гранул.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи

кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету («Дослідження організаційно-маркетингових, фармакоекономічних, технологічних, фармакологічних та якісних аспектів лікарських засобів природного та синтетичного походження», № 0113U004136) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 80 від 17.04.2013 р.). Тему дисертації затверджено Вченою радою ІФНМУ (протокол № 6 від 04.06.2013 р.).

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи полягає у розробці фітосубстанцій (згущений сік, жмих) і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування ІСС.

Для досягнення зазначеної мети необхідно було виконати такі завдання:

- проаналізувати і узагальнити дані літературних джерел про сучасні аспекти діагностики та лікування ІСС; охарактеризувати ЛРС журавлини болотної і перспективи застосування її при цих патологіях; систематизувати інформацію про БАР, що володіють антимікробним ефектом, зокрема ПАЦ; для здійснення комплексної переробки журавлини болотної плодів, узагальнити дані про різні методи висушування ЛРС;

- провести маркетинговий аналіз асортименту ЛП і дієтичних добавок (ДД) для терапевтичного і профілактичного застосування проти ІСС, що реалізуються на фармацевтичному ринку України;

- опрацювати технологію фітосубстанцій із журавлини болотної плодів (згущеного соку і жмиху) і визначити їх основні показники якості;

- на підставі органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень розробити оптимальний склад гранул зі згущеного соку журавлини болотної плодів (ЗСЖБП); опрацювати оптимальну технологію препарату, розробити проєкти технологічного регламенту і методів контролю якості (МКЯ) та провести апробацію досліджуваного засобу в умовах виробничих аптек і фармацевтичного підприємства;

- провести дослідження стабільності фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів, встановити термін та умови їх зберігання;

– здійснити мікробіологічні та фармакологічні випробування фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів.

Об'єкти дослідження: журавлини болотної плоди, фітосубстанції (свіжий сік, згущений сік, жмих) і гранули із журавлини болотної плодів.

Предмет дослідження: розробка раціонального складу, технології і встановлення показників якості фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів, що призначені для профілактики і лікування ІСС.

Методи дослідження. Для вирішення зазначених завдань у роботі були використані загальнонаукові (аналіз та узагальнення даних наукової літератури), органолептичні (зовнішній вигляд, запах, колір), фармакотехнологічні (вміст вологи, фракційний склад, текучість, об'ємна і насипна густина, здатність до ущільнення, коефіцієнт Гауснера, індекс Карра, розпадання, стираність та ін.), фізико-хімічні (рН, сухий залишок, УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія, титриметрія), мікробіологічні (антимікробна ефективність, мікробіологічна чистота), фармакологічні (специфічна фармакологічна дія і токсикологічні показники безпеки фітосубстанцій і гранул) і математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше запропоновано методику комплексної переробки ЛРС і використання інфрачервоного висушування для отримання фітосубстанцій із журавлини болотної плодів.

Опрацьовано раціональну технологію згущеного соку журавлини болотної плодів.

Уперше на основі проведених органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень розроблено оптимальний склад і раціональну технологію гранул зі ЗСЖБП під умовною назвою «Журавлин» для профілактики й лікування ІСС.

Вивчено вплив методів висушування на кількісний вміст БАР (поліфенолів, танінів, органічних кислот, ПАЦ), антимікробні властивості і мікробіологічну чистоту жмиху журавлини болотної плодів.

Досліджено показники якості отриманих фітосубстанцій і гранул «Журавлин», опрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення БАР. За результатами вивчення стабільності встановлено умови і терміни їх зберігання.

Підтверджено наявність у ЗСЖБП антимікробних властивостей і здатність зменшувати адгезію мікроорганізмів на полімерних поверхнях.

На моделі бактерійного циститу у щурів доведено протизапальні властивості ЗСЖБП і гранул «Журавлин» на тканини сечового міхура, які не поступалися за ефективністю препарату порівняння «Канефрон[®]Н».

Наукова новизна захищена патентом України на корисну модель № 116426 від 25.05.2017 р. «Засіб для застосування в урології».

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано методику комплексної переробки журавлини болотної плодів із використанням інфрачервоного висушування. Опрацьовано технологію ЗСЖБП і жмиху.

Уперше розроблено оптимальний склад і технологію гранул «Журавлин» зі ЗСЖБП для профілактики і лікування ІСС.

Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво гранул «Журавлин». Технологію фармацевтичної розробки апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна, м. Харків) (акт апробації від 25.02.2020 р.).

Розроблено і видано Укрмедпатентом МОЗ України інформаційний лист № 103-2017 «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки», що впроваджений у практичну діяльність ТОВ аптека «Центорія» (акт впровадження від 05.02.2018 р.), навчально-виробничої аптеки ІФНМУ №1 (акт впровадження від 10.02.2018 р.), ТОВ «Іва-Фарм» (акт впровадження від 21.01.2020 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень роботи впроваджено в науково-педагогічний процес низки закладів вищої освіти (ЗВО) України, а саме: кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 04.02.20 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського

національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 05.02.20 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 03.02.20 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 05.02.20 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 27.02.20 р.), кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 20.02.20 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 02.03.20 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертант узагальнила літературні дані щодо етіології, патогенезу, профілактики і лікування циститу; перспективи використання журавлини болотної плодів при ІСС; вибору оптимального методу висушування у процесі створення фітосубстанцій на основі ЛРС журавлини. Особисто здійснено аналіз наявних на фармацевтичному ринку України ЛП і ДД, що використовують при ІСС. Розроблено технологію згущеного соку і жмиху із журавлини болотної плодів і встановлено основні показники якості фітосубстанцій. Обґрунтовано раціональний склад і технологію гранул «Журавлин», розроблено проєкти технологічного регламенту і МКЯ. Опрацьовано та узагальнено результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень.

Наукові праці опубліковано у співавторстві з Федоровською (Гавкалюк) М. І., Куциком Р. В., Антимис О. В., Ковальською Н. П., Барною О. М., Марчишин С. М., Будняк Л. І., Слободянюк Л. В., Остапів О. П. Особистий внесок вказано у тексті дисертації та в авторефераті у списку публікацій.

Усі наукові узагальнення, положення наукової новизни, результати, висновки, викладені у дисертації, автор виконала особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні фрагменти дисертаційної роботи представлено на науково-практичних конференціях, а саме: 81-й науково-

практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених» (Івано-Франківськ, 2012); III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012); III, IV науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012, 2014); 82-й, 85-й, 87-й науково-практичних конференціях студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2013, 2016, 2018); 5-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів» (Тернопіль, 2013); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014); науково-практичній регіональній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні» (Івано-Франківськ, 2016); VII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Івано-Франківськ, 2018), науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 258 сторінках друкованого тексту; складається з анотації, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і 10 додатків. Обсяг основного тексту становить 126 сторінок. Роботу ілюстровано 39 таблицями, 41 рисунком, 8 формулами. Список використаних джерел містить 182 найменування літератури, з них – 113 кирилицею і 69 – латиною.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЖУРАВЛИНИ БОЛОТНОЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

1.1 Цистит : етіологія, класифікація, діагностика і лікування

1.1.1 Сучасні аспекти класифікації циститу

Інфекції сечовидільної системи є одними з найбільш поширених інфекційних захворювань у світі, які не лише знижують рівень життя пацієнта, але й потребують значних фінансових витрат. Щорічно тільки у США реєструється близько 7 млн звернень у медичні установи зі скаргами на ІСС, де саме на них припадає близько 15 % усіх призначень антибіотиків [79]. Країнам Європи притаманна аналогічна статистика. В Україні щорічно реєструють 125 тис випадків гострого циститу серед жінок [53, 94, 111]. Для ІСС характерний високий рівень рецидивів, що спостерігаються у 30 – 40 % пацієнток. При цьому у 20 – 30 % рецидив стається протягом 4 місяців після перенесеного захворювання. Майже половина жінок хоча б раз у житті перенесла ІСС, причому одна з трьох – у віці до 24 років. Серед чоловічого населення цистит зустрічається в 50 разів рідше і частіше виникає у похилому віці [1, 94]. У дітей ІСС зустрічаються в будь-якому періоді, у дівчаток у 3 рази частіше ніж у хлопчиків, головним чином від 4 до 12 років [30, 41, 58]. Тривалий перебіг цих захворювань зумовлює порушення уродинаміки і функціональної активності нирок, що з часом може трактуватися як хронічний процес [65].

Класифікувати ІСС прийнято залежно від клінічних симптомів, лабораторних даних і результатів мікробіологічних досліджень на неускладнені, ускладнені та сепсис. Американським товариством з інфекційних хворіб (IDSA) і Європейським товариством з клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID) запропоновано класифікацію із урахуванням різних чинників, а саме : анатомічного рівня ушкодження, ступеня тяжкості інфекції, супутніх факторів ризику і мікробіологічних чинників. Для прикладу, формулювання діагнозу

гострого циститу може мати таке позначення як CY – 1O : *E. coli* (a).
Класифікацію циститу наведено у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Класифікація інфекцій сечовидільної системи

Класифікаційна ознака	Нозологія
Анатомічний рівень локалізації інфекції	UR: уретрит CY: цистит PN: пієлонефрит US: уросепсис MA: чоловічі статеві залози
Важкість перебігу	1 – легка (цистит) 2 – середня (пієлонефрит) 3 – важка (пієлонефрит) 4 – уросепсис із синдромом системної запальної відповіді 5 – уросепсис з органною дисфункцією 6 – уросепсис з органною недостатністю
Фактори ризику	O – відсутні чинники ризику R – чинники ризику рецидивуючої ICC, але без можливості розвитку тяжких наслідків E – чинники ризику поза сечостатевою системою з можливістю розвитку тяжких наслідків N – нефропатія з можливістю розвитку важких наслідків U – урологічні чинники ризику з можливістю розвитку тяжких наслідків, що можуть бути усунені при лікуванні C – постійний уретральний катетер та чинники ризику з можливістю розвитку більш тяжких наслідків, що не піддаються усуненню
Етіологічний фактор	Вид збудника Чутливість до антибіотиків: (a) – широкий спектр чутливості (б) – обмежений спектр чутливості (в) – полірезистентний мікроорганізм

Згідно анатомічної класифікації розрізняють інфекції нижніх, верхніх сечовидільних шляхів та уросепсис. Залежно від місця локалізації інфекції захворювання поділяють на цистит, уретрит (при зараженні нижніх сечовидільних шляхів) і пієлонефрит (при ураженні верхніх сечовидільних шляхів) [29, 30, 43].

Первинний і вторинний цистит розрізняють згідно особливостей патогенезу. За перебігом цистит буває гострим і хронічним (триває більше трьох місяців). Якщо впродовж 6 місяців спостерігають понад два епізоди загострення

або три чи більше епізодів протягом року, захворювання вважають рецидивуючим.

За етіологією цистит поділяють на:

- інфекційний (специфічний і неспецифічний);
- хімічний;
- термічний;
- токсичний;
- неврогенний;
- радіаційний;
- післяопераційний;
- паразитарний;
- вірусний;
- викликаний вживанням лікарських препаратів.

Залежно від розповсюдження запального процесу цистит буває дифузним і вогнищевим.

Характер і величина морфологічних змін дозволяють розділити це захворювання на гостре (катаральне, геморагічне, грануляційне, фібринозне, виразкове, гангренозне, флегмонозне) та хронічне (катаральне, виразкове, полікістозне, кістозне, некротичне).

Відмічено, що частіше зустрічаються неускладнені ІСС. Ускладнені випадки ІСС виникають через наявність обструктивних уropатій, таких як сечокам'яна хвороба, полікістоз нирок, аномалії розташування і розвитку нирок тощо, та за наявності тяжких супутніх захворювань. Вони можуть зумовлювати розвиток гнійно-септичних ускладнень і уросепсис із порушенням функції життєво важливих органів, що потребує проведення адекватної терапії в умовах спеціалізованого стаціонару [51, 79].

1.1.2 Етіологія і патогенез гострого циститу

Виникнення ІСС обумовлене наявністю патогенних мікроорганізмів і дистрофічних конгестивних процесів у стінці сечового міхура. Гострий цистит –

це інфекційне захворювання, збудниками якого найчастіше є грамнегативні ентеробактерії, а саме: *Escherichia coli* (70 – 95 %), *Staphylococcus saprophyticus* (5 – 10 %), *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* [105]. У різних країнах та в різний час вірулентність цих патогенів може змінюватися. У дітей в 43 – 80 % випадків цистит настає внаслідок ураження *Escherichia coli*, у 16,4 % хворих діагностують *Enterobacter*, *Proteus spp.* – у 9,4 %, *Pseudomonas aeruginosa* – у 7,2 %. Стрептококи груп В і D можуть виступати збудниками захворювання в 1 – 2 %. Мікобактерії туберкульозу і бліда спірохета також можуть викликати цистити [94].

Є декілька шляхів якими збудники ІСС здатні потрапляти у сечовий міхур:

- висхідний – з сечового каналу і генітальної зони;
- низхідний – з нирок і верхніх сечових шляхів;
- лімфогенний – з сусідніх тазових органів;
- гематогенний – при наявності септичних процесів;
- контактний – при потраплянні мікроорганізмів через стінку сечового міхура з навколишніх осередків запалення [45].

У нормі сечові шляхи стерильні, однак особливості сечовидільної системи у жінок (широка і коротка уретра, близькість її до піхви та анусу) сприяють більш частому їх інфікуванню. Також до чинників ризику належать:

- ранній початок статевого життя;
- більше 3-ох статевих контактів на тиждень протягом останнього місяця;
- новий сексуальний партнер;
- супутні гінекологічні захворювання, що змінюють нормальну мікрофлору піхви;
- застосування сперміцидів [61].

Слід зазначити, що інвазія бактерій не є основною умовою розвитку запального процесу, оскільки сечовий міхур завдяки ряду антибактеріальних механізмів володіє значною резистентністю. До них належать здатність уроепітелію до постійного злущування, можливість «вимивати» патогени при нормальній гідродинаміці сечі та бактерицидні властивості слизу

парауретральних залоз [2, 6, 28, 32, 42]. Також, низьке значення рН, висока концентрація сечовини й органічних кислот, висока осмолярність надають сечі здорової людини бактеріостатичну дію.

Однак важливим фактором розвитку гострого циститу є здатність бактерій до адгезії у сечових шляхах. Цей процес здатен реалізовуватися двома шляхами: співжиттям із клітинами хазяїна, де з'єднані з глікокаліксом за допомогою дисахаридів; пошкодженням глікокалікса і контактом із біологічною мембраною господаря [1].

1.1.3 Діагностика, профілактика і лікування інфекцій сечовидільної системи

У жінок без ускладнених факторів діагноз ІСС може бути поставлений із загального клінічного обстеження, даних анамнезу, скарг хворої, даних загального аналізу крові (ЗАК) і загального аналізу сечі (ЗАС), а також на основі наявності дизурії, частого сечовипускання та ознак запалення у ЗАС за відсутності підвищення температури тіла. Виконання бактеріального посіву сечі при першому зверненні хворої не рекомендується. Бакпосів сечі призначається у різних випадках, а саме: за підозри на гострий пієлонефрит, за наявності атипових симптомів захворювання, за відсутності ефекту від призначеної антибактеріальної терапії, за розвитку рецидиву. Застосовування тест-смужок також можливе для встановлення бактеріурії та піурії, які є альтернативою мікроскопії сечі. Культуральне дослідження сечі рекомендується за наявності атипових симптомів захворювання чи відсутності ефекту від призначеної антибактеріальної терапії або за умов розвитку рецидиву. Жінки з ІСС зазвичай не потребують спеціалізованого обстеження і стаціонарного лікування. Лікування призначається в амбулаторних умовах лікарями загальної практики сімейної медицини, урологами, нефрологами [1, 51, 52].

Основними клінічними симптомами циститу є болюче і часте сечовипускання, а також невідкладні позиви до нього з можливим відчуттям

неповного випорожнення сечового міхура. Для підтвердження діагнозу ІСС проводять загальне клінічне обстеження, ЗАС, ЗАК [43, 44].

Альтернативою мікроскопії сечового осаду є аналіз сечі тест-смужками.

Лікування ІСС здійснюється амбулаторно за допомогою короткотривалого курсу антибіотикотерапії [41, 77, 103]. Вибір препарату, його доза і тривалість терапії визначається лікарем [1, 89].

Відповідно до вартості і наявності на ринку препаратами першої лінії є: фосфоміцину трометалол 3 г одноразово, нітрофурантоїн у макрокристалах 100 мг протягом 5 днів. Як альтернативні пероральні препарати для емпіричної терапії використовують: ципрофлоксацин і левофлоксацин. Більш тривалу антибактеріальну терапію (мінімум 7 днів) проводять у разі відсутності ефекту від лікування протягом 3 – 5 днів або виникненні рецидиву. За відсутності ефекту від проведеної терапії, призначають повторний курс лікування з використанням іншого антибактеріального засобу протягом 7 днів [1, 25, 41, 86, 89].

У пацієнтів, які перенесли ІСС, за відсутності симптомів не рекомендовано проводити рутинне виконання ЗАС і культуральне дослідження сечі після завершення курсу антибактеріальної терапії. Жінкам, у яких до закінчення курсу лікування симптоми не зникають або виникає рецидив ІСС упродовж 2 тижнів після закінчення антибактеріальної терапії, рекомендовано повторний візит до лікаря. Таким пацієнтам рекомендовано призначити бактеріологічне дослідження сечі, консультацію уролога чи гінеколога з метою виключення ускладнюючих факторів та інфекції, що передаються статевим шляхом, провести культуральне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків [89].

Профілактичними заходами при частих рецидивах ІСС є споживання достатньої кількості рідини, своєчасне спорожнення сечового міхура, обов'язкове звільнення сечового міхура після статевого акту, дотримання правил гігієни зовнішніх статевих органів, уникнення переохолодження [89].

Антимікробна профілактика препаратами з групи антибіотиків для запобігання рецидивам ІСС може бути рекомендована після неефективності рекомендації з поведінкової модифікації життя [80]. Перед тим, як вона буде

ініційованою, слід підтвердити видужання від ІСС за результатами негативного культурального аналізу сечі через 1–2 тижні після лікування [1, 89, 116]. Антибіотики вибирають у залежності від результатів виділення збудника ІСС і його чутливості до препарату та наявності алергічних реакцій у пацієнта [94]. До препаратів вибору належать триметоприм, нітрофурантоїн, цефаклор, цефалексин, норфлуксацин, цефаклор, ципрофлоксацин, фосфоміцину трометамол у різних дозах. Антибіотики повинні створювати високу концентрацію в сечі і водночас проявляти мінімум побічних дій на мікрофлору кишечника [63]. Однак, відмічається зростаюча резистентність до збудників ІСС, що формується під час лікування і профілактики урологічних захворювань. Як показує практика, існує пряма кореляція між використанням антибіотиків і розвитком резистентності. Це вказує на необхідність призупинення її розвитку за рахунок раціонального використання антибіотиків [29]. Друга причина резистентності пов'язана з тим, що велика кількість патогенів здатна утворювати біоплівки. При наявності останніх концентрація антибіотика, необхідна для ефективного лікування, підвищується в сотні разів. При цьому в середину біоплівки проникає дуже мала кількість молекул препарату [63]. При профілактиці ІСС за допомогою пробіотиків слід використовувати лише конкретно перевірені під час досліджень штами лактобактерій. Штами *Lactobacillus acidophilus* і *Lactobacillus crispatus* CTV05 не підходять для профілактики. З метою профілактики рецидивів ІСС доцільно використовувати 1 – 2 рази на тиждень інтравагінальні пробіотики, що містять *L. rhamnosus* GR-1 і *L. reuteri* RC-14. [29, 70, 94].

До природних БАР, що виявляють протимікробну дію і можуть бути використані при ІСС, належать ефірні олії, бальзами, смоли, фітонциди, таніни, органічні кислоти, флавоноїди [69, 174, 175]. При ІСС широко призначають фітопрепарати, отримані з ортосифону листя, берези листя та бруньок, кукурудзяних стовпчиків, споришу трави, суниці ягід і листя, волошки суцвіть, журавлини плодів, хмелю шишок тощо [123]. Особливий інтерес для профілактики і лікування хворих на хронічний цистит викликає застосування

журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos* L) плодів. Зазначена ЛРС здавна використовується в урологічній практиці завдяки вмісту в ній ПАЦ, флавоноїдів, органічних кислот (бензойна, лимонна, хінна, урсолова), пектинових речовин, вітамінів, мікроелементів тощо [51, 52, 100, 112, 131, 133, 135, 141, 143, 144, 146, 158, 167, 169].

Численні клінічні дослідження (в тому числі рандомізовані, подвійно сліпі, плацебо-контрольовані) демонструють статистично достовірну ефективність застосування соку журавлини у формах концентратів, коктейлів і капсул для профілактики рецидивів ІСС у жінок [130, 131, 141, 143, 144, 165, 167, 169].

На сьогоднішній день американськими вченими доведена властивість БАР, що містяться в журавлини болотної плодах, активно пригнічувати адгезивні властивості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів на епітеліальних клітинах сечовивідних шляхів [99, 117].

Отже, цистит – це широко розповсюджене захворювання сечовидільної системи, що здатне знижувати якість життя і характеризується великою частотою рецидивів. Препаратами вибору при лікуванні циститу є антибіотики. Проте для проведення комплексної терапії хворих на ІСС ефективним є застосування фітопрепаратів, у тому числі ЛП і ДД із журавлини болотної плодів.

1.2 Перспективи використання журавлини болотної при інфекціях сечовидільних шляхів

1.2.1 Ботанічна характеристика журавлини болотної

Журавлина болотна (*Vaccinium oxycoccos* L., *Oxycoccus palustris* Pers, *Oxycoccus quadripetalus* Gilib.) – вічнозелений сланкий кущ роду *Vaccinium*, родини вересові (Ericaceae). Пагони тонкі, темно-бурі з висхідними квітконосними гілочками 15 – 30 см заввишки, стелячись вкорінюються по всій довжині та можуть досягнути 75 – 80 см у довжину. Молоді гілочки опушені.

Листки (5 – 16 мм завдовжки, 2 – 6 мм завширшки) чергові, яйцеподібні або довгасті, гоструваті, шкірясті, сидять на дуже коротких (до 1 мм) черешках, пластинка зверху блискуча, темно-зелена з загорнутими вниз цілісними краями,

зісподу світло-зелена, майже біла від воскового нальоту. З нижньої частини листка чітко видно густу сітку виступаючих жилок, із верхньої частини жилки втиснені.

Квітки по одній – чотири, пониклі, розміщені на кінцях торішніх пагонів. Квітконіжки довгі, опушені з двома загостреними приквітками. Чашечка з чотирма округлими, війчастими по краю чашолистками, спочатку зелена, пізніше червона. Віночок (5 – 7 мм завдовжки, 1,5 – 2 мм завширшки) колесоподібний, з рожево-червоними загнутими зовні довгасто-ланцетними частками. Тичинок вісім, із короткими розширеними густоволосистими нитками, маточка одна, зав'язь нижня. Плід – соковита ягода (8 – 18 мм у діаметрі) спочатку білого, а після дозрівання темно-червоного кольору, за формою варіюють від кулястих до грушоподібних, багатонасінні, зимуючі. Насіння (1–2 мм завдовжки) яйцеподібно-видовжене, на верхівці серпоподібне з крупносітчастою шкіркою [158]. Цвітіння журавлини починається в травні і триває увесь червень, дозрівання плодів проходить у кінці вересня.

Журавлина болотна дикозростаючий релікт льодовикового періоду з широким ареалом розповсюдження. Місцями зростання є заболочені соснові і мішані ліси, оліготрофні і мезотрофні болота. Рослина надає перевагу відкритим, вологим, холодним добре освітленим місцевостям.

Поширена в західному правобережному Поліссі, північно-східній частині лівобережного Лісостепу, Карпатах і Прикарпатті. Заготівля можлива у Волинській, Рівненській, Житомирській, Чернігівській областях і в Карпатах.

Зустрічається в північній і центральній Європі, північній Азії та Північній Америці. Рясні зарості зустрічаються на півночі Російської Федерації, Західному і Східному Сибіру, Камчатці, Сахаліні, Курилах, Приамур'ї.

На цих територіях також можна зустріти журавлину дрібноплоду (*Oxycoccus microcarpus Turcz. ex Rupr.*) і журавлину великоплідну (*Oxycoccus macrocarpus Turcz. ex Rupr.*). Журавлина дрібноплідна росте на мохових болотах, у мокрих соснових і сосново-березових лісах, здебільшого на Поліссі; занесена до Червоної книги України. Для журавлини великоплідної створено насадження

на вироблених торфовищах біля сіл Вербівка Рівненської області та Секунь Волинської області.

Заготівлю плодів журавлини проводять двічі на рік. Головний збір проводять восени після повного дозрівання ягід (вересень місяць) і продовжують до перших снігів. Плоди, що залишилися, називають «підсніжні». Їх збирають весною, оскільки вони добре зимують і повністю зберігають свої властивості.

1.2.2 Хімічний склад журавлини болотної плодів

Журавлини болотної плоди є цінною сировиною для фармацевтичної галузі. ЛРС приблизно на 88 % складається із води і багатокомпонентної суміші БАР. У своєму складі журавлини болотної плоди містять велику кількість кислот (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Кислотний склад журавлини болотної плодів (г або мг/100 г свіжої ЛРС)

Назви кислоти	Кількісний вміст у ЛРС
1	2
Лимонна	1,8 – 2,6 г
Урсолова	100 – 150 мг
Олеанолова	29 – 40 мг
Бензойна	11 – 63 мг
Яблучна	2,09 мг
Сирингова	0,99 мг
Протокатехова	2,35 мг
Ванілінова	3,1 мг
Корична	0,49 мг
Ферулова	0,6 мг
Кофейна	2,3 мг
Синапова	0,52 мг
п-кумарова	1,4 мг
о-гідроксикорична	сліди
Хлорогенова	7,2 мг
Молочна	0,44 – 0,98 мг
2-метилмасляна	0,99 – 4,59 мг
Ізовалеріанова	0,16 мг
Левулінова	0,19 – 0,37 мг
α-кетоглутарова	0,13 – 0,76 мг
4-кетопімелінова	0,37 – 0,53 мг
Янтарна	0,34 – 0,98 мг
Капронова	0,4 – 7,4 мг
Пеларгонова	5,6 – 12,8 мг

1	2
Капринова	1,2 – 1,9 мг
Ундеканова	1,1 – 2,0 мг
Лауринова	0,9 – 2,1 мг
Тридеканова	1,8 – 5,9 мг
Миристинова	1,6 – 11,1 мг
Пентадеканова	0,8 – 2,0 мг
Пальмітинова	3,4 – 34,6 мг
Маргарінова	1,0 – 4,2 мг
Стеаринова	1,3 – 28,0 мг
Арахінова	0,2 – 2,1 мг
Пальмітолеїнова	0,5 – 1,9 мг
Олеїнова	12,2 – 34,2 мг
Лінолева	9,5 – 20,8 мг
Ліноленова	4,6 – 6,9 мг
Саліцилова	0,5 – 1,4 мг
α -резорцилова	1,2 мг
п-третбутилбензойна	1,1 – 8,4 мг
Гомоанісова	0,1 – 0,5 мг
Гомованілінова	0,1 – 1,5 мг
Гомосирингінова	0,7 – 0,9 мг
Фенілглюксілова	сліди
п-метоксиманделінова	сліди

Наявність великої кількості органічних кислот забезпечує прояв різних фармакологічних властивостей журавлини болотної плодів, а також характерний смак дозрілої ЛРС [45]. Особливу роль в останньому відіграє бензойна кислота, яка надає плодам специфічного гіркого смаку. Найбільш яскраво смак виражений у ЛРС, яку збирають весною з під снігу, де вміст бензойної кислоти втричі більший у порівнянні із вмістом у плодах, зібраних восени. Встановлено, що значний вплив на кількісний уміст бензойної кислоти мають умови зростання, особливості погоди у вегетаційний період і низка інших чинників [158]. Встановлено, що в журавлини болотної плодах міститься глікозид вакцинін, який є похідним бензойної кислоти і при розкладанні утворює α -глюкозу. Особливістю цього глікозиду є те, що на відміну від бензойної кислоти у вільному стані, він не проявляє антисептичних властивостей. Ще одним глікозидом, що здатен проявляти бактерицидні властивості при розкладанні і міститься в досліджуваній ЛРС, є арбутин. Найбільший його вміст спостерігається в зелених

плодах і зменшується приблизно в 3 – 4 рази при їхньому дозріванні. Згідно літературних даних від періоду заготівлі ЛРС залежить і кількісний уміст лимонної та яблучної кислот. Найбільша їх кількість спостерігається при ранніх зборах, найменша кількість цих кислот виявлена у «підсніжних» плодах, зібраних весною. У цій ЛРС також виявлено незначний уміст щавлевої, винної, саліцилової, оцтової, піровиноградної, гліоксилової, α -кетоглутарової кислот.

Кутикула плодів журавлини головним чином складається з розчинного і нерозчинного кутину (27 %), що в основному містить C_{16} - C_{18} -кислоти з функціональними епоксид-гідроксигрупами, а також розчинний кутикулярний віск. Головними ідентифікованими кислотами є 9,10-епоксид-18-гідроксиоктадека-12-етанова, 9,10-епоксид-18-гідроксиоктадеканова, 16-гідроксигексадеканова, 18-гідроксиоктадека-9-енова, 10,16-дигідроксигексадеканова, 9,16-дигідроксигексаденова, 8,16-дигідроксигексаденова, 9,10,18-тригідроксиоктадека-12-енова, 9,10,18-тригідроксиоктадеканова. Загальний склад епоксид- і гідроксикислот становить близько 97 %. Решту відсотків складають ароматичні компоненти, гліцерин, дикарбонові кислоти, аліфатичні кислоти та спирти [46]. У журавлини болотної насінні завдяки хромато-мас-спектрометрії ідентифіковано деякі органічні сполуки, а саме: олеїнова, стеаринова, міристинова, пальмітинова, лінолева, ліноленова, бегенова кислоти, а також токоферол, кампестерин і β -ситостерин [36].

Головними представниками тритерпеноїдів, що містяться в журавлини плодах є урсолова й олеїнова кислоти, які згідно літературних даних здатні проявляти протипухлинну та інші типи біологічної активності; найбільша їх кількість зосереджена в оболонці ЛРС [35, 38].

Фенольні і поліфенольні сполуки в плодах представлені антоціанами, лейкоантоціанами, катехінами, флавонолами і фенолокислотами. Останні представлені в основному в зв'язаному стані у вигляді ефірів і глікозидів. Методом ВЕРХ встановлено, що у вигляді агліконів у журавлини плодах містяться галова, сирінгова, p -гідроксибензойна, протокатехінова, ванілінова,

транс-корична, ферулова, кофейна, синапова та п-кумарова кислоти. Як показують дослідження, велика кількість БАР залишається у жмисі після відтискання соку з ЛРС, що робить його цінним джерелом фенольних сполук [38]. Максимальний уміст поліфенолів спостерігається у серпні, а далі різко знижується. Однак, концентрація антоціанів у недозрілих плодах становить 91 мг%, у плодах середньої спілості – 150 мг%, а спілих плодах – 163 мг% [120]. За даними японських вчених, уміст кверцетину у зрілих плодах становить 14 мг%, а кемпферолу – 0,64 мг% [148]. Основними чинниками, що впливають на концентрацію фенольних і поліфенольних сполук у журавлини болотної плодах, є світло, температура і кількість поживних речовин у ґрунті [129].

Дубильні речовини, що містяться в досліджуваній ЛРС в основному представлені таніном і галовою кислотою. Найбільший їх уміст спостерігається у недозрілих плодах і знижується в період дозрівання; найменший – спостерігається у сировині, зібраній весною під снігом [45 – 47].

Забарвлення плодів зумовлене такими речовинами як хлорофіл, каротиноїди і антоціани. У дозрілих плодах колір визначається вмістом каротиноїдів і антоціанів, у бурих містяться всі три типи пігментів, у зелених – каротин і хлорофіл. Серед антоціанів найчастіше зустрічаються ціанідин-3-галактозид, ціанідин-3-глюкозид, ціанідин-3-арабінозид, пеонідин-3-галактозид, пеонідин-3-арабінозид, пеонідин-3-глюкозид [48, 145]. У великій кількості ці сполуки містяться у шкірці плодів; їх кількісний уміст збільшується у процесі дозрівання [27].

Досліджувана ЛРС також багата вітамінами [72]. У ній містяться аскорбінова кислота (вітамін С) 10,0 – 76,8 мг%, тіамін (В₁) 0,236 – 0,64 мг%, рибофлавін (В₂) до 0,31 мг%, піридоксин (В₆), фолієва кислота (В₉), нікотинова кислота (РР) 0,01 мг%, каротин (провітамін А) 0,236 – 0,64 мг%, філохінон (вітамін К₁) 0,8 – 1,0 мг%. [92]. Склад і кількість мікроелементів, що містяться у журавлини болотної плодах, наведено в табл. 1.3.

Склад мінеральних елементів у журавлини болотної плодах

Хімічні елементи	Кількість у мг/кг
Калій	685
Натрій	110 – 190
Кальцій	142 – 800
Магній	21,9 – 80
Фосфор	148,7 – 314
Залізо	11,35 – 110
Марганець	9,14 – 35
Мідь	0,91 – 26
Цинк	0,029 – 60
Свинець	0,031 – 0,054
Нікель	0,029
Хром	0,039
Срібло	0,001
Барій	0,0014 – 0,091
Молібден	0,095
Олово	0,096
Стронцій	0,00083 – 0,65
Титан	0,033
Вольфрам	0,012
Йод	0,159
Кремній	0,024 – 40
Алюміній	0,911 – 30

Наведені елементи в різних кількостях містяться як в оболонці плодів, так і в їх м'якоті та насінні. Наприклад, 75 % усього азоту сконцентровано у насінні, в той час як 95 % заліза міститься в м'якоті [37].

1.2.3 Застосування журавлини болотної плодів у медицині

БАР журавлини болотної плодів володіють кількома видами фармакологічної активності, а саме: антимікробною, гіпотензивною, гіпохолестеринемічною, протипухлинною, імуностимулювальною та ін.

Свіжа ЛРС рекомендується при захворюваннях нирок і сечовидільних шляхів, для очищення гнійних ран, виразках, опіках. Журавлини плоди використовуються як бактерицидний і сечогінний засіб, стимулюють роботу підшлункової залози, БАР регулюють процеси згортання крові і застосовуються при серцево-судинних захворюваннях. ЛРС чинить тонізувальний ефект,

підвищує розумову і фізичну активність організму. Під час лікувального голодування плоди можна застосовувати як вітамінну ДД. Препарати для зовнішнього застосування, до складу яких входить журавлина, здатні гальмувати запальні процеси на шкірних покриттях.

Журавлину рекомендують застосовувати як ДД для лікувально-профілактичного харчування у різних випадках, а саме : захворювання серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, різних формах бактеріальних і вірусних інфекцій, хворобах шкіри, гіповітамінозі, застудах, набряках, інтоксикації, для зміцнення стінок судин і профілактики тромбоутворення, для підвищення розумової і фізичної працездатності, для профілактики урологічних захворювань (сечокам'яна хвороба, пієлонефрити, пієлоциститу, абсцеси нирок) [8, 49, 85, 101].

ЛРС журавлини виявляє бактерицидну дію, яка посилюється в поєднанні з антибіотиками при лікуванні гінекологічних запальних захворювань, туберкульозі легень, атеросклерозі [160]. Плоди також застосовують при гастриті зі зниженою кислотністю, оскільки вони сприяють активному виділенню шлункового і панкреатичного соку, покращують процеси травлення. Володіючи потогінним ефектом, журавлина допомагає в лікуванні ревматизму і малярії [85].

Використання журавлини болотної широко розповсюджене в народній медицині (табл. 1.4) [112].

Велика увага препаратам на основі журавлини приділяється при лікуванні захворювань органів сечовидільної системи [10, 100, 102, 108]. На сьогоднішній день американськими вченими доведена здатність ПАЦ, що містяться в журавлини болотної плодах, активно пригнічувати адгезивні властивості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів на епітеліальних клітинах сечовидільних шляхів [122, 150]. У досліджах *in vitro* доведено, що журавлина за рахунок ПАЦ здатна інгібувати адгезію багатьох мікроорганізмів (*E. coli*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. typhimurium*, *E. faecalis*) на різноманітних поверхнях, у тому числі і синтетичних [102, 125, 147, 154, 159, 161].

Таблиця 1.4

Прописи рецептів із журавлиною болотною, що застосовуються у народній медицині

№ з/п	Прописи	Застосування
1.	Взяти 2 склянки журавлини ягід, 0,5 склянки цукру, 1 склянку води. У товчену журавлину додати цукор і воду, довести до кипіння, процідити, розбавити водою за смаком. Пити замість чаю.	При гіпертонії
2.	Змішати в рівних кількостях соки журавлини, червоного буряка, мед і горілку. Суміш настоювати в темному прохолодному місці 3 дні, періодично струшуючи вміст. Вживати по 1 ст. ложці 3 – 4 рази на день за годину до їжі при ангіні. Зберігати суміш в темному прохолодному місці.	При ангіні
3.	Змішати 200 г соку журавлини з 3 ст. ложками меду. Такою сумішшю полоскати горло при ангіні 2 – 3 рази на день. Після кожного полоскання випивати по 1 – 2 ст. ложки суміші, потримавши її в роті.	При ангіні
4.	Взяти по 1 склянці соку журавлини, алое деревовидного, лимона звичайного, цибулі ріпчастої, редьки чорної, буряка червоною, по 1 склянці меду бджолиного, цукрового піску, 96 % спирту-ректифікату. Все ретельно змішати і зберігати в холодильнику. Вживати по 2 ст. ложки 3 рази на день за півгодини до їжі при бронхіальній астмі. Бальзам сприяє поліпшенню функціонального стану системи дихання і попереджає загострення захворювання.	При бронхіальній астмі
5.	4 ст. ложки журавлини плодів перетерти з 2 ст. ложками цукру і залити 3 склянками окропу. Вживати через 1 годину після їжі. Курс лікування – 10 днів.	При артриті і ревматизмі як знеболювальний засіб
6.	Змішати в рівних частинах журавлини листя і плоди. 2 ст. ложки суміші залити 2 склянками гарячої води, кип'ятити на слабкому вогні 10 хв, остудити, процідити. Пити по півсклянки 4 рази на день.	При проносі
7.	2 ст. ложки стиглих журавлини плодів розтерти і віджати через марлю. Отриманий сік змішати в рівних кількостях ланоліном і вазеліном (по 50 г). Зберігати в холодильнику.	При шкірних захворюваннях
8.	50 мл свіжого соку журавлини змішати з 200 г вазеліну і добре розтерти. Мазь наносити 1-2 рази на день тонким шаром протягом 5-10 днів.	При пітливості, шкірному свербінні, обмеженому гнійному процесі

Цей процес відбувається завдяки прямій протимікробній активності, а саме : компоненти журавлиного соку здатні проявляти бактеріостатичну дію проти різних видів мікроорганізмів (*E. coli*, *S. aureus*, *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*). Такий ефект спостерігається при використанні

концентрованого соку чи сухого екстракту, отриманого з нього [119, 132]. Другий вид дії – це інгібування адгезії мікроорганізмів до поверхні епітелію слизових оболонок. У соку з плодів журавлини болотної містяться інгібітори І та Р-фібріл бактерій. Найбільш чутливими до цього ефекту є грамнегативні бактерії *E. coli*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* [100, 152, 166, 167].

Існує уявлення про зміну рН сечі, викликану препаратами журавлини. Однак, на сьогоднішній день, воно є повністю спростоване, оскільки, численними дослідженнями доведено, що ні плоди журавлини, ні препарати на їх основі істотного впливу на рН сечі не мають [85].

Результати проведених за останні роки досліджень і Кохранівського систематичного огляду дозволили Європейській асоціації урологів рекомендувати використання препаратів журавлини болотної з вмістом ПАЦ 36-72 мг на добу для профілактики і лікування ІСС [85, 89].

Отже, завдяки високому вмісту БАР, зокрема ПАЦ, журавлини болотної плоди є перспективною ЛРС для терапевтичного використання при ІСС. Детальне вивчення ПАЦ, їх видів і механізмів дії створює перспективу для розробки нових ЛЗ для лікування різних інфекційних захворювань, у тому числі ІСС.

1.3 Характеристика проантоціанідинів, перспективи їх використання в медицині

У 1937 році лауреатом Нобелівської премії Альбертом Сент-Дьйорді було виділено субстанцію з лимону і червоного перцю, що володіла капіляррозміцнювальними та антицинготними властивостями. Згодом сполуки, що мали аналогічні властивості і містилися у багатьох інших рослинах, отримали назву флавоноїди. Вони є однією з найчисельніших груп водорозчинних і ліпофільних природних фенольних гетероциклічних кисневмісних сполук. Їх розділяють на декілька груп, а саме: катехіни, лейкоантоціани, антоціани й антоціанідини, аурони, флавони і флавоноли та ін. Головною біологічною властивістю флавоноїдів є їх здатність знижувати окислення аскорбінової кислоти і перекисне розщеплення ліпідів, а також інактивація важких металів,

шляхом утворення хелатних комплексів з ними. Важливим класом біологічно активних флавоноїдних сполук є олігомерні ПАЦ (конденсовані таніни), що є полімерними формами флавоноїдів з групи катехінів. Вони складають головну частину біофлавоноїдів, які споживає людина, та у великій кількості містяться в винограді, яблуках, бобових, какао, чаї і каві [137].

Із хімічної точки зору ПАЦ мають типовий С6-С3-С6-флавоноїдний скелет (рис. 1.1).

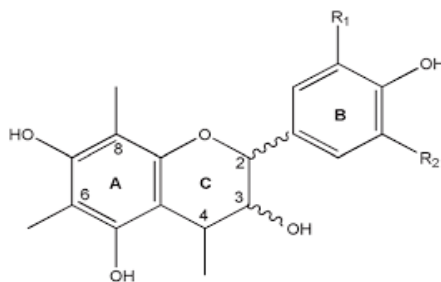


Рис. 1.1 Базова структура проантоціанідинів: $R_1, R_2 = H$ (пропеларгонідини); $R_1 = H, R_2 = OH$ (проціанідини); $R_1, R_2 = OH$ (продельфінідини) [172]

У харчових продуктах рослинного походження найчастіше зустрічаються ПАЦ з гідроксильними групами, розміщеними в положенні 3, 4 в кільці В і продельфінідини з 3,4,5-тригідрокси заміщенням. У природі їх можна зустріти у вигляді розчинних у воді олігомерів, уміст катехінових одиниць у яких від 2 до 6, чи у вигляді нерозчинних у воді полімерів зі ступенем полімеризації від 7 і вище, що становлять головну частину ПАЦ-них комплексів. ПАЦ, які належать до типу В (димери) чи типу С (тримери) містять катехінові одиниці, в основному зв'язані через атоми вуглецю, які містяться в 4, 8 чи 6 положеннях, у типу А мономерні одиниці з'єднані двома зв'язками (одним С-С та одним С-О) [142]. Від кількості фенольних груп у молекулах ПАЦ залежать головні їх властивості, а саме: здатність утворювати таніно-білкові і хелатні сполуки з металами, а також наявність відновлювального потенціалу [137, 172].

Здатність зв'язуватися з білками є однією з найбільш відомих властивостей ПАЦ [95]. Білково-проантоціанідинові комплекси утворюються внаслідок гідрофобної взаємодії вуглеводневих зв'язків між фенольними групами ПАЦ і

карбонільними групами білків [142, 176]. Міцність таких зв'язків залежить від природи білкових структур і від виду ПАЦ, особливо від їх молекулярної маси. З її збільшенням зростає міцність утвореної сполуки. Більшу схильність до взаємодії проявляють білки з неупорядкованою спіральною структурою. Білки з компактною глобулярною структурою менш схильні до взаємодії. Характерним також є збільшення спорідненості глобулярних білків до ПАЦ при втраті ними вторинної і третинної структури [78]. Окисно-відновлювальні властивості ПАЦ і їхня здатність утворювати таніно-білкові комплекси забезпечують цим сполукам можливість інгібувати ксантиноксидазу, колагеназу, бета-глюкуронідазу і гіалуронідазу, що є головними ферментами метаболічних каскадів капілярного ендотелію і внутрішньосудинного матриксу [176, 140].

Особливістю ПАЦ, як поліфенольних сполук з о-фенольними групами є те, що вони є хелаторами трьохвалентного феруму. За наявності ПАЦ B_2 при нейтральному значенні рН ферум перебуває у комплексі з катехолатними лігандами. Ці сполуки також здатні утворювати комплекси з алюмінієм і двовалентним купрумом [78]. Ферум – один із найважливіших металів людського організму, що бере участь в окисно-відновних реакціях, зберігає і транспортує кисень, переносить електрони, утилізує перекис гідрогену. Тому здатність ПАЦ зв'язувати ферум значно зменшує біодоступність негемованого Fe із кишково-шлункового тракту. Це в свою чергу зумовлює зменшення навантаження на антиоксидантну захисну систему організму, оскільки негемований Fe є прорадикальною часткою [4]. Властивість ПАЦ зв'язувати іони алюмінію, також є їх позитивною властивістю, оскільки доведено, що надлишок цих іонів може підвищувати ризик розвитку хвороби Альцгеймера чи старечої деменції [179].

Зв'язуючи активні форми кисню й азоту, ПАЦ утворюють феноксил-радикал, який вступаючи у взаємодію з іншими вільними радикалами, зумовлює переривання ланки вільнорадикального процесу [121]. Ці сполуки здатні захищати від окисдавної інактивації ендогенні низькомолекулярні органічні антиоксиданти альфа-токоферол і глутатіон, що дозволяє зміцнити антиоксидантну систему захисту організму [134, 176]. Слід зазначити, що

утворення комплексів ПАЦ з металами чи білками, обмежене шлунково-кишковим трактом. Наявність різноманітних фізико-хімічних властивостей ПАЦ завдячується полімерному характеру їх хімічної будови. Антиоксидантні й антирадикальні властивості ПАЦ залежать від таких факторів, як ступінь полімеризації, кількості залишків галової кислоти в молекулі, близькість до білків і коефіцієнт розподілу між ліпідною та водною фазами. Природа мономерних частин і розташування міжмономерних зв'язків мають значний вплив на антирадикальну активність. Наприклад, галоїзація здатна збільшувати антирадикальні властивості ПАЦ у водній фазі, але зменшує їх у ліпідній [118]. Суперечливими є дані щодо впливу ступеня полімеризації на антирадикальну активність цих сполук. Згідно з іноземними авторами антирадикальна активність ПАЦ у водній фазі зростає від мономерів до димерів і тримерів, після чого знижується у тетрамерів, а в ліпідній фазі зі збільшенням полімеризації активність їх зменшується [118]. Однак, інші автори вказують на збільшення антирадикальних властивостей ПАЦ зі збільшенням олігомерного ланцюга при протіканні радикальних процесів [149]. Здатність утворювати комплекси з білками також впливає на антиоксидантні властивості ПАЦ – у білково-ПАЦ комплексі вони у 2 рази нижчі, ніж у вільній сполуки, і залежать як від типу білка, так і від молекулярної будови самого ПАЦ [78, 153].

Експерименти, проведені з ПАЦ, показали їх здатність диференційовано впливати на експресію генів у культурі клітин, модулювати імунну відповідь у макрофагах, стимулювати виділення альфа-фактору некрозу пухлин [78, 115]. ПАЦ, виділені з кори морської сосни, здатні чинити інгібувальний вплив на утворення оксиду азоту NO у макрофагах, що може проявлятися як через безпосередній їхній вплив на клітинні процеси, так і через взаємодію з ліпополісахаридами. На цей процес також має вплив ступінь полімеризації сполук, а саме: димери B_1 і B_2 проявляють середню інгібувальну дію при утворенні оксиду азоту, у той же час тример C_2 підвищує утворення NO [115]. ПАЦ здатні впливати на експресію і секрецію інтерлейкіну- 1β у моноядерних клітинах периферичної крові [127]. Олігомери зі ступенем полімеризації до 4

знижували експресію гена інтерлейкіну-1 β , а зі степенем 5-10 значно збільшували її. ПАЦ, що містяться у какао, здатні перешкоджати проліферації лімфоцитів та утворенню IgG у відповідь на мітоген фотогемаглютиніну. Інгібування адгезії лімфоцитів до каротиноцитів, індуковане IgG, може бути одним із механізмів протизапальної дії ПАЦ [164].

Вплив ПАЦ на серцево-судинну систему включає в себе захист від оксидативної модифікації ліпопротеїнів низької щільності, інгібування агрегації тромбоцитів і стимуляції секреції ендотеліального оксиду азоту [124, 181]. Добре відоме явище «французького парадоксу», при якому у країнах, населення яких традиційно споживає велику кількість червоного сухого вина, порівняно низький рівень захворювань серцево-судинної системи, не зважаючи на високу калорійність їжі з високим вмістом жирів. Цей факт спричинений наявністю великої кількості олігомерних ПАЦ-них комплексів у червоних винах, що зумовлюють до зменшення причин розвитку серцево-судинних захворювань, особливо таких як підвищений артеріальний тиск і високий рівень холестерину в крові [151].

Екстракти, виділені з чорниці та чорної смородини, що містять комплекс олігомерних ПАЦ, здатні проявляти нейропротекторний ефект при комплексному лікуванні глаукоми, позитивно впливають на сітківку ока і покращують функціональну активність її шарів [62]. Під впливом ПАЦ, що містяться в лимоннику китайському, калині та винограді, спостерігається гепатопротекторний вплив, який виражається в нормалізації біохімічних показників ліпідного і вуглеводного обмінів, активації процесів глюконеогенезу та гліколізу. Під впливом цих БАР активується редуктазна активність алкогольдегідрогенази, що зумовлює до підтримання низької концентрації ацетальдегіду (основний фактор патогенної дії етанолу) [78]. Широку сферу застосування активні ПАЦ знайшли в ангіології, де їх використовують із метою збільшення венозного тону і зменшення вено-специфічних симптомів. Разом із протинабряковими, капіляропротекторними, венотонічними властивостями, препарати на основі листя і плодів винограду

здатні проявляти анальгезуючий ефект, нормалізувати проникність капілярів, здійснювати захист венозного ендотелію від гіпоксії, нейтралізувати вільні радикали і відновлювати колаген [174].

Реалізація терапевтичного потенціалу БАР журавлини в організмі відбувається за рахунок їх прямої протимікробної дії та здатності ПАЦ журавлини пригнічувати опосередковану фімбріями Р- і F1С-типів адгезію уропатогенних штамів *E. coli* до різних типів культур клітин, в тому числі клітин епітелію сечового міхура людини Т24 [105, 114, 126, 136, 146, 170].

ПАЦ соку журавлини пригнічують адгезію уропатогенних мікроорганізмів до полімерних матеріалів, зокрема *C. albicans* до полістиролу і більш ефективно – до силікону [133]. ПАЦ з високим ступенем полімеризації пригнічують адгезію уропатогенних *E. coli* і *E. faecalis* до полівінілхлориду і політетрафторетилену [141]. Ці дані представляють практичний інтерес і можуть бути використані для оптимізації догляду за пацієнтами з катетеризованим сечовим міхуром.

Встановлено, що згущений сік журавлини болотної плодів ефективно пригнічує адгезію уропатогенних мікроорганізмів (особливо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* і *C. albicans*) до клітин людського походження, а також гальмує утворення біоплівки *E. faecalis*, *E. coli* і *P. aeruginosa* на полімерних поверхнях. Виявлені впливи ПАЦ соку журавлини на процеси адгезії та біоплівкоутворення мікроорганізмів мають виразний дозозалежний характер [99].

Адгезія мікроорганізмів до поверхні слизових оболонок і полімерних матеріалів є першою фазою біоплівкоутворення, яке розглядається як важливий чинник хронізації патологічного процесу в сечовидільних шляхах. Згідно з даними К. L. LaPlante і співавт. [135], які дослідили 3 види екстрактів плодів журавлини великоплідної *V. macrocarpon* Ait. і виявили пригнічення біоплівкоутворення стафілококами і кишковою паличкою при концентраціях 0,63-2,5 мг/мл і >10 мг/мл відповідно. Ефективне руйнування уже сформованих біоплівок уропатогенними стафілококами і *E. coli* спостерігали при концентраціях 5-10 мг/мл [135]. Водночас сік журавлини не впливав на утворення

біоплівки блокуючим катетер штамом *P. mirabilis* [141]. Основними інгібіторами біоплівкоутворення *P. aeruginosa* [130], *C. albicans* і *C. glabrata* [133, 168] є ПАЦ (ефективні діючі концентрації 1-10 мкг/мл і 32 мкг/мл відповідно).

Розшифровано декілька механізмів впливу БАР соку журавлини на формування біоплівок бактеріями [68, 156]. Так, у формуванні біоплівок *E. coli* ключову роль відіграють фімбрії типу 1. Їх блокування забезпечує фракція соку журавлини, очищена від ПАЦ [146]. ПАЦ здатні хелатувати іони Fe^{3+} , які необхідні для дозрівання біоплівки *P. aeruginosa* та нарощування її маси [130].

Важливим фактором, який забезпечує біоплівкоутворення, є різні види рухливості мікроорганізмів [40]. Плаваючі рухи дозволяють мікробним клітинам, які перебувають у планктонній фазі, досягнути твердої поверхні. Ефект роїння (який відбувається за рахунок гіперфлагеляції) і смикаюча рухливість (опосередковані ворсинками IV типу або полярно розташованими джгутиками) забезпечують поширення бактерій по колонізованій поверхні. ПАЦ журавлини (в концентрації 100 мкг/мл, яка не впливає на ріст бактерій) пригнічують ефект роїння *P. aeruginosa*, не впливаючи на плаваючу і смикаючу рухливість [130, 162]. Саме ефект роїння відіграє ключову роль у формуванні біоплівки. В експерименті з уропатогенною *E. coli* ліофілізований сік журавлини (5-20 мг/мл) і протоантоціанідини (100 мкг/мл) ефективно пригнічували плаваючу рухливість та їх здатність до роїння. Доведено, що в основі цього явища лежить пригнічення експресії гена флагеліну *fliC* [143].

Візуалізація методом конфокальної комп'ютерної 3D-мікроскопії підтверджує, що в присутності 10 мкг/мл ПАЦ журавлини *P. aeruginosa* формує тоншу (~20 мкм проти ~26 мкм в контролі) і менш щільну біоплівку [130]. Бактеріальні клітини, що перебувають у витонченій біоплівці, характеризуються меншою резистентністю до антибіотиків і факторів імунної системи організму, порівняно з бактеріями із повноцінної біоплівки.

Отже, фармакологічні властивості ПАЦ, їх здатність позитивно впливати на перебіг бактерійних захворювань у людини, обґрунтовують актуальність

створення нових вітчизняних препаратів із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування ІСС.

1.4 Перспективи використання різних методів висушування у разі створення фітопрепаратів на основі журавлини болотної плодів

Значний вплив на вміст БАР у сировині мають терміни, в які проводиться її заготівля, та умови зберігання. Плоди журавлини болотної, зібрані ручним способом, зберігають у спеціальних чистих провітрюваних складських приміщеннях за температури від 1 до 4 °C і відносній вологості 85 – 95 % протягом 150 діб. Тимчасово до 10 діб дозволено зберігати свіжі плоди насипом до 20 см у приміщеннях із температурою до 20 °C. Проводити зберігання також можна у бочках, заповнених свіжою холодною питною водою, закритих дерев'яною кришкою. Бочки розміщують в один ряд і зберігають за температури від 1 до 4 °C і відносній вологості 85 – 95 % протягом 240 діб з моменту збирання [26].

Якщо заготівля плодів журавлини проводилася весною «з під снігу», термін їх зберігання зменшується до 2 місяців [54]. Така сировина зберігається гірше, оскільки має ніжну консистенцію та механічно пошкоджується під час збирання, пакування, транспортування.

Для тривалого зберігання соку, отриманого з журавлини болотної плодів і жмиху, що залишається після його відтискання, необхідно застосовувати інші методи, які подовжують термін придатності фітосубстанцій [102]. Традиційним, надійним методом, що дозволяє продовжити термін зберігання ЛРС є висушування. При використанні цього методу з досліджуваного матеріалу видалається волога, концентрація БАР у клітинному соку та його осмотичний тиск збільшуються, що зумовлює зменшення розвитку мікроорганізмів [75].

Одним із найбільш поширених і найпростіших методів висушування є тепловий. Цей метод висушування зі штучним підігрівом оптимальний для всіх видів ЛРС, оскільки можна підтримувати температурний режим для кожного окремого виду. Траву, листя, квіти, коріння, кореневища і цибулини сушать за

температури (50 – 60) °C, плоди і насіння – при (70 – 90) °C, сировину, що містить ефірні олії, – до 40 °C.

Для штучного висушування використовуються спеціальні та плодоовочеві сушарки, при умові регулювання температури і хорошій вентиляції. За їх відсутності для висушування сировини використовують печі, розкладаючи сировину на підстилках рихлим шаром. У них висушуються переважно соковиті плоди за температури 60 °C. ЛРС розкладають на дека або дротяні грати шаром 2 – 3 см і ставлять на підставки. Потрібно стежити, щоб плоди при висушуванні не підгоріли. Кінець висушування при будь-якому методі визначається на дотик. Кора і коріння при перевірці повинні ламатися з тріском, а не гнутися. Листя і трава при стискуванні легко перетираються з характерним шарудінням. Квітки мають бути сухими на дотик. Добре висушені соковиті плоди при стискуванні в руці не злипаються в грудку. Останнім часом для висушування ЛРС стали використовувати газові і електричні духовки. Однак, цей метод є нераціональним способом висушування вітаміновмісної сировини, оскільки в процесі обробки втрачається більше 50 % вітамінів.

Мікрохвильовий метод висушування базується на використанні інтенсивного електромагнітного поля надвисоких частот (НВЧ). Під дією НВЧ поля молекули води в результаті руху виділяють теплову енергію. За рахунок цього відбувається видалення рідини, висушування продукту, і одночасно, вирівнювання вологості продукту. Джерелом енергоспоживання генераторів НВЧ є тільки електроенергія, що забезпечує їх екологічну чистоту. Під впливом інтенсивного НВЧ поля відбувається практично повне знищення мікрофлори, що збільшує термін зберігання отриманого продукту і робить мікрохвильове обладнання ще більш ефективним засобом промислового виробництва.

Для мікрохвильового висушування характерна висока швидкість і велика ефективність, відносно низька температура процесу, що забезпечує зберігання БАР у продуктах, що висушуються. Сучасне мікрохвильове обладнання дозволяє значно спростити технологічну схему висушування, виключивши всі процеси і апарати, пов'язані з підготовкою теплоносія, а також шкідливі викиди

в атмосферу. Цей метод дозволяє отримати продукцію високої якості з високою мікробіологічною чистотою.

Недоліком цього методу є відносно низький відсоток (60 %) перетворення енергії електричного струму в енергію НВЧ поля в мікрохвильовому обладнанні.

Особливої популярності в наш час набуває процес сублімаційного висушування (ліофілізація або сублімація). Фізично він складається з двох основних етапів (заморожування і висушування продукту) та етапу досушування. Перший етап – заморожування продукту при температурі нижче його точки затвердіння. Другий етап – сублімування, видалення льоду або кристалів розчинника при дуже низькій температурі, тобто безпосередньо висушування продукту. При цьому значний вплив на якість сухопродукту і на час, потрібний для висушування, має етап заморожування. Чим швидше і глибше заморожується продукт, тим менше великих кристалів льоду утворюються в продукті, тим швидше вони випаровуються на другому етапі висушування і тим вище якість кінцевого продукту. Так як видалення основної маси вологи з об'єктів висушування відбувається за низьких від'ємних температур (-20 – -30 °C), а їх досушування здійснюється також при щадному (не вище 40 °C) температурному режимі, то в результаті досягається високий ступінь збереження всіх найбільш біологічно цінних компонентів вихідної сировини. Оскільки кінцевий вміст вологи продукту є дуже низьким (близько 2 – 5 %), то це створює всі передумови для їх тривалого зберігання в умовах нерегульованих температур.

При сублімаційно-вакуумному висушуванні проводять заморожування свіжих продуктів і видалення з них рідини, що дозволяє практично повністю зберегти корисні речовини та мікроелементи, природний смак, колір і запах. Такі продукти можна зберігати тривалий час (від двох до п'яти років) при різній температурі навколишнього середовища (від -50 до $+50$ °C). Однією з найважливіших переваг вакуумного висушування є мала усадка вихідних матеріалів, що дає можливість попередити руйнування сировини, а також

шляхом додавання води швидко відновити сублімовані сухопродукти, які після висушування мають пористу структуру.

Висока якість і різноманітність БАР у готових сублімованих продуктах пояснюється тим, що обробці може піддаватися тільки свіжа сировина. Несвіжі продукти сублімаційного висушування не витримують. Продукти, які піддавалися сублімаційному висушуванню, абсолютно придатні для дитячого і дієтичного харчування. Однак у деяких випадках бурхливе пароутворення в період самозаморожування супроводжується явищем, що нагадує вспінювання матеріалу. Це може зумовити погіршення якості готового сублімованого продукту.

Інфрачервоне висушування свіжої сировини як технологічний процес базується на тому, що інфрачервоне випромінювання певної довжини хвилі активно поглинається водою, яка міститься в продукті, але не поглинається тканиною висушуваного продукту, тому видалення вологи можливе при невисокій температурі 40 – 60 °С. Цей спосіб висушування має важливі переваги, а саме : при таких температурах максимально зберігається сировина, тому що не рвуться клітини, не руйнуються вітаміни, не карамелізується цукор; низькі температури не перегрівають сушильне устаткування, тобто немає втрат тепла через стінки, вентиляцію. У той же час, інфрачервоне випромінювання за температури 40 – 60 °С дозволяє знищити всю мікрофлору на поверхні сировини, за рахунок чого отриманий продукт є практично стерильним. Висушування за цією технологією дозволяє зберегти вміст вітамінів та інших БАР у сухому продукті на рівні 80 – 90 % від вихідного вмісту. Тому при нетривалому замочуванні 10 – 20 хв, висушений продукт відновлює усі свої натуральні органолептичні, фізичні і хімічні властивості та може вживатися у свіжому вигляді або піддаватися подальшій обробці.

Порошки, які піддавалися інфрачервоному висушуванню, мають протизапальні, детоксикуючі і антиоксидантні властивості. Цей спосіб висушування дозволяє отримати продукти, які не піддаються впливу шкідливих

електромагнітних полів і випромінювань, не потребують введення консервантів та інших допоміжних речовин (ДР). Інфрачервоне випромінювання є нешкідливим для навколишнього середовища і людини. Сухопродукти, отримані цим способом, можуть зберігатися близько одного року без спеціальної тари (при низькій вологості навколишнього середовища), а втрати вітамінів складають 5 – 15 %. Продукти, які піддаються висушуванню, зменшуються в об'ємі у 3 – 4 рази, а в масі – у 4 – 8 разів, порівняно з вихідною сировиною залежно від їх виду.

Недоліком цього способу є необхідність ручного перемішування продуктів на піддонах в ІЧ-шафах для попередження неоднорідного висушування і злипання окремих частинок між собою [75].

У місті Івано-Франківську на підприємстві «Еко-індиго» розроблено сушильну камеру, в якій використовуються елементи інфрачервоного випромінювання зразка «Індиго». Сушильна камера складається з корпусу, звареного з прямокутних труб, дна, даху і трьох рядів стійок, що разом із системою контролю та регулювання температури і вологості утворюють робочу камеру. У ній над комбінованими знімними сушильними ящиками розміщені елементи інфрачервоного випромінювання. Перед початком роботи із сушаркою проводиться її прогрівання і внутрішнє продування повітропроводів за температури 48 °С. Після чого матеріал, що висушують, викладають в ящики та закладають у робочу камеру. Нагрівні елементи нагрівають повітря в середині робочої камери до заданої температури. Для видалення пари з камери повністю або частково відкривають повітряний заслін. У процесі висушування відбирають проби продукту, що висушується, для оцінки наявності в ньому вологи. Обігрів камери вмикають при досягненні необхідної вологості в сировині. Готовий продукт виймають і проводять очищення та дезінфекцію сушильної камери, після чого закладають нові порції сировини [84].

Таким чином, для отримання фітосубстанцій з ЛРС, можна застосовувати різні методи висушування і концентрування. Для вибору оптимального методу

необхідно визначити кількісний вміст БАР і рівень антимікробних властивостей досліджуваних субстанцій після висушування.

Висновки до розділу 1

1. Наведено сучасні наукові дані про особливості класифікації, етіології, патогенезу ІСС у цілому і циститу зокрема.
2. Охарактеризовано принципи комплексної фармакотерапії циститу і ІСС, яка включає ЛП синтетичного, біотехнологічного та рослинного походження.
3. Описано ботанічну характеристику журавлини болотної та хімічний склад її плодів. Наведено особливості використання ЛРС журавлини у традиційній і народній медицині при різних патологіях, у тому числі при ІСС.
4. Охарактеризовано види, механізми дії та особливості впливу на людський організм і бактеріальні клітини ПАЦ, що містяться в ЛРС різних рослин. Обґрунтовано перспективи використання ПАЦ журавлини болотної плодів при ІСС.
5. З метою комплексної переробки ЛРС розглянуто різні методи висушування для отримання фітосубстанцій із журавлини болотної плодів.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Яцюк К. М., Ковальська Н. П., Федоровська М. І. Журавлина болотна (*Oxycoccus palustris* Pers.) як джерело для одержання лікарських засобів. *Фітотерапія часопис*. 2015. № 2. С. 26–28. *(Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу застосування журавлини болотної у народній і традиційній медицині, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*
2. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Характеристика фітозасобів на основі плодів журавлини болотної. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : тези доповідей 81-ї наук.-практ. конф.

студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 29-30 березня 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С. 229.

3. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Перспективи використання препаратів з плодів журавлини для лікування інфекційних захворювань сечовидільної системи. *Хімія природніх сполук*: матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 жовтня 2012 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. С. 102.

4. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Шляхи раціональної переробки плодів журавлини болотної з метою створення фітопрепаратів на їх основі. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 21-23 листопада 2012 р. Харків: НФаУ, 2012. С. 40–41.

5. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Біологічна дія рослинних проантоціанідинів у боротьбі з інфекціями сечовидільної системи. *Інновації в медицині*: тези доповідей 82-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 18-19 квітня 2013 р. Івано-Франківськ, 2013. С. 241.

6. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Методи одержання і стандартизація субстанції з журавлини болотної для застосування в урологічній практиці. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі*: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю м. Луганськ, 27-28 березня 2014 р. Луганськ, 2014. С. 123.

7. Яцюк К. М., Остапів О. П. Використання фітопрепаратів при лікуванні інфекцій сечовивідної системи у вагітних. *Інновації в медицині*: тези доповідей 85-тої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 265.

8. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Соціологічні опитування провізорів аптек м. Івано-Франківська щодо профілактичного та терапевтичного застосування препаратів журавлини болотної при інфекціях сечовидільної системи. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: тези доповідей наук.-практ. регіональної конф., м. Івано-Франківськ, 6-7 жовтня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 211.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ.

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Вибір загальної методології досліджень

У сучасних умовах ринкової економіки велика увага приділяється проблемі повного використання сировинних ресурсів. Важливу роль у вирішенні цього питання повинна відіграти організація раціональної переробки лікарської рослинної сировини для подальшого її використання в медичних цілях.

Маркетингові, статистичні, методи
<u>Чинники розвитку ИСС:</u> наявність патогенних мікроорганізмів і дистрофічних процесів у стінці сечового міхура <u>Чинники ризику ИСС:</u> - ранній початок статевого життя; - більше 3-ох статевих контактів на тиждень протягом останнього місяця; - новий сексуальний партнер; - супутні гінекологічні захворювання, що змінюють нормальну мікрофлору піхви; - застосування сперміцидів
<u>Рослинні БАР та їх фармакологічні властивості при ИСС:</u> - проантоціанідини: інгібітори I та P-фібріл бактерій головних збудників ИСС, бактеріостатична дія; - органічні кислоти; - таніни: блокування утворення біоплівки; - поліфеноли
<u>ЛРС → БАР → ЛФ:</u> - журавлини болотної плоди → проантоціанідини, органічні кислоти, таніни, поліфеноли → згущений сік; - журавлини болотної плоди → проантоціанідини, органічні кислоти, таніни, поліфеноли → жмих; - журавлини болотної плоди → проантоціанідини, органічні кислоти, таніни, поліфеноли → згущений сік → гранули

Рис. 2.1 Обґрунтування вибору журавлини болотної плодів для розробки фітопрепаратів при ИСС

Метою роботи стала розробка технології отримання фітосубстанцій журавлини болотної плодів і гранул на їх основі для профілактики і лікування ИСС. Чинники розвитку і ризику ИСС, а також фармакологічні властивості БАР,

що містяться в досліджуваних ЛРС, стали головними факторами вибору журавлини болотної плодів для розробки фітопрепаратів (рис. 2.1).

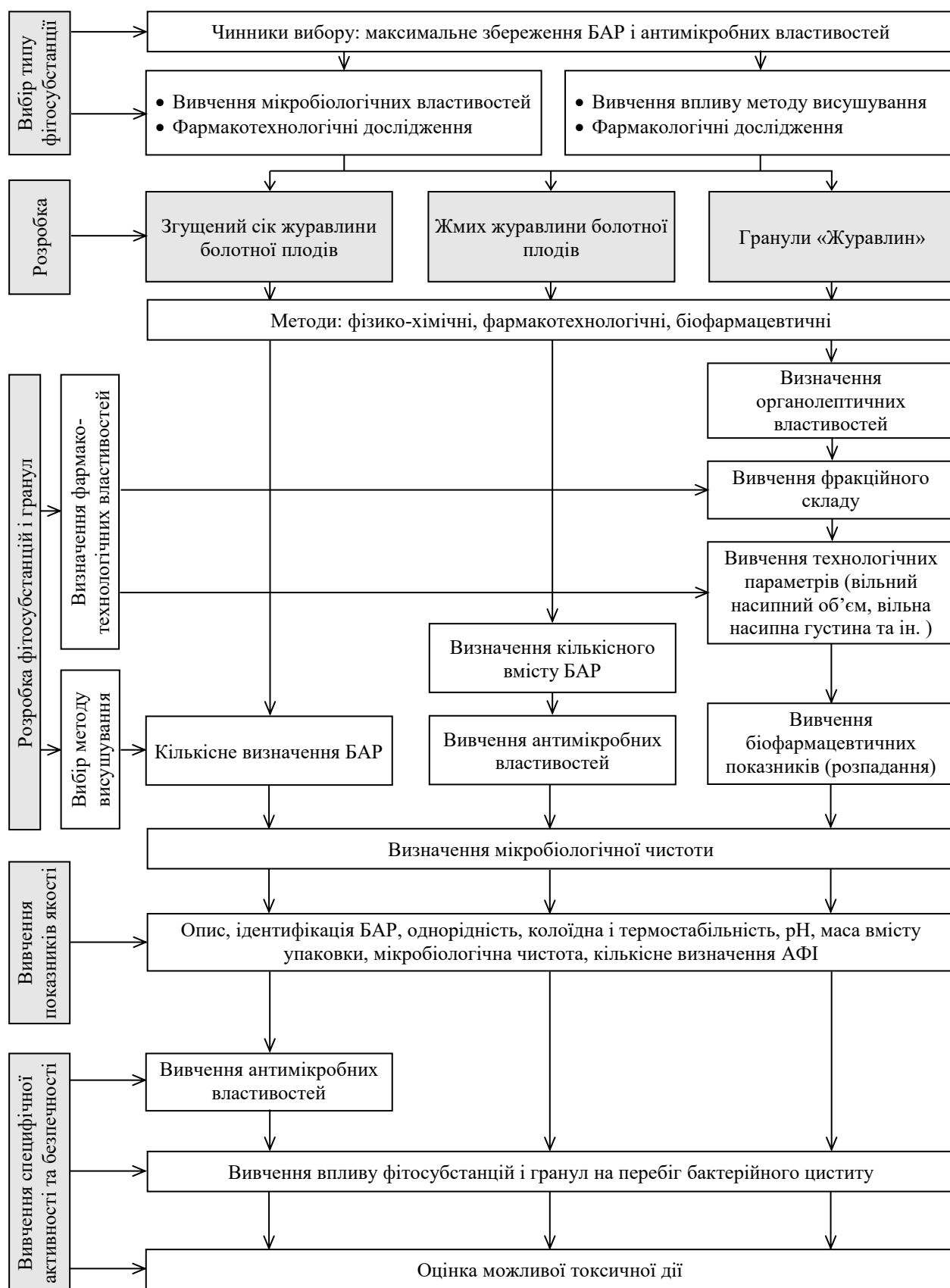


Рис. 2.2 Методологія фармацевтичної розробки фітосубстанцій і гранул «Журавлин»

Для вивчення властивостей досліджуваних фітосубстанцій і гранул, було використано методики ДФУ 2.0, загальноприйняті методи й опрацьовано методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, органолептичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінювати їх якість на основі отриманих результатів (рис. 2.2).

2.2 Об'єкти досліджень

2.2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини і активних фармацевтичних інгредієнтів

Журавлини болотної плоди свіжі (*Vaccinium oxycoccos* L.) (ДСТУ 5035:2008 «Журавлина свіжа. Технічні умови») – темно-червоні соковиті ягоди (8-18 мм у діаметрі). За формою варіюють від кулястих до грушоподібних, багатонасінні, зимуючі. Насіння (1-2 мм завдовжки) яйцеподібно-видовжене, на верхівці серпоподібне з крупносітчастою шкіркою [158]. Плоди зібрані у фазі стиглості в жовтні місяці на території Долинського району Івано-Франківської області.

Згущений сік журавлини болотної плодів (*Condensatione succus Oxycoccos*) – темно-червона прозора рідина зі специфічним приємним запахом, отримана із свіжого соку журавлини болотної плодів (ДСТУ 5035:2008 «Журавлина свіжа. Технічні умови»). Для стабільного зберігання і подальшого отримання гранул, фітосубстанція згущена до 30 % від початкової маси свіжого соку. Показники якості: рН 2,4 – 2,5, кількісний вміст органічних кислот – не менше 2,4 %, поліфенолів – не менше 5,4 %, танінів – не менше 1,06 %, ПАЦ – не менше 0,95 %.

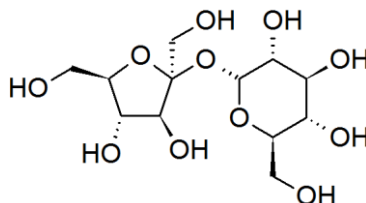
Жмих журавлини болотної плодів (*Farinam cum fructus Oxycoccos*) – суміш шкірок і насіння з плодів журавлини болотної, що залишилися після відтискання соку. Для зберігання і подальшого застосування, жмих піддавали висушуванню різними методами (мікрохвильове, ліофільне, інфрачервоне висушування та за допомогою сушильної шафи). Отриману субстанцію подрібнювали і піддавали аналізу. Показники якості: кількісний вміст органічних кислот – не менше 1,23 %,

поліфенолів – не менше 5,13 %, танінів – не менше 1,47 %, ПАЦ – не менше 0,42 %.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

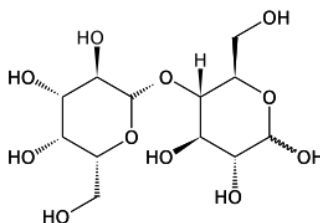
Із метою розробки оптимального складу і технології гранул зі ЗСЖБП було використано дозволені до медичного застосування центральним органом виконавчої влади у сфері охорони здоров'я України такі ДР:

Сахароза (Saccharosum) (ГОСТ 5833-77, Специфікація фірми Sigma-Aldrich) іноді цукроза, також буряковий цукор, тростинний цукор, α -D-глюкопіранозил- β -D-фруктофуранозид, $C_{12}H_{22}O_{11}$.



Білий, без запаху, кристалічний порошок із солодким смаком. Найвідоміший і широко застосовується у харчовій промисловості (цукор). Молекула сахарози складається із залишків молекул глюкози і фруктози. Густина $1,5879 \text{ г/см}^3$ (15°C). Смак солодкуватий. Густина $1,5879 \text{ г/см}^3$ (15°C). Питоме обертання для D-лінії натрію: 66,53 (вода, 35 г/100 г; 20°C). Кристали сахарози добре розчинні у воді (179 грам на 100 грам при 0°C і 487 г при 100°C), погано – у спиртах (0,9 грам на 100 грам при 20°C), не розчинні в діетиловому ефірі.

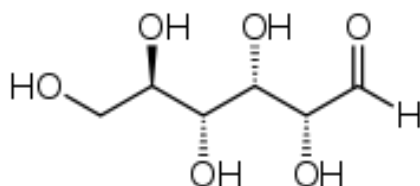
Лактози моногідрат (Lactose monohydrate) (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 385-387) [19].



4-O- β -D-галактопіранозил-D-глюкоза, β -D-галактопіранозил-(1,4)- α -D-глюко-піраноза (α -лактоза) $C_{12}H_{22}O_{11}$. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. У воді розчиняється легко, але повільно, практично не розчиняється в етанолі (96 %). Питоме оптичне обертання (2.2.7) – від +54,4 до +55,9 у перерахунку на безводну речовину. Важкі метали (2.4.8, метод А) – не

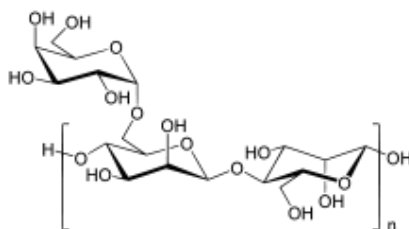
більше 0,0005 % (5 ppm). Оптична густина (2.2.25). Вода (2.5.12) – від 4,5 % до 5,5 %. Сульфатна зола (2.4.14) – не більше 0,1.

Глюкоза (*Glucosum anhydricum*) (ДФУ 2.0 Т. 2, с. 171) [19]. $C_6H_{12}O_6$



Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, із солодким смаком. Легко розчинна у воді, помірно – у 96 % спирті, погано – в органічних розчинниках. При окисленні D-глюкози утворюється D-глюконова кислота, а при відновленні – сорбіт. Відновні властивості глюкози виявляє за рахунок напівацетального гідроксилу. Для ідентифікації і випробування на чистоту фармакопея рекомендує встановлювати питоме обертання (від $+52,5^\circ$ до $+53,3^\circ$ у перерахунку на суху речовину). Глюкоза отримується при гідролізі полісахаридів крохмалю і целюлози (під дією ферментів або мінеральних кислот). Вміст сульфідів не повинен перевищувати 0,0015 % (15 ppm SO_2), хлоридів (2.4.4) не більше 0,0125 % (125 ppm), сульфатів (2.4.13) не більше 0,02 % (200 ppm), арсену (2.4.2, метод А) не більше 0,0001 % (1 ppm), кальцію (2.4.3) не більше 0,02 % (200 ppm), свинець (2.4.10) не більше 0,00005 % (0,5 ppm), сульфатна зола (2.4.14) не більше 0,1 %.

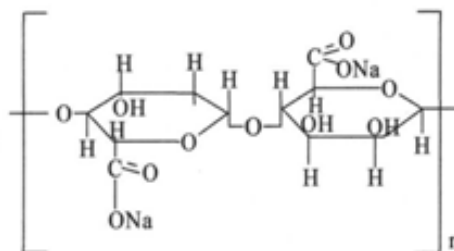
Гуарова камедь (*Guar gum*) (Наказ МОЗ України №339 від 19.06.2007 р., *Guar galactomannan* Брф, *Guar galactomannanum* ЄС). Має вигляд білого чи жовтуватого порошку зі слабким запахом.



Брутто – формула $(C_6H_{12}O_6)_n$, молекулярна маса приблизно 20000. Розчиняється в теплій та холодній воді, практично нерозчинна в органічних розчинниках. рН (1 % розчину) – 5,0 – 7,5. Сировиною для отримання є насіння *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub., ендосперм якого піддають шліфуванню з

наступним частковим гідролізом. Основним компонентом гуарової камеді є полісахариди, утворені D-галактозою і D-манозою у співвідношенні 1:1,4 та 1:2. Складається з лінійних ланцюгів молекул (1 – 4)- β -D-манопіранози та α -D-галактопіранози, з'єднаних (1 – 6) зв'язком.

Альгінат натрію (Natrii alginas) (Наказ МОЗ України №339 від 19.06.2007 р., Sodium alginate, БрФ, Natrii alginas, ЄФ).



Сіль альгінової кислоти $(C_6H_7O_6Na)_n$, являє собою полісахарид, що складається із залишків D-маннуринової і L-гулуринової кислот. Жовтувато-білий, іноді з сіруватим відтінком, волокнистий порошок, гранули або пластинки. Повільно утворює в'язкий колоїдний розчин у воді; розчиняється у спирті (і водно-спиртових розчинах із вмістом спирту більше 30 %), органічних розчинниках, кислих середовищах із $pH < 3$. Втрати при висушуванні складають не більше 15,0 % (105 °C протягом 4 годин). Володіє стабілізуючою дією, має желювальні властивості. Отримують із бурих морських водоростей родини Ламінарія (*Laminariaceae*).

2.3 Характеристика методів досліджень

Для оцінки якості фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів при виконанні експериментальних досліджень було використано сучасні методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень. Статистичну обробку здійснювали згідно загальноприйнятих методик і вимог ДФУ 2.0 [17 – 21].

2.3.1 Фармакотехнологічні дослідження

Фракційний склад гранул оцінювали шляхом *ситового аналізу*, використовуючи комплект сит із різним діаметром і формою отворів за ДФУ 2.0,

Т 1, п. 2.9.12 [17 – 21].

Текучість відповідно до ДФУ 2.0 дозволяє визначити здатність гранул текти у вертикальному напрямку за заданих умов. Випробування проводили за методикою ДФУ 2.0 на вібраційному пристрої моделі ВП 12А Маріупольського заводу технологічних приладів [17 – 21]. Взятую з точністю 0,5 %, наважку гранул поміщали до закритої знизу лійки і, після утрясання протягом 20 с, відкривали вихідний отвір і визначали час повного витікання зразка з лійки.

Текучість розраховували за формулою 2.1 :

$$\Pi_c = \frac{m}{t-20}, \quad (2.1)$$

де Π_c – текучість, г/с;

m – маса наважки, г;

t – час повного витікання зразку, с.

Кут природного відкосу визначає текучість сипкого матеріалу. Визначення цього показника проводили згідно методики ДФУ 2.0 після ущільнення і висипання гранул із лійки градуйованого скляного циліндру на приладі для визначення насипної густини SV, фірми Erweka, Німеччина. Насипний об'єм – це показник, який відображає здатність гранул до заповнення одиниці об'єму. Дослідження проводили за методикою ДФУ 2.0, використовуючи прилад для визначення сипучості порошків GTB, фірми Erweka, Німеччина. Далі розраховували: насипний об'єм – об'єм до усадки (V_0 , мл), об'єм після усадки (V_{1250} , мл або V_{2500} , мл), здатність до усадки (різниця об'ємів V_{10} , мл – V_{500} , мл), насипну густину – густину до усадки (m/V_0 , г/мл), густину після усадки (m/V_{1250} , г/мл або m/V_{2500} , г/мл) [17 – 21].

Індекс Карра є показником стисливості порошку, його розраховували за формулою 2.2:

$$C = 100 * \frac{V_0 - V_f}{V_0}, \quad (2.2)$$

де C – індекс Карра, %;

V_0 – об'єм до усадки, мл;

V_f – об'єм після усадки, мл.

Коефіцієнт Гауснера (K_g) використовували для визначення сипкості порошку і розраховували за формулою 2.3:

$$K_g = \frac{V_0}{V_f}, \quad (2.3)$$

де K_g – коефіцієнт Гауснера, %;

V_0 – об'єм до усадки, мл;

V_f – об'єм після усадки, мл.

Втрата в масі (в %) при висушуванні (вологість). Визначення проводили на експрес-вологомірі типу ВТ-500 за методикою ДФУ 2.0. Вологовміст досліджуваних зразків розраховували за формулою 2.4 :

$$X = \frac{P_0 - P}{P_0} \cdot 100, \quad (2.4)$$

де X – вологовміст зразка, %;

P_0 – наважка зразка до випробування, мг;

P – наважка зразка після висушування до постійної маси, мг.

Насипну густину і густину після усадки визначали згідно з методикою ДФУ 2,0; Т 1, п. 2.9.34, стр. 473.

Однорідність вмісту. Випробування проводили за вимогами ДФУ 2.0 [17 – 21]. Згідно вимог, гранули витримують випробування, якщо вміст не більш як в одній одиниці виходить за межі від 85 % до 115 % і в жодній одиниці не виходить за межі від 75 % до 125 % від середнього вмісту в ЛП. ЛП не витримує випробування, якщо вміст у більш як трьох одиницях виходить за межі від 85 % до 115 % від середнього вмісту або якщо хоча б в одній одиниці виходить за межі від 75 % до 125 % від середнього вмісту.

Стираність (ДФУ 2,0; Т 1, стр. 410). Випробування проводили з метою з'ясування стійкості гранул до дії механічного удару, або стирання. При визначенні стираності використовували пристрій барабанного типу з однією лопаттю. Гранули зважують до стирання та одразу після стирання. Стираність виражають як втрату в масі, обчислену в відсотках. Гранули витримали випробування, якщо величина стираності не перевищувала 1 %.

Розпадання гранул (ДФУ 2,0; Т 1, стр. 395). Дослідження розпадання гранул проводили з використанням приладу для визначення розпадання таблеток і капсул ERWEKA ZT 502, підтримуючи температуру від 35 °С до 39 °С. Розпадання гранул без оболонки повинно становити не більше 15 хв.

2.3.2 Фізико-хімічні методи дослідження

Стандартизацію свіжоотриманого і згущеного соку із журавлини болотної плодів, жмиху і гранул проводили, враховуючи якісний та кількісний вміст у них таких БАР: органічні кислоти, таніни, сума поліфенолів, ПАЦ [108].

Ідентифікація БАР

Ідентифікацію БАР проводили за стандартними методиками: органічні кислоти визначали методом тонкошарової хроматографії [76], окиснювані феноли – за допомогою кольорових реакцій, ПАЦ – за реакцією Bates-Smith [55, 76].

Для підтвердження наявності *танінів і поліфенольних сполук* у досліджуваних субстанціях, використовували кольорові якісні реакції на ці групи сполук:

1. З розчином ферум (III) амоній сульфату – утворювалось темно-зелене забарвлення, яке свідчило про наявність танінів.
2. З 1 % розчином желатину – з'являлася каламуть, яка зникала при надлишку желатину.
3. З 1 % розчином хініну гідрохлориду – з'являвся аморфний осад [55].

Виявлення *органічних кислот* проводили методом ТШХ у системі розчинників: етанол 96 % Р – концентрований розчин аміаку Р (16 : 4,5), використовуючи попередньо отримані витяжки із досліджуваних видів сировини. Використовували хроматографічні пластинки марки “Sorbfil” (Sorbfil plates 10x15, Росія). Як свідки використовували такі кислоти: яблучну, саліцилову, щавлеву, бензойну, лимонну, винну і бурштинову. Хроматограми після висушування обробляли 0,04 % спиртовим розчином бромтимолового синього і нагрівали у сушильній шафі до виникнення жовтих плям на блакитному фоні [76].

Якісне визначення ПАЦ проводили під час проведення кількісного визначення за допомогою реакції Bates-Smith. Про наявність цієї групи сполук свідчило утворення інтенсивного червоного забарвлення.

Кількісне визначення БАР

Кількісне визначення *танінів* у досліджуваних об'єктах проводили спектрофотометричним методом за ДФУ 2.1 [17].

Проведення операцій екстрагування і розведення здійснювали у захищеному від світла місці. 0,5 г (точна наважка) досліджуваного зразка поміщали у круглодонну колбу місткістю 250 мл, додавали 150 мл води очищеної Р. Нагрівали протягом 30 хв на водяній бані, охолоджували під проточною водою і кількісно переносили у мірну колбу місткістю 250 мл. Круглодонну колбу обполіскували водою очищеною Р, промивні води переносили в мірну колбу і доводили об'єм розчину водою очищеною Р до 250,0 мл. Додавали осаду осісти та рідину фільтрували крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм. Відкидали перші 50 мл фільтрату.

Кількісне визначення суми *поліфенолів*. 5,0 мл фільтрату доводили водою очищеною Р до 25,0 мл. Суміш 2,0 мл отриманого розчину, 1,0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву Р і 10,0 мл води очищеної Р доводили розчином 290 г/л натрію карбонату Р до об'єму 25,0 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_1), використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену Р.

Поліфеноли, що не адсорбуються шкірним порошком. До 10 мл фільтрату додавали 0,10 г ФСЗ шкірного порошку і енергійно струшували протягом 60 хв. Суміш фільтрували і доводили 5,0 мл фільтрату водою очищеною Р до об'єму 25,0 мл. Суміш 2,0 мл отриманого розчину, 1,0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву Р і 10,0 мл води Р доводили розчином 290 г/л натрію карбонату Р до об'єму 25,0 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_2), використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену Р.

Стандартний розчин. Безпосередньо перед випробуванням 50,0 мг пірогалолу Р розчиняли у воді очищеній Р і доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл. 5,0 мл отриманого розчину доводили водою очищеною Р до об'єму 100,0 мл.

Суміш 2,0 мл отриманого розчину, 1,0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву Р і 10,0 мл води очищеної Р доводили розчином 290 г/л натрію карбонату Р до об'єму 25,0 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_3), використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену Р.

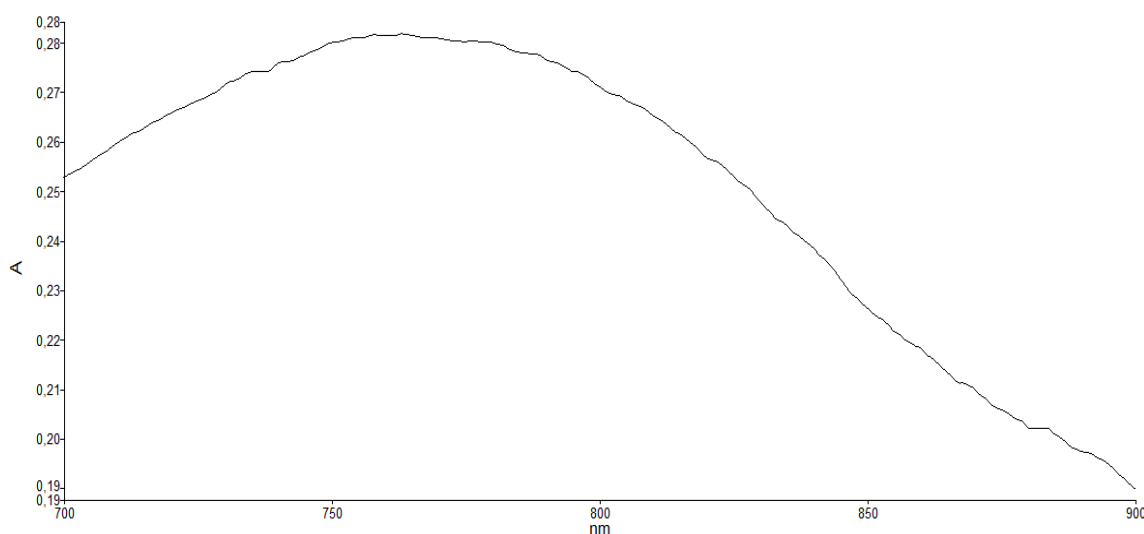


Рис. 2.3 Стандартний зразок пірогалолу

Уміст танінів у перерахунку на пірогалол у відсотках обчислювали за формулою 2.5 :

$$X = \frac{62,5 \cdot (A_1 - A_2) \cdot m_2}{A_3 \cdot m_1}, \quad (2.5)$$

де m_1 – маса випробовуваного зразка, г;

m_2 – маса пірогалолу, г;

A_1 – оптична густина розчину 1 за довжини хвилі 760 нм;

A_2 – оптична густина розчину 2 за довжини хвилі 760 нм;

A_3 – оптична густина стандартного розчину за довжини хвилі 760 нм.

Уміст *органічних кислот* визначали титриметричним методом за методикою ДФУ 2.1 [17]. Для кількісного визначення БАР брали 25,0 г (точна наважка) фітосубстанцій чи гранул на основі згущеного соку журавлини болотної

плодів поміщали у конічну колбу місткістю 250 мл, заливали 200 мл води Р і витримували на водяній бані протягом 2 год, потім охолоджували і кількісно переносили у мірну колбу місткістю 250 мл, доводили об'єм витягу водою Р до позначки й перемішували. 10 мл витягу відбирали у колбу місткістю 500 мл, додавали 200 – 300 мл води Р, 1 мл фенолфталеїну розчину Р1, 2 мл розчину 1 г/л метиленового синього Р і титрували 0,1 М розчином натрію гідроксиду до появи в піні світло-фіолетово-червоного забарвлення.

Уміст органічних кислот у перерахунку на кислоту яблучну в абсолютно сухій сировині, у відсотках (X), обчислювали за формулою 2.6 :

$$X = \frac{V \cdot 0,0067 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 10 \cdot (100 - W)}, \quad (2.6)$$

де V – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування, мл;

0,0067 – кількість кислоти яблучної, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, г;

m – маса наважки випробовуваної сировини, г;

W – втрата в масі при висушуванні сировини, %.

Визначення кількісного вмісту ПАЦ здійснювали методом УФ спектрофотометрії, що описаний у ДФУ 2.0, 2.2.25 [18].

До 2,50 г фітосубстанцій із журавлини болотної плодів чи гранул зі ЗСЖБП додавали 30 мл спирту (70 %, об/об) Р, нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрували. Залишок промивали 10 мл спирту (70 %, об/об) Р, до фільтрату додавали 15 мл кислоти хлоридної Р1 і 10 мл води Р, нагрівали зі зворотним холодильником протягом 80 хв, охолоджували і фільтрували. Отриманий залишок промивали спиртом (70 %, об/об) Р до знебарвлення фільтрату та доводили об'єм фільтрату спиртом (70 %, об/об) Р до 250 мл.

50 мл отриманого розчину поміщали у круглодонну колбу, випарювали до об'єму близько 3 мл і переносили у ділильну лійку. Круглодонну колбу обполіскували послідовно 10 мл і 5 мл води Р, яку потім переносили у ділильну лійку. Об'єднаний розчин струшували із трьома порціями, по 15 мл кожна,

бутанолу Р, органічні шари об'єднували і доводили бутанолом Р до об'єму 100 мл. Оптичну густину отриманого розчину вимірювали за довжини хвилі 545 нм.

Уміст проціанідинів, у перерахунку на ціанідину хлорид у відсотках, обчислювали за формулою 2.7 :

$$X = \frac{A \cdot 500}{75 \cdot m}, \quad (2.7)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 545 нм;

m – маса наважки випробовуваної сировини, г;

75 – питомий показник поглинання ціанідину хлориду.

2.3.3 Мікробіологічні дослідження

Дослідження *мікробіологічної чистоти* фітосубстанцій і гранул проводили методом прямого посіву. Було використано поживні середовища, а саме: № 1 – для вирощування бактерій, № 2 (агар Сабуро) – для грибів, № 3 і 4 – для ентеробактерій, № 8 і 10 – для золотистого стафілококу, № 8 і 9 – для синьогнійної палички.

Для проведення дослідження зразки згущеного соку і гранул у кількості 10 грам розчиняли у фосфатному буферному розчині рН = 7,0 таким чином, щоб кінцевий об'єм суспензії був 100 мл.

Поживне середовище № 1 заливали у чашки Петрі діаметром 90 мм і залишали застигати. По 1 мл досліджуваного розчину вносили у дві пробірки з 4 мл розплавленого і охолодженого до температури $(45 \pm 50)^\circ\text{C}$ середовища № 1, швидко перемішували і переносили у чашки Петрі, рівномірно розподіляючи по поверхні. Застиглі зразки 5 днів інкубували в термостаті за температури $(32,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$. Після чого підраховували число колоній, що вирости на кожній чашці (для кожного зразка фітосубстанцій чи гранул використовували 10 чашок Петрі), визначали середнє арифметичне, множили на показник розведення і розраховували число бактерій в 1 г досліджуваного зразка.

Дослідження наявності грибів і дріжджів здійснювали аналогічно, при цьому використовували поживне середовище № 2, інкубацію посівів проводили

за температури ($22,5 \pm 2,5$) °C протягом 5 діб.

Визначення наявності бактерій родини *Enterobacteriaceae* проводили, додаючи 10 мл приготовленого розведення до 90 мл рідкого середовища № 3, витримуючи його 24 години за температури (35 ± 37) °C. Після інкубації робили пересівання в чашки Петрі зі щільним середовищем № 4 й посіви витримували 3 доби за температури (35 ± 37) °C. Після інкубації спостерігали наявність або відсутність росту круглих малинових із металевим блиском чи без нього колоній діаметром від 2 до 4 мм.

Присутність *S. aureus* і *P. aeruginosa* визначали, додаючи 10 мл виготовленого розведення до 90 мл рідкого поживного середовища № 8, гомогенізуючи і витримуючи 24 год за температури (35 ± 37) °C. Після інкубації робили пересіви на чашки Петрі зі щільними поживними середовищами № 9 і 10, витримували їх у термостаті 2 доби за температури (35 ± 37) °C. Після інкубації спостерігали наявність або відсутність росту зеленуватих колоній на середовищі № 9 і золотаво-жовтих колоній, оточених жовтими зонами, на середовищі № 10.

При дослідженні *протимікробних властивостей* досліджуваних засобів у якості тест-штамів використано штами мікроорганізмів, виділені з сечі пацієнтів із запальними процесами сечовидільних шляхів, а саме: *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Мікробні культури ідентифіковано на основі морфологічних, культуральних властивостей і біохімічних мікротестів відповідно до рекомендацій 9-го видання «Визначника бактерій Берджі» [56].

Вивчення протимікробної активності фітосубстанцій і гранул (розчинених у воді очищених, 100 мг/мл) виконано методом дифузії в агар [39]. На поверхню поживного агару в чашках Петрі рівномірно висівали стандартизовані за оптичним стандартом мутності (концентрація 1×10^7 КУО/мл) суспензіями тест-культур. У лунки агару діаметром $4,0 \pm 0,1$ мм вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних препаратів. Після культивування впродовж 24 – 48 год визначали діаметри зон затримки росту тест-культур. Отримували цифрові зображення посівів на чашках, обробку яких здійснювали за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 2.0 (The University of Texas Health Science Center

in San Antonio, ©1995-1996). Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики. У контрольні лунки вносили чистий розчинник.

Аналогічним чином вивчали вплив методу висушування на протимікробну активність БАР жмиху журавлини болотної плодів. Попередньо з отриманої субстанції, підданої різним методам висушування, виготовляли витяги на 40, 70 і 90 % етанолі (співвідношення сировина – екстрагент 1:10). Оскільки найкращі показники зі стандартизації були отримані зі шроту, що піддавався інфрачервоному висушуванню і сушінню в сушильній шафі, з них додатково отримано витяги у співвідношенні 1:5. Отримані екстракти жмиху в об'ємі 20 мкл вносили в лунки агару, засіяного тест-культурами. Контрольні дослідження виконано з чистим екстрагентом (40, 70 і 90 % етанолом).

Динаміку росту мікробних культур на рідкому середовищі з додаванням ЗСЖБП оцінювали за наростанням їх оптичної щільності. У лунки 96-лункових плоскодонних полістиролових планшет вносили по 180 мкл поживного бульйону, попередньо засіяного тест-культурами (рівень кінцевого мікробного навантаження 10^5 КУО/мл). Попередньо виконували двократні серійні розведення соку журавлини у стерильній очищеній воді. По 20 мкл різних розведень соку вносили в лунки планшета зі 180 мкл поживного бульйону негайно після інокуляції культур. У контрольні лунки вносили аналогічний об'єм стерильної очищеної води. Дослідження з кожним штамом при усіх описаних варіантах складу культурального середовища виконували паралельно у 4 лунках планшета. Оптичну щільність середовища (OD_{495}) реєстрували за допомогою спектрофотометра АКИ-01-Ц при 495 нм безпосередньо після внесення культур в лунки та через 18 год. інкубації у термостаті при 37 °C у герметичній камері з достатнім рівнем вологості. Визначали середні значення приросту оптичної щільності середовища при кожному варіанті проведення досліду.

Вплив препаратів на процес адгезії мікроорганізмів вивчено на моделі людських еритроцитів за методом В. І. Брилис і співавт. [50]. Для цього використано формалізовані еритроцити людини групи крові 0(I) Rh⁺. Формалізовані еритроцити двічі відмивали 0,1 М фосфатним буфером (pH 7,2)

шляхом центрифугування при 1000 об/хв. На буфері готували суспензію еритроцитів у концентрації 10^8 клітин/мл. Для постановки досліду в пробірки вносили по 0,2 мл суспензії формалізованих еритроцитів і суспензії добових культур мікроорганізмів в концентрації 10^9 КУО/мл. Крім того в контрольні пробірки вносили по 0,1 мл фосфатного буферу, а у дослідні – по 0,1 мл розчинів соку журавлини у фосфатному буфері (у концентраціях 20, 10 і 5 мг/мл). Контрольні і дослідні пробірки інкубували впродовж 30 хв при 37°C при постійному перемішуванні на шейкері. Після цього на ретельно знежирених предметних скельцях виготовляли мазки, які висушували при кімнатній температурі, фіксували розчином спирт–формалін 9 : 1 і забарвлювали за Романовським-Гімзою. Визначення показників процесу адгезії проводили на основі вивчення не менш як 50 еритроцитів, переглядаючи усе предметне скло.

Для оцінки процесу адгезії використовували наступні критерії:

– **середній показник адгезії (СПА)** – середнє число мікробів, що прикріпилися до поверхні одного еритроцита, на основі підрахунку усіх наявних еритроцитів у 5 полях зору, але не менше 50 еритроцитів.

– **коефіцієнт адгезії (КА)** – відсоток еритроцитів, що мають на своїх поверхнях прикріплені бактерії, із загального числа усіх підрахованих еритроцитів.

– **індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ)** – середня кількість мікробних клітин, адгезованих на одному еритроциті, що приймає участь у адгезивному процесі. Розрахунок цього показника здійснюється за формулою 2.8 :

$$IAM = \frac{СПА \times 100}{КА} \quad (2.8),$$

де СПА – середній показник адгезії;

КА – коефіцієнт адгезії.

ІАМ можна розглядати як інтегральний показник адгезії мікроорганізмів.

Досліди з кожним штамом і препаратом виконували тричі, достовірність відмінностей між контрольними і дослідними значеннями показників визначали за допомогою критерію Стюдента.

Вплив соку журавлини на адгезію мікробних культур до полімерної поверхні та їх здатність утворювати біоплівки вивчали за методом A. Nostro і співавт. [178]. Після 24-годинної інкубації при 37 °С середовище із планктонною фазою мікроорганізмів видаляли. Мікроорганізми, які не адгезували, видаляли з лунок шляхом 3-кратного промивання фосфатним буфером (рН 7,2). Адгезовані мікроорганізми, які формували біоплівки на дні і стінках лунок, фіксували впродовж 1 год фіксатором Bouin пікринова кислота–формалін (40 %)–оцтова кислота (73:25:2). Після видалення фіксатора, лунки повторно тричі промивали фосфатним буфером. Біоплівки адгезованих бактерій забарвлювали впродовж 10 хв 0,2 % розчином кристал віолету. Надлишок барвника видаляли і лунки промивали дистильованою водою. У промиті лунки вносили по 250 мкл етанолу для вивільнення барвника і вимірювали оптичну щільність при 495 нм. Дослідження з кожним штамом при різних варіантах складу культурального середовища виконували паралельно у 4 лунках планшету і визначали середні значення інтенсивності забарвлення біоплівок.

Для статистичної обробки результатів застосовано методи варіаційної статистики і однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA).

2.3.4 Фармакологічні дослідження

Дослідження впливу фітосубстанцій і гранул зі ЗСЖБП на перебіг бактерійного циститу у щурів проводили у віварії кафедри фармакології і на базі навчально-наукової лабораторії морфологічного аналізу Івано-Франківського національного університету. Для експерименту використали 30 безпородних білих статевозрілих щурів самців масою 200 – 250 г. Експериментальним тваринам моделювали гостре бактерійне запалення сечового міхура шляхом триразового щоденного трансуретрального уведення у сечовий міхур 0,3 мл штаму *Escherichia coli* в концентрації 10^6 КУО/мл. У групі дослідження

проводили лікування гострого циститу шляхом щоденних пероральних уведень препарату «Канефрон®Н» (Біонорика СЕ, Німеччина) у формі крапель із розрахунку – 2 краплі на добу. У другій досліджуваній групі проводили лікування ЗСЖБП, уводячи його перорально із розрахунку – 0,01 г на добу. У третій групі проводили лікування гранулами зі ЗСЖБП, уводячи їх перорально із розрахунку – 0,06 г на добу. З експерименту тварин виводили на 14-ту добу. Евтаназію проводили відповідно до норм (після попереднього тіопентал-натрієвого наркозу із розрахунку 60 мг/кг¹ маси тіла тварин внутрішньочеревно). Забраний матеріал (сечовий міхур) фіксували на протязі 14 діб в 10 % розчині нейтрального формаліну (рН – 7,0), після чого проводили до парафінових блоків за загальноприйнятою методикою. Отримували зрізи товщиною 5 – 8 мкм із наступним забарвленням гематоксиліном і еозином. Проводили оглядову світлову мікроскопію. Тварин до і після експерименту утримували у спеціально обладнаному приміщенні, яке добре вентильоване, достатньо освітлене, за температури +20 – 22 °С, вологість повітря не перевищує 50 %, без обмежень у питній воді. Піддослідні особи жили в клітках одноярусного типу з передньою стінкою з металевої сітки. Добре забезпечені природнім і штучним освітленням. Крім щоденного прибирання кліток, двічі на місяць проводилось генеральне прибирання і дезінфекція розчином формаліну. Утримання тварин, їх харчування і маніпуляції з ними проводилися з дотриманням етичних і законодавчих норм та вимог при виконанні наукових і морфологічних досліджень, відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), додатку 4 до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженого наказом МОЗ України № 755 від 12.08.1997 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000), «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організації форм роботи з використанням експериментальних тварин» та положення «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухваленого Першим Національним конгресом з

біоетики (Київ, 2001 р.); згідно Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р.

Вивчення *гострої токсичності* фітосубстанцій із журавлини болотної плодів і гранул зі ЗСЖБП проводили експрес-методом [73]. Формували 3 групи з 10 щурів масою 180-200 г. Тварин утримували в умовах природного світлового режиму за сталих вологості (50 – 55 %) і температури повітря (20 –22 °С) [23]. Попередньо акліматизованих протягом 5 діб щурів залишали голодувати протягом ночі (з вільним доступом до води). На ранок тваринам внутрішньо-шлунково вводили суспензії досліджуваних зразків, а саме : гранули – в дозі 3 г, ЗСЖБП – у дозі 0,6 г і жмих – у дозі 1,5 г у два прийоми по 5 мл на тварину з інтервалом у 4 год. Протягом 14 діб реєстрували летальність, вимірювали масу тіла на 3 і 7 добу, слідкували за загальним станом тварин.

Визначення гемоглобіну проводили за допомогою метода Салі. Для його проведення використовували набір з трьох пробірок. У середню (до мітки 2) очною піпеткою наливали 0,1 нормальний розчин кислоти хлоридної. Капіляром набирали 20 мкл (0,02 мл) крові, кінчик його витирали ватою і кров обережно видували на дно пробірки, а верхнім шаром кислоти промивали капіляр. Перемішували отриману суміш і залишали її на 5 хв. Внаслідок гемолізу еритроцитів із гемоглобіну утворюється солянокислий гематин коричневого кольору. У пробірку по краплях добавляли воду очищену, перемішуючи вміст пробірки скляною паличкою до тих пір, поки колір у ній не порівняється з кольором стандартів. Кількість гемоглобіну у грамах на 100 мл визначали за нижнім меніском рідини. У міжнародній системі (SI) кількість гемоглобіну визначають у грамах на 1 літр, тому отриманий результат множили на 10.

Для визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова у градуйований на 100 ділень капіляр Панченкова набирали до мітки «Р» 5 % розчин цитрату натрію і переносили його на годинникове скло. Потім у тому ж капілярі набирали двічі кров до мітки «К» і обидва рази видували її на годинникове скло. Кров, ретельно перемішану з цитратом натрію, знову набирали у капіляр до мітки «К». Капіляр закріплювали в штативі вертикально (або під

кутом в 50°). ШОЕ розраховували через 1 годину.

Для підрахунку лейкоцитів проводили розведення крові в 20 разів. У пробірку Відаля вносили 0,4 мл 3 % розчину оцтової кислоти і додавали 0,02 мл крові. Оцтова кислота викликає лізис еритроцитів, не ушкоджуючи лейкоцити.

Пробірку з розведеною кров'ю ретельно струшували так, щоб формені елементи рівномірно розподілялися у рідині, після чого заповнювали камеру Горяєва. Підрахунок проводили в 100 великих квадратах. Число лейкоцитів, підраховане в них, ділили на 100 та множили на 250 і на 20 (ступінь розведення).

Для підрахунку еритроцитів розведення крові проводили у 200 разів 3 % розчином натрію хлориду. Підрахунок проводили у п'яти великих квадратах, кожний з яких розділений на 16 маленьких, розміщених по діагоналі сітки Горяєва.

2.3.5 Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень проводили відповідно до методик, наведених у ДФУ 2.0, Том 1, п. 5.3, ст. 840–854 [19].

Висновки до розділу 2

1. Розроблено загальну методологію фармацевтичної розробки фітосубстанцій і гранул зі ЗСЖБП на основі безвідходної технології переробки ЛРС журавлини болотної.

2. Наведено короткий опис об'єктів досліджень, а саме: журавлини болотної плодів, згущеного соку журавлини болотної плодів; жмиху, що залишився після відтискання соку; ДР, що були використані в розробці складу гранул.

2. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме: фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, фармакологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості фітосубстанцій і гранул зі ЗСЖБП.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Шляхи раціональної переробки плодів журавлини болотної з метою створення фітопрепаратів на їх основі. Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 21-23 листопада 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. С. 40–41.

2. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Методи одержання і стандартизація субстанції з журавлини болотної для застосування в урологічній практиці. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю м. Луганськ, 27-28 березня 2014 р. Луганськ, 2014. С. 123.

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИДИЛЬНОЇ СИСТЕМИ

3.1 Аналіз асортименту лікарських препаратів і дієтичних добавок, що призначені для профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи

Для обґрунтування доцільності розробки фітопрепаратів на основі журавлини болотної плодів було проведено маркетингове дослідження ЛП і ДД рослинного походження, що призначені для профілактики і лікування ІСС. Відповідно до Державного реєстру лікарських засобів (станом на грудень 2019 р.) на фармацевтичному ринку України налічувалось 38 ЛП, що призначені для профілактики і лікування ІСС [22]. Перелік досліджуваних ЛП, їх склад, виробники і термін дії реєстраційного посвідчення наведено в додатку Е. Враховуючи те, що в Україні здійснення державної реєстрації ЛП є доволі складним процесом, все більше виробників для економії коштів реєструють препарати як дієтичні добавки (ДД) [103, 104, 111]. Відповідно, ми також провели аналіз ринку ДД, які використовують для профілактики ІСС. Встановлено, що станом на грудень 2019 р. було зареєстровано 99 ДД, які рекомендовано застосовувати у разі ІСС. Співвідношення ЛП і ДД наведено на рис. 3.1, з якого видно, що кількість ДД перевищує ЛП у 2,6 рази.

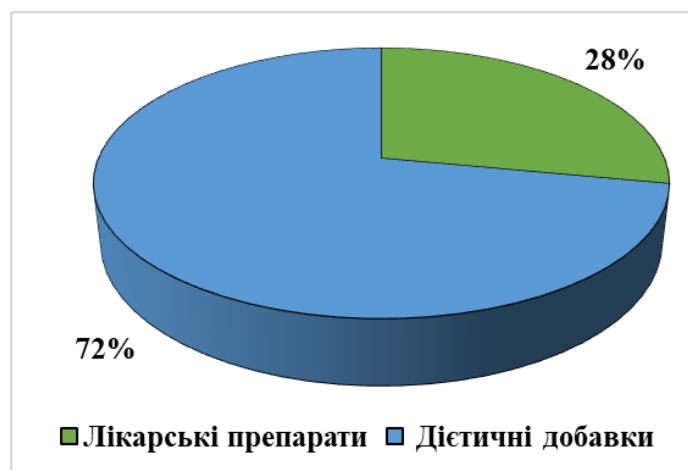


Рис. 3.1 Частка співвідношення ЛП і ДД, що застосовуються проти ІСС

Проаналізувавши ЛП за Державним реєстром, встановили, що ліки склались з 3 груп згідно з АТС-класифікацією (рис. 3.2). Найбільшу частку на ринку України становили 30 ЛП (79 %), які належали до групи G04B X.

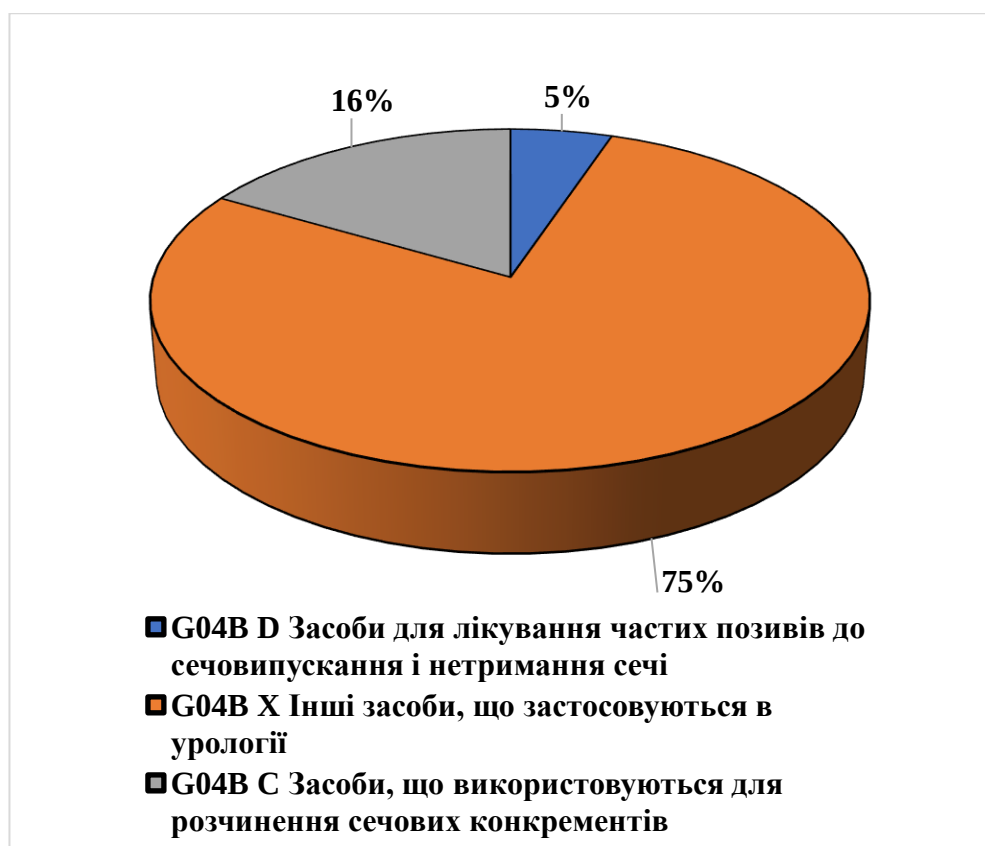


Рис. 3.2 Розподіл ЛП для профілактики і лікування ІСС згідно з АТС-класифікацією

У цій групі представлено препарати, які виготовляють українські виробники (ТОВ Науково-виробнича компанія «Ейм», ПАТ «Київмедпрепарат», ПАТ «Галичфарм», ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», ПАТ «Фармак», ТОВ «Валарнін Фарма», ПрАТ «Ліктрави», ПрАТ «Технолог»), австрійські (Ріхарт Бітгнер АГ), німецькі (Омега Фарма Меньюфекчерінг ГмбХ і Ко.КГ, Біонорика СЕ, Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко, Фарма Вернігероде ГмбХ, Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ), швейцарські (ОМ Фарма СА).

Група G04B C «Засоби, що використовуються для розчинення сечових конкрементів» становила 16 % ринку ЛП для ІСС і включала 6 ЛП. З них 4 препарати виробляються на території України такими виробниками: ТЗОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Фітолін капсули № 30 і № 60, Фітолїт форте Н), ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» (Гірчака пташиного трава); по одному ЛП виготовлені польським виробником ТОВ «Гербаполь» Варшава (Фітолїзин паста) та індійським Хімалая Драг Компані (Цистон табл.).

Групу G04BD20 представлено 2 ЛП (5 %), а саме: Урохолум краплі по 25 і 40 мл, виробник ТОВ «ДКП Фармацевтична фабрика», Україна.

Згідно з результатами проведеного дослідження, на ринку більшість ЛП були вітчизняного виробництва.

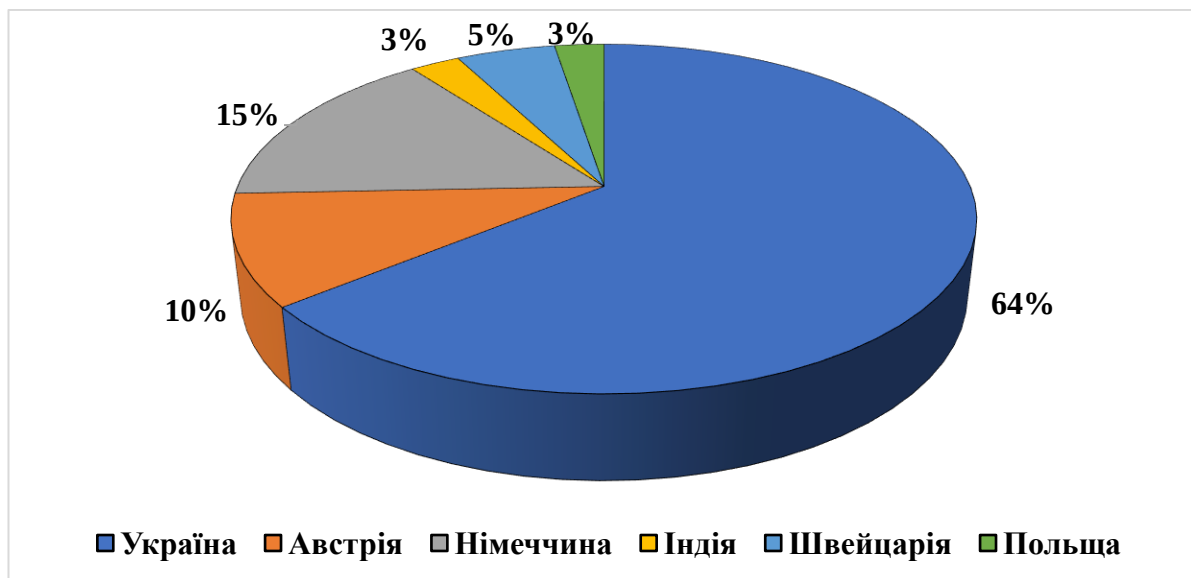


Рис. 3.3 Розподіл ЛП для профілактики і лікування ІСС за країнами виробниками

Співвідношення між препаратами вітчизняного і закордонного виробництва становило 2:1 (рис. 3.3). Іноземні виробники представляли переважно компанії з Німеччини, Австрії, Швейцарії, Польщі та Індії.

За складом компонентів 87 % досліджуваних ЛП для лікування і профілактики ІСС – алопатичні препарати, 13 % – гомеопатичні засоби. Монокомпонентними ЛП були Афлазин (сухий екстракт гібіскусу), Цистинол акут (сухий екстракт листя мучниці звичайної), Цисто-аурин (сухий екстракт трави золотарника звичайного), Гірчака пташиного трава (виробник «Віола»), Уро-Ваксом (лізат бактерій *E. coli*); всі інші ЛП – багатоконпонентні. Серед рослин, що найчастіше входили у склад ЛП, були хвощ польовий (12 препаратів), любисток лікарський (11 препаратів), спориш звичайний і золотушник звичайний (8 препаратів), береза, цибуля ріпчаста, пирій повзучий, петрушка кучерява (6 препаратів). Повний перелік рослин і препаратів, у склад яких вони входили, наведено у Додатку 3.

На рис. 3.4 зображено розподіл ЛП для лікування і профілактики ІСС залежно від ЛФ. Найбільшу кількість препаратів було представлено у формі крапель – 12 найменувань (31,5 %), дещо менше становили капсули і таблетки – по 8 найменувань (21,2 %), збори – 5 засобів (13 %), сироп – 2 найменування (5 %), інші форми (трава, паста і гель) – по 1 засобу (2,7 %).

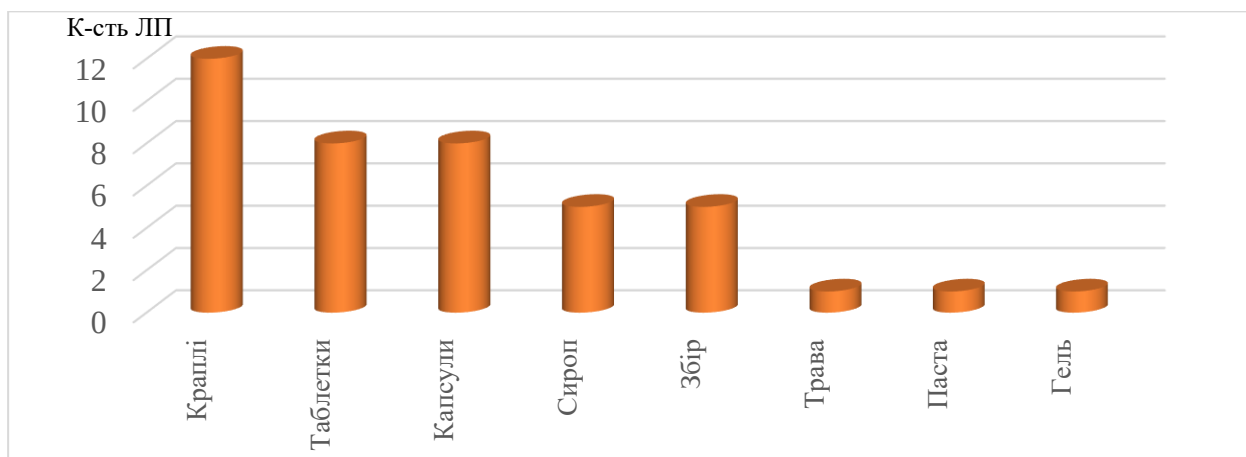


Рис. 3.4 Розподіл ЛП для лікування і профілактики ІСС за лікарськими формам

Провівши аналіз ринку ДД, які використовуються для профілактики ІСС, встановлено, що вони належали до двох груп, а саме: ДД для підтримання функцій і зниження ризику загострень запальних захворювань сечостатевої системи; ДД, що покращують функцію сечовивідної системи і з сечогінним ефектом (рис. 3.5). Повний перелік ДД наведено в Додатку Є.



Рис. 3.5 Дієтичні добавки, що використовуються при ІСС

У обох групах переважали препарати вітчизняного виробництва. Так, 59 % ДД, що покращують функцію сечової системи із сечогінним ефектом, були

вітчизняного виробництва, решту 41 % складали препарати імпортного виробництва (Індія – 6,8 %, Італія та Індонезія – по 5 %, США, Польща, Болгарія – по 3,3 %; виробникам із Франції, Латвії, Іспанії, Туреччини, Німеччини, Португалії, Сан Марину та В'єтнаму належали по 1,7 %). Серед українських ДД переважали препарати у формі капсул – 40 %; 22,9 % складали краплі, 17 % – таблетки, 5,7 % – чаї, а по 2,9 % – фільтр пакети, збори, капсули у поєднанні з саше, пасти і сиропи. Іноземні ДД представлено капсулами (52 %), таблетками (40 %), ЛРС листям і розчином (по 4 %).

ДД для підтримання функцій і зниження ризику загострень запальних захворювань сечостатевої системи представлено 59 % вітчизняних препаратів, 10,3 % складали ДД, виготовлені в Індії, 5 % – у Чеській Республіці та Польщі, 2,6 % – в Італії, Швейцарії, Латвії, Іспанії, Болгарії, Шрі-Ланці, В'єтнамі та Канаді. Серед вітчизняних ДД переважали препарати у формі капсул і фільтр пакетів (по 26 %), трави і чаю (по 21,8 %), рідини для внутрішнього вживання (4,3 %). Іноземні виробники представлено капсулами (43,75 %), таблетками (25 %), порошками (12,5 %), сиропом, чаєм і суспензією (по 6,25 %). Загальний розподіл ДД за формами випуску наведено на рис. 3.6. Як свідчать дані досліджень, найчастіше ДД випускали у формі капсул і таблеток, дещо рідше зустрічались чаї, краплі і рослинна сировина для подальшого приготування настою чи відвару.

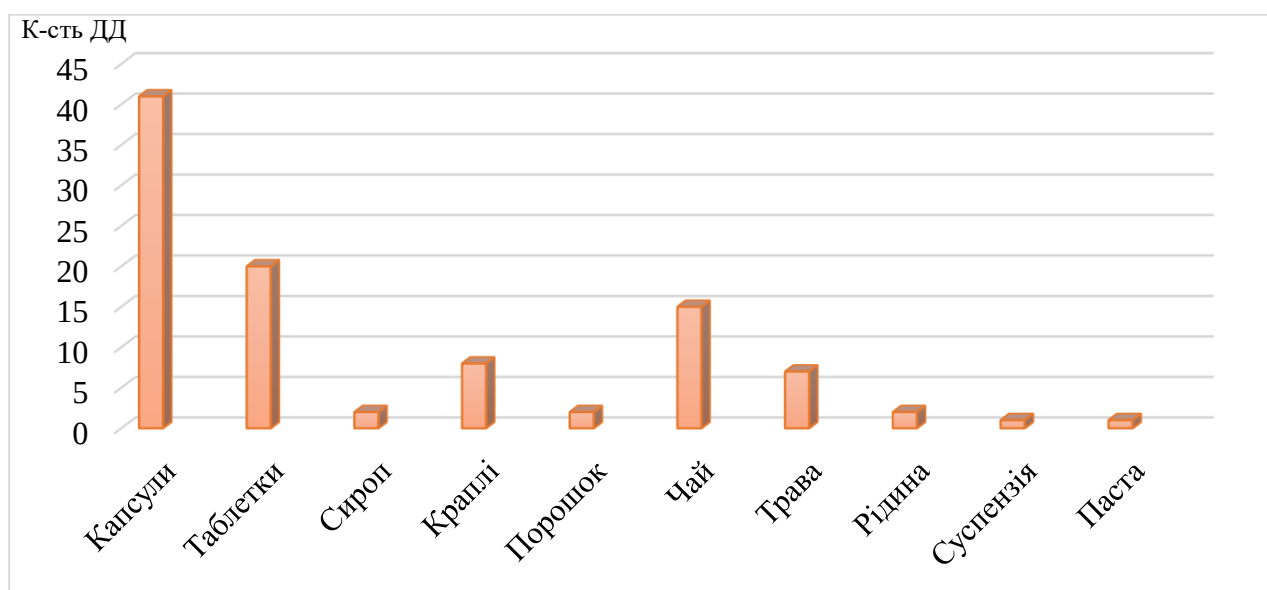


Рис. 3.6 Розподіл дієтичних добавок за формою випуску

Співвідношення ДД за джерелом походження наведено на рис. 3.7. За складом більшість ДД були рослинного походження (78 %), менше – комбінованого (20 %), синтетичні ДД зустрічались найрідше (2 %).

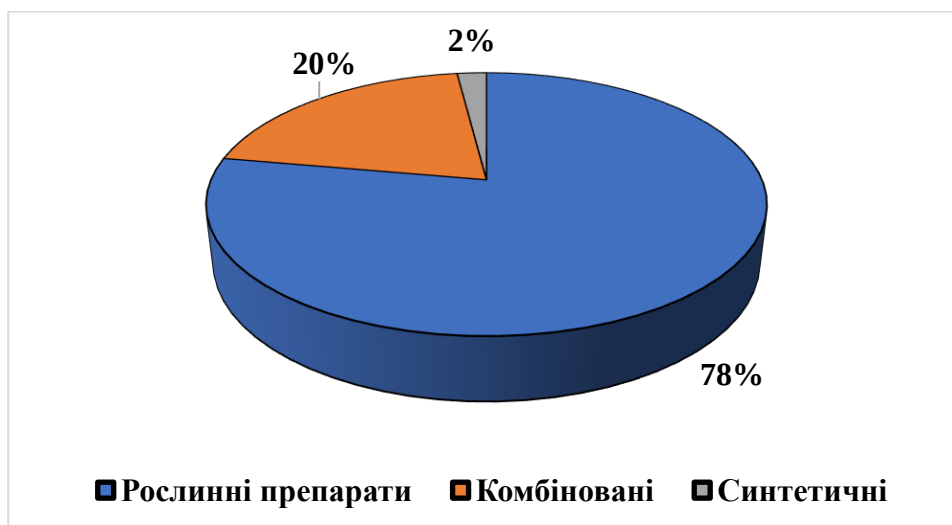


Рис. 3.7 Співвідношення дієтичних добавок за джерелами походження

Найчастіше у складі ДД зустрічалися такі рослини як журавлина болотна (30 засобів), хвощ польовий (26 засобів), спориш пташиний (19 засобів), мучниця звичайна (17 засобів), ромашка лікарська (13 засобів). Повний перелік рослин і ДД, у склад яких вони входили, наведено в Додатку ІІ.

3.2 Цінова політика лікарських препаратів, які призначені для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи

Основними параметрами якості надання фармацевтичної допомоги згідно з вимогами ВООЗ є ефективність, доступність і раціональне використання ЛП. Для оцінки економічної доступності для кожного з препаратів було розраховано коефіцієнт ліквідності ціни (K_{liq}), який відображає стан конкурентності на фармацевтичному ринку в конкретному періоді і частково може характеризувати доступність ЛП. Величину K_{liq} розраховували за формулою:

$$K_{liq} = (P_{i \max} - P_{i \min}) / P_{i \min},$$

де $P_{i \max}$ – максимальна оптова ціна і-препарату, грн.;

$P_{i \min}$ – мінімальна оптова ціна і-препарату, грн.

За даними розрахунків, досліджувані ЛП були розподілені на три групи:

$K_{liq} \leq 0,12$; $0,12 \leq K_{liq} \leq 0,21$; $K_{liq} \geq 0,22$. До першої групи належав 1 препарат вітчизняного виробництва (Фітоліт форте Н капс. № 30) і 3 препарати виробництва Німеччини (Солідагорен кр. 20 мл, 50 мл та Цистинол Акут табл. № 30). У другій групі – 23 ЛП, 17 з яких виготовляються в Україні (Нефрофіт збір 50 г і 100 г, Нейрофіт збір фільтр-пакети 1,5 г №20, Фітоліт капс. № 30 та № 60, Фітоліт форте Н капс. № 60, Тринефрон-Здоров'я кр. 50 мл та 100 мл, Тринефрон-Здоров'я капс. № 60, Уронефрон сироп 100 мл, Афлазин капс. № 30, Фітоцистол збір фільтр-пакети № 20, Фітонефрол збір фільтр-пакети № 20, Гірчак пташиний трава 50 г, Уролесан кр. 25 мл, сироп 180 мл та капсули № 40), 6 – закордонних: Німеччина (Канефрон Н кр. 100 мл і табл. № 60), Австрія (Гентос кр. 20 і 50 мл, Гентос табл. № 40) і Швейцарія (Уро-Ваксом капс. № 30). У третю групу ввійшли 4 імпортованих ЛП виробництва Німеччини (Цисто-Аурин табл. № 20), Австрії (Гентос табл. № 20), Індії (Цистон табл. № 100), Польщі (Фітолізин паста 100 г) і 9 вітчизняних ЛП (Уронефрон гель 100 г і кр. 25 і 50 мл, табл. № 60, Урохолум кр. 25 і 40 мл, Нефродол табл. № 60, Урохолум кр. 25 і 40 мл). Постачальників, виробників і розподіл ЛП за коефіцієнтом ліквідності наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Результати розрахунку коефіцієнтів ліквідності ціни на лікарські
препарати для профілактики і лікування ІСС**

Величина K_{liq}	Лікарські препарати	Виробники	Постачальники
1	2	3	4
$K_{liq} \leq 0,12$	Фітоліт форте Н капс., № 30	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	БадМ, Вента
	Солідагорен кр., 20 мл	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	Конекс, БадМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс
	Солідагорен кр., 50 мл	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	Конекс, БадМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс
	Цистинол Акут табл., № 30	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	БадМ, Конекс

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
0,12 ≤ K _{liq} ≤ 0,21	Гентос кр., 20 мл	Ріхард Біттнер АГ, Австрія	Волиньфарм, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Фіто-Лек
	Гентос кр., 50 мл	Ріхард Біттнер АГ, Австрія	Волиньфарм, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Фіто-Лек
	Гентос табл., № 40	Ріхард Біттнер АГ, Австрія	Волиньфарм, БаДМ, О.Л.КАР. Конекс, Фіто-Лек
	Канефрон Н кр., 100 мл	Біонорика СЕ, Німеччина	Волиньфарм, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Фіто-Лек, Томаш, Аметрин
	Канефрон Н табл., № 60	Біонорика СЕ, Німеччина	Волиньфарм, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Фіто-Лек, Томаш, Аметрин
	Нефрофіт збір, 100 г	ТОВ Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм», Україна	БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Фіто-Лек, Галафарм, Томаш, Аметрин
	Нефрофіт збір, 50 г	ТОВ Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм», Україна	БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Фіто-Лек, Аметрин
	Нефрофіт збір, фільтр-пакети 1,5 г, № 20	ТОВ Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм», Україна	Волиньфарм, Томаш, Конекс, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Фіто-Лек, Аметрин
	Фітоліт капс., № 30	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	Волиньфарм, Галафарм, Конекс, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Фіто-Лек
	Фітоліт капс., № 60	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	Волиньфарм, Конекс, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Фіто-Лек
	Фітоліт форте Н капс., №60	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	Волиньфарм, Галафарм, Конекс, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Фіто-Лек
	Тринефрон-Здоров'я кр., 100 мл	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	Волиньфарм, Галафарм, Конекс, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Фіто-Лек, Тотус-фарм, Томаш
	Тринефрон-Здоров'я кр., 50 мл	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	Волиньфарм, Конекс, БаДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Фіто-Лек, Тотус-фарм, Томаш, Аметрин

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
0,12 ≤ K _{liq} ≤ 0,21	Тринефрон-Здоров'я капс., № 60	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	Волиньфарм, Галафарм, Конекс, БАДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Фіто-Лек, Аметрин
	Уронефрон сироп, 100 мл	ПАТ «Фармак», Україна	Волиньфарм, БАДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин, Фіто-Лек
	Афлазин капс., № 30	ТОВ «Валартін Фарма», Україна	Волиньфарм, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс
	Фітоцистол збір, фільтр-пакети № 20	ПрАТ «Ліктрави», Україна	Фіто-Лек, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин
	Фітонефрол збір, фільтр-пакети № 20	ПрАТ «Ліктрави», Україна	Аметрин, БАДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм
	Гірчак пташиний трава, 50 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна	Волиньфарм, Томаш, БАДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин
	Уро-Ваксом капс., № 30	ОМ Фарма СА, Швейцарія	Волиньфарм, БАДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс
	Уролесан кр., 25 мл	ПАТ «Галичфарм», Україна	Волиньфарм, БАДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Фіто-Лек
	Уролесан капс., № 40	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	Волиньфарм, Томаш, БАДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Фіто-Лек
	Уролесан сироп, 180 мл	ПАТ «Галичфарм», Україна	Волиньфарм, Томаш, БАДМ, О.Л.КАР. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин, Фіто-Лек

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
K _{liq} ≥ 0,22	Гентос табл., № 20	Ріхард Бітнер АГ, Австрія	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Фіто-Лек, Томаш, Аметрин
	Фітолізин паста, 100 г	ТОВ Гербаполь Варшава, Польща	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Фіто-Лек, Томаш, Аметрин
	Цистон табл., № 100	Хімалая Драг Компані, Індія	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Томаш
	Уронефрон гель, 100 г	ПАТ «Фармак», Україна	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин, Фіто-Лек
	Уронефрон кр, 25 мл	ПАТ «Фармак», Україна	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин, Фіто-Лек
	Уронефрон кр, 50 мл	ПАТ «Фармак», Україна	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин, Фіто-Лек
	Уронефрон табл., № 60	ПАТ «Фармак», Україна	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин, Фіто-Лек
	Урохолум кр., 25 мл	ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна	Волиньфарм, Томаш, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин, Фіто-Лек
	Урохолум кр., 40 мл	ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна	Волиньфарм, Томаш, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Галафарм, Аметрин, Фіто-Лек
	Нефродол табл., № 60	ПрАТ «Технолог», Україна	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Аметрин, Фіто-Лек
	Цисто-Аурин табл., № 20	Еспарма Фарма Сервісез ГмбХ, Німеччина	Волиньфарм, БадМ, O.L.KAR. Фарм-Сервіс, Конекс, Аметрин

Наступним етапом дослідження стало визначення коефіцієнту адекватності платоспроможності населення. Цей показник прямо пропорційно залежить від зростання ціни ЛП і обернено – від збільшення зарплати. Тому за даними Державної служби статистики України було проведено вивчення середньої заробітної плати громадян України за 2018 – 2019 рр. для подальшого розрахунку

коефіцієнта адекватності платоспроможності населення. Середня заробітна плата населення за 2019 р. коливалася від 9223,00 грн. (01.2019 р.) до 12264,00 (12.2019 р.) грн. Дещо нижчі зарплати були в Івано-Франківській області, а саме від 7775,00 грн. (01.2019 р.) до 9625,00 грн. (12.2019 р.). Динаміку зміни середньої заробітної плати населення України та Івано-Франківської області за 2019 р. наведено на рис. 3.8.

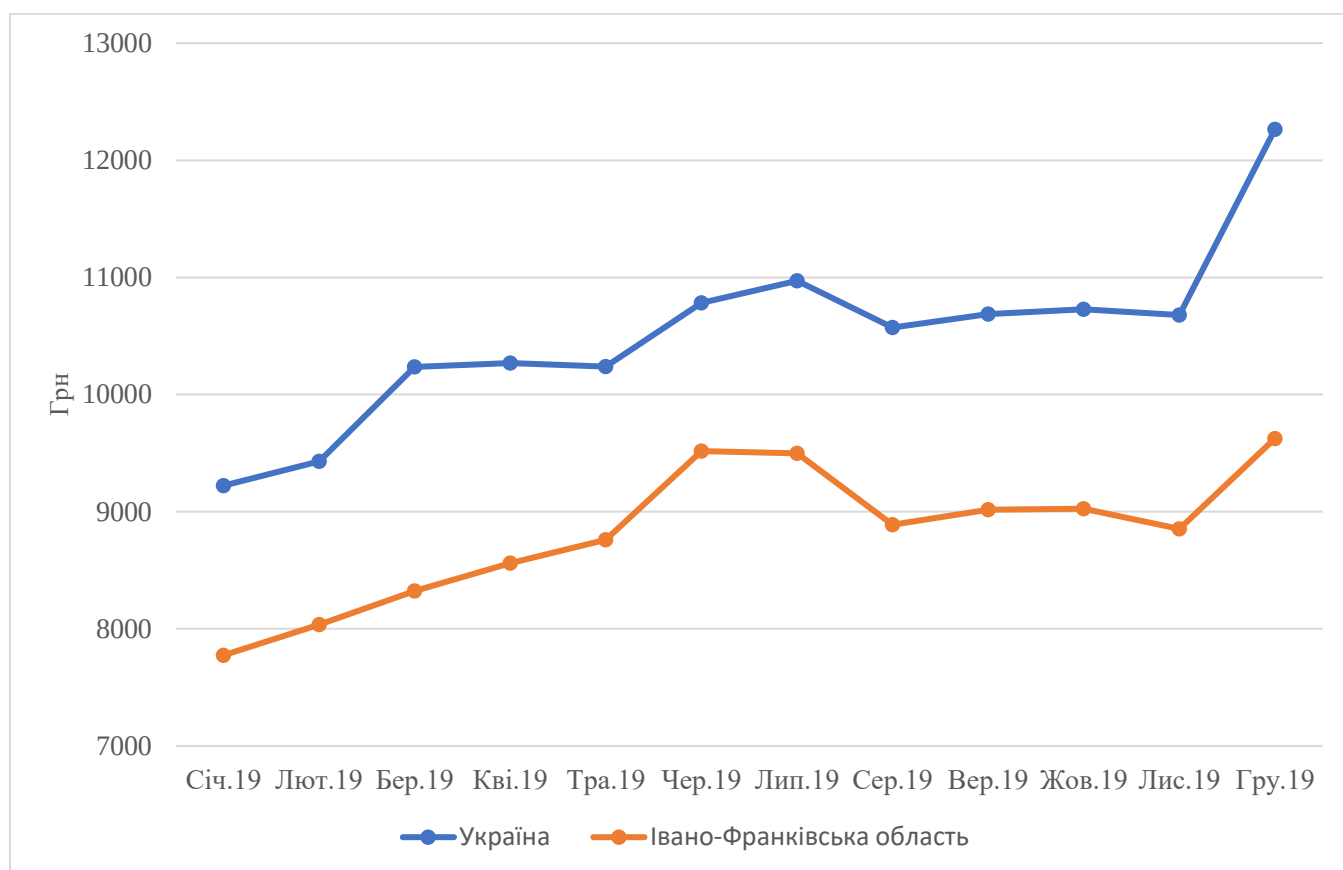


Рис. 3.8 Динаміка зміни середньої заробітної плати населення України та Івано-Франківської області за 2019 р.

Розрахунок коефіцієнта адекватності платоспроможності ($K_{a.s.}$), значення якого характеризує доступність препаратів і гарантує їх продаж в умовах низького попиту населення, обчислювали за формулою:

$$K_{a.s.} = P_i / W_{a.w.} \times 100\%,$$

де P_i – середня ціна препарату, грн.;

$W_{a.w.}$ – середня заробітна плата за певний період, грн.

Результати розрахунків наведено в табл. 3.2.

**Результати розрахунку коефіцієнтів адекватності платоспроможності на
ЛП для профілактики і лікування ІСС**

Назви препаратів	К-сть позицій	Ціна min, грн	Ціна max, грн	Ціна серед., грн	K _{a.s}
Гентос кр., 20 мл	5	183,8	218,99	204,73	1,67
Гентос кр., 50 мл	5	293,44	352,75	322,66	2,64
Гентос табл., № 20	7	104,5	137,75	118,69	0,97
Гентос табл., № 40	5	255,25	306,88	283,95	2,32
Гентос Форте капс., № 40	6	341,06	448,58	378,64	3,09
Канефрон Н кр., 100 мл	7	178,83	208,02	191,63	1,56
Канефрон Н табл., № 60	7	212,51	246,26	225,14	1,84
Фітолізин паста, 100 г	7	135,83	176,41	149,48	1,22
Нефрофіт збір, 100 г	7	47,81	56,78	50,81	0,41
Нефрофіт збір, 50 г	4	31,93	36,90	34,03	0,28
Нефрофіт збір, фільтр-пакети 1,5 г, № 20	7	32,29	39,07	35,04	0,29
Уролесан кр., 25 мл	6	121,41	143,15	131,93	1,08
Уролесан капс., № 40	7	162,62	195,98	176,30	1,44
Уролесан сироп, 180 мл	8	118,66	143,04	129,02	1,05
Фітоліт капс., № 30	5	38,54	44,92	42,52	0,35
Фітоліт капс., № 60	6	76,42	87,64	83,04	0,68
Фітоліт Форте Н капс., № 30	2	53,57	53,57	53,57	0,44
Цистон табл., № 100	5	125,07	153,33	136,39	1,11
Тринефрон-Здоров'я кр., 100 мл	8	106,88	124,10	116,83	0,95
Тринефрон-Здоров'я кр., 50 мл	8	62,63	71,00	67,30	0,55
Тринефрон-Здоров'я капс., № 60	7	131,57	147,85	141,02	1,15
Уронефрон гель, 100 г	7	83,67	103,35	92,73	0,76
Уронефрон кр, 25 мл	7	52,49	64,44	59,72	0,49
Уронефрон кр, 50 мл	7	74,48	91,20	84,65	0,69
Уронефрон сироп, 100 мл	7	58,18	69,07	64,98	0,53
Уронефрон табл, № 60	7	103,57	126,46	117,15	0,96
Урохолум кр., 25 мл	8	66,11	84,26	75,34	0,61
Урохолум кр., 40 мл	8	81,36	103,71	92,73	0,76
Афлазин капс., № 30	3	210,23	236,77	224,86	1,83
Фітоцистол збір в пак., № 20	7	31,87	37,19	34,53	0,28
Солідагорен кр., 20 мл	3	120,87	123,97	122,35	0,99
Солідагорен кр., 50 мл	3	254,96	271,34	261,64	2,13
Фітонефрол збір в пак., № 20	6	32,23	37,76	35,18	0,29
Нефродол табл., № 60	6	182,2	229,29	201,62	1,64
Гірчака пташиного трава, 50 г	5	9,86	11,7	10,86	0,09
Уро-Ваксом капс., №30	4	439,31	486,57	462,89	3,77
Цисто-Аурин табл., №20	5	95,34	118,80	107,13	0,87
Цистинол Акут табл., №30	2	213,74	231,63	222,69	1,82

Згідно з проведеними дослідженнями встановлено, що найменший коефіцієнт адекватності платоспроможності K_{a.s} мали препарати Фітоліт форте Н капс. № 30 і Цистинол Акут табл. № 30. До цієї групи також належав засіб

Солідагорен краплі по 20 і 50 мл, що є дороговартісним препаратом, але ЛП потрапив до неї через малу кількість постачальників, що представляють його на ринку.

Відповідно до отриманих результатів, більшість ЛП мали відносно низький коефіцієнт адекватності платоспроможності, що забезпечує доступність препаратів і гарантує попит на них навіть за умови низької платоспроможності населення. Найнижчий коефіцієнт адекватності платоспроможності мали такі вітчизняні ЛП: Гірчака пташиного трава у пачках по 50 г (0,09), Нефрофіт збір у пачках по 50 г і Фітоцистол збір у пакетах по 1,5 № 20 (по 0,28) і Нефрофіт збір у фільтр-пакетах по 1,5 г № 20 і Фітонефрол збір у пакетах по 1,5 г № 20 (по 0,29). Найбільший показник коефіцієнту адекватності платоспроможності мали ЛП закордонного виробництва, а саме: Уро-Ваксом у капсулах № 30 (3,77) і Гентос Форте у капсулах № 30 (3,09).

Більшість ЛП як вітчизняного, так й іноземного походження, які призначені для профілактики і лікування ІСС, були рідкої форми випуску, проте вітчизняні ЛП, що мали найнижчий коефіцієнт адекватності платоспроможності, відпускались у формі фасованої ЛРС. Такі ЛП характеризуються певними незручностями у застосуванні, наприклад, неточністю дозування – для фасованої ЛРС необхідно самостійно готувати настій чи відвар. Ці недоліки відсутні у твердих ЛФ, зокрема гранулах.

Отже, маркетинговими дослідженнями було становлено, що журавлини болотної плоди використовуються лише у складі ДД для профілактики ІСС, проте повністю відсутні серед діючих інгредієнтів ЛП. З огляду на вище зазначене, перспективною є розробка фітосубстанцій і ЛП на основі журавлини болотної плодів для лікування і профілактики ІСС.

Висновки до розділу 3

1. Маркетинговий аналіз ринку ЛП для профілактики і лікування ІСС показав, що серед них переважали вітчизняні препарати (64 %), які представлено 9-ма фірмами виробниками. ЛП іноземного виробництва становили 36 % і були

представлені 8-ма виробниками (4 – із Німеччини, по 1 – з Австрії, Швейцарії, Польщі та Індії).

2. Встановлено, що згідно АТС-класифікації ЛП для профілактики і лікування ІСС належали до 3 груп, а саме: G04B X «Інші засоби, що застосовуються в урології» (79 %), G04B C «Засоби, що використовуються для розчинення сечових конкрементів» (16 %) і G04B D20 «Засоби для лікування частих позивів до сечовипускання і нетримання сечі» (5 %).

3. Проведені дослідження показали, що основну частину ЛП для профілактики і лікування ІСС випускають у формі крапель (31,5 %), дещо менше – у формі таблеток і капсул (по 21,2 %), інші лікарські форми – не перевищують 5 %.

4. Виявлено, що кількість ДД для профілактики ІСС переважала у 2,6 рази кількість ЛП. ДД належали до двох груп, а саме: для підтримання функцій і зниження ризику загострень запальних захворювань сечостатевої системи; ДД що покращують функцію сечовивідної системи і з сечогінним ефектом. Серед проаналізованих ДД 58 % були вітчизняного виробництва.

5. Аналіз складу ЛП рослинного походження показав, що 87 % із них є алопатичні засоби, а 13 % – гомеопатичні. Серед рослин, що найчастіше входили у склад ЛП були: хвощ польовий (12 препаратів), любисток лікарський (11 препаратів), спориш звичайний і золотушник звичайний (по 8 препаратів), береза бородавчаста, цибуля ріпчаста, пирій повзучий, петрушка кучерява (по 6 препаратів). Серед проаналізованих ДД більшість засобів були рослинного походження (78 %); комбіновані ДД становили 20 %, синтетичні ДД – 2 %. У складі ДД найчастіше зустрічались такі рослини, як журавлина болотна (30 препаратів), хвощ польовий (26 препаратів), спориш пташиний (19 препаратів), мучниця звичайна (17 препаратів), ромашка лікарська (13 препаратів).

6. Визначено, що значення коефіцієнта ліквідності (K_{liq}) для досліджуваного асортименту ЛП не перевищувало значення 0,5, що позитивно характеризує доступність ЛП для населення. Аналіз показника адекватності платоспроможності ($K_{a.s.}$) показав, що найбільше значення мав ЛП іноземного

виробництва – Уро-Ваксом капс., №30 (3,77 %) з високою середньою роздрібною ціною, а найменше значення – вітчизняний препарат Гірчака пташиного трава, 50 г (0,09 %). Загалом показники ($K_{a.s.}$) були у межах від 0,09 % до 3,77 %, що дозволяє вважати ЛП доступними, однак це пов'язано з ростом заробітної плати.

7. Встановлено, що на вітчизняному фармацевтичному ринку були відсутні ЛП із журавлини болотної плодів. Ця ЛРС входила у склад лише ДД у формі капсул і таблеток. Тому актуальним є отримання фітосубстанцій журавлини болотної плодів і розробка на їх основі ЛП у ЛФ, зручних до застосування.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Яцюк К. М. Федоровська М. І. Аналіз вітчизняного ринку фітозасобів для лікування та профілактики інфекцій сечовидільної системи. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 3. С. 18–22.

2. Яцюк К. М., Остапів О. П. Використання фітопрепаратів при лікуванні інфекцій сечовивідної системи у вагітних. *Інновації в медицині* : тези доповідей 85-тої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 265.

3. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Соціологічні опитування провізорів аптек м. Івано-Франківська щодо профілактичного та терапевтичного застосування препаратів журавлини болотної при інфекціях сечовидільної системи. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: тези доповідей наук.-практ. регіональної конф., м. Івано-Франківськ, 6-7 жовтня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 211.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ ФІТОСУБСТАНЦІЙ ІЗ ЖУРАВЛИНИ БОЛОТНОЇ ПЛОДІВ

4.1 Перспективи безвідходної переробки сировини при створенні фітосубстанцій і лікарського препарату із журавлини болотної плодів

За сучасних умов ринкової економіки велика увага приділяється проблемі найповнішого використання сировинних ресурсів. Важливу роль у вирішенні цього питання відіграє організація раціональної переробки ЛРС для подальшого її застосування в медичних цілях.

Для виробництва ЛП на основі ЛРС використовують як висушену, так і свіжу сировину. Актуальним завданням фармацевтичної науки є виділення фітокомплексів зі свіжої сировини, оскільки досвід застосування рослинних соків самостійно чи в складі ЛП свідчить про їх численні переваги порівняно з ЛП із висушеної сировини [3,14, 24, 57, 83, 97, 90].

Виділення і збереження БАР із ЛРС є актуальною темою сучасних фармацевтичних досліджень. Цінною сировиною для розробки фітопрепаратів є журавлини болотної плоди, які завдяки своїм корисним харчовим і лікарським властивостям широко використовуються в народній і традиційній медицині для лікування ІСС, застудних і стоматологічних захворювань [100, 102, 108]. Ця рослинна сировина містить велику кількість БАР, які зумовлюють широкий спектр фармакологічних ефектів [8, 85, 101]. Журавлини болотної плоди здатні проявляти антимікробні властивості стосовно головних уропатогенних штамів мікроорганізмів [102, 147, 154, 159, 161]. ПАЦ, що входять у їх склад, забезпечують пригнічення адгезії мікроорганізмів до тканин організму, зменшуючи таким чином можливість біоплівкоутворення, яке розглядається як важливий чинник патологічного процесу в сечовидільних шляхах [100, 152]. Журавлини плоди також проявляють антигелікобактерні та противірусні властивості. ЛРС є ефективним антиоксидантом, здатним пригнічувати окислення ліпопротеїнів. Експериментально підтверджено здатність сполук

журавлини пригнічувати ріст культур пухлинних клітин. Європейською асоціацією урологів рекомендовано вживання соку із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування ІСС. Однак, таку ЛФ складно стандартизувати та зберігати, а пацієнти часто відмовляються від її вживання у зв'язку зі специфічними органолептичними властивостями (сильно виражений кислий смак) [51, 52, 105, 111, 112].

Хоча плоди журавлини тривалий час добре зберігаються у свіжому вигляді, виникає необхідність їх консервування (висушування чи заморожування) для забезпечення безперервної роботи підприємства протягом року або подальшого виробництва субстанцій чи препаратів для медичних потреб. Один із шляхів переробки плодів журавлини передбачає отримання соку. Для концентрування БАР і покращення смакових якостей виготовляють згущений сік. Ця фітосубстанція може бути сировиною для виробництва гранул, пастилок, капсул та ін. Відходи, що утворюються у процесі переробки ЛРС (жмих), також можуть бути використані для отримання фітопрепаратів. Для цього відпрацьовану сировину висушують і, за потреби, подрібнюють. Такий жмих є цінним продуктом як у медицині, так і у харчовій промисловості, оскільки може бути використаний для виробництва гранул, таблеток, чаїв, а також як добавка у м'ясних і кондитерських виробках.

На основі маркетингового аналізу зареєстрованих в Україні ліків для профілактики і лікування ІСС, для створення нового ЛП було обрано гранули як ЛФ. Ця ЛФ має низку переваг порівняно з іншими твердими дозованими ЛФ (таблетками, капсулами, драже) [82, 88], а саме: простий технологічний процес, невелика кількість ДР у їхньому складі, краща біодоступність в організмі людини тощо. Для виробництва гранул у фармацевтичній промисловості використовують різні методи гранулювання: вологе, сухе [87, 93, 96], а також гранулювання розпилювальним висушуванням [128, 138]. Вибір методу гранулювання залежить від фізико-хімічних властивостей АФІ і ДР, показників текучості сумішей, швидкості вивільнення діючих речовин, економічної ефективності технологічного процесу та ін. [9, 15, 93, 139, 163, 171, 177].

4.2 Розробка технології згущеного соку журавлини болотної плодів

Для отримання соку були використані журавлини болотної плоди (ДСТУ 5035:2008 «Журавлина свіжа. Технічні умови»), зібрані у фазі стиглості на території Долинського району Івано-Франківської області протягом жовтня – листопада 2014 р.

Першим етапом роботи була розробка технології соку зі свіжих плодів журавлини болотної, яка б забезпечувала не менше 80 % виходу кінцевого продукту. Для виявлення оптимального методу отримання соку використано наступні технологічні методи:

I – відтискання соку з цільної ЛРС за допомогою механічного пресу;

II – відтискання попередньо подрібненої ЛРС за допомогою механічного пресу;

III – ручне відтискання попередньо подрібненої ЛРС;

IV – відтискання за допомогою механічного пресу ЛРС, яка піддавалася попередньому заморожуванню (з метою руйнування міжклітинних стінок у середині сировини).

При виконанні першого методу 1000,0 г попередньо промитих і висушених достиглих журавлини болотної плодів поміщали в механічний прес і затягували гвинт до припинення виходу соку із сировини.

У другому методі 1000,0 г промитої, просушеної ЛРС попередньо подрібнювали за допомогою електричного шнекового подрібнювача (фірми Bosch) протягом 5 хв. Після чого отриману масу поміщали у механічний прес і затягували гвинт до припинення виходу соку із сировини.

Третій метод полягав у ручному відтисканні 1000,0 г ЛРС через фільтрувальний матеріал. Відтискання проводили до моменту зупинки виходу соку із сировини.

У четвертому експерименті промиту просушену свіжу ЛРС піддавали попередньому заморожуванню ($t^{\circ} -18^{\circ}\text{C}$) протягом 7 днів із метою руйнування клітинних стінок у плодах. Після чого її розморожували і поміщали в механічний прес, гвинт затягували до повного припинення виходу соку із сировини.

Отриманий сік збирали в ємкість. Відсотковий вихід соку зі свіжої ЛРС, отриманого різними методами, наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Вихід соку зі свіжої ЛРС залежно від методу отримання (n = 5, P = 95 %)

№ методу	Кількість сировини, г	Вихід соку, мл	Вихід соку, %
I	1000,0	736 ± 5,27	73,6 ± 0,53
II	1000,0	800 ± 4,97	80,0 ± 0,5
III	1000,0	762 ± 6,25	76,2 ± 0,63
IV	1000,0	713 ± 6,34	71,3 ± 0,63

Відповідно до результатів наведених у табл. 4.1, найбільший вихід соку (біля 80 %) отримано шляхом відтискання попередньо подрібненої сировини (електричним шнековим подрібнювачем фірми Bosch) за допомогою механічного пресу [5]. Найменший вихід соку (біля 71,3 %) спостерігали при відтисканні попередньо замороженої сировини за допомогою ручного пресу. Кількості соку, отриманого при відтисканні пресом цільної сировини (біля 73,6 %) і ручному відтисканні (біля 76,2 %), мали середні значення виходу продукту.

Беручи до уваги те, що при всіх методах отримання соку не застосовувались високі температури, а механічні операції з ЛРС не впливають на зміну кількості БАР, для подальшої переробки й аналізу органолептичних і фізико-хімічних показників якості свіжого соку використовували зразки, отримані методом II з найвищим виходом продукту [108]. Результати досліджень наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Показники якості свіжого соку журавлини болотної плодів, отримані методом відтискання попередньо подрібненої сировини (n = 5, P = 95 %)

Показники	Методи визначення	Норми за МКЯ
1	2	3
Зовнішній вигляд	Органолептичний	Темно-червона рідина зі специфічним приємним запахом
pH	Потенціометричний за допомогою pH-метра	Від 2,4 до 2,5
Сухий залишок	Гравіметричний	Не менше 8 %

1	2	3
Ідентифікація БАР		
1. Органічні кислоти	ТШХ	Жовті плями на блакитному фоні
2. Окиснювальні феноли (поліфеноли, таніни)	Якісні реакції: 1. з розчином ферум (III) амоній сульфату; 2. з 1 % розчином желатини; 3. з 1 % розчином хініну гідрохлориду	Виникало темно-зелене забарвлення Виникала каламуть, яка зникла при надлишку желатину. Утворювався аморфний осад
3. Проантоціанідини	Реакція Bates-Smith	Утворювалось інтенсивно червоне забарвлення
Кількісне визначення БАР		
1. Органічні кислоти	Титриметричний	Не менше 0,78 %
2. Поліфеноли	Спектрофотометричний	Не менше 1,8 %
3. Таніни	Спектрофотометричний	Не менше 0,38 %
4. Проантоціанідини	Спектрофотометричний	Не менше 0,33 %

Отриманий сік – темно-червона рідина зі специфічним приємним запахом. Сухий залишок становить не менше 8 %, рН соку – 2,4–2,5.

Методи ідентифікації та кількісно визначення БАР наведено у розд. 2. Встановлено кількісний вміст БАР у свіжому соці журавлини болотної плодів, а саме: органічних кислот – не менше 0,78 %, поліфенолів – не менше 1,8 %, танінів – не менше 0,38 %, ПАЦ – не менше 0,33 %.

Для тривалого зберігання соку журавлини болотної плодів, концентрування БАР і подальшого отримання гранул на його основі, свіжо-отриманий сік піддавали згущенню. Згущення соку проводили за допомогою роторного вакуумного випаровувача LABOROTA 400 (Heidolph, Німеччина) за температури водяної бані (80 ± 5) °C, протягом 8 – 15 год і глибини вакууму – 0,6–0,8 кг·с/см² залежно від ступеня згущення. При використанні роторного випаровувача у колбу апарата поміщали свіжий сік журавлини болотної плодів і під'єднували її до приладу, зануливши у водяну баню.

Вибір кратності згущення свіжого соку обґрунтовувався потребою в отриманні концентрованого продукту, який за оптимальних затрат енергії,

вміщував би необхідну кількість БАР і одночасно виконував функцію зв'язувальної речовини. Тому процес упарювання проводили до отримання згущеного соку в кількості $\frac{1}{2}$ (50 %), $\frac{1}{3}$ (30 %), $\frac{1}{4}$ (25 %) від його початкової маси. Отримані зразки згущеного соку охолоджували, переносили у скляну тару з темного скла, закупорювали і зберігали в умовах холодильника за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$.

Однією зі стадій отримання гранул є зволоження. Недостатньо зволожена маса утворює сухі, крихкі гранули, а перезволожена маса налипає під час протискування через перфоровані пластини. Вибір зв'язувальних речовин і їх кількість залежать від фізико-хімічних властивостей суміші ДР і АФІ. Проте у нашому випадку зв'язувальною речовиною є згущений сік журавлини болотної, який також виконує функцію АФІ. Вибір оптимального ступеня згущення соку для гранулювання проводили залежно від здатності однакової кількості певного ступеня згущення АФІ утворювати грануляційну масу з ДР. Для дослідження 0,5 частин згущеного соку змішували з 1 частиною наповнювачів. Як наповнювачі використовували суміш глюкози і альгінату натрію у співвідношенні 1 : 1. Результати експерименту наведено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Характеристика грануляту залежно від ступеня згущення соку (n = 5)

Ступінь згущення соку	Зовнішній вигляд	Характеристика грануляту
$\frac{1}{2}$ (50 %)	Червона рідка маса з приємним запахом характерним для журавлини болотної плодів	При додаванні згущеного соку до речовин-наповнювачів утворюється пливка маса, що не здатна утворити гранули
$\frac{1}{3}$ (30 %)	Темно-червона в'язка маса зі специфічним приємним запахом	Отримано пластичну масу, з якої легко утворюються гранули
$\frac{1}{4}$ (25 %)	Темно-червона густа-в'язка маса зі специфічним приємним запахом	При додаванні згущеного соку утворюється суха маса, що потребує додаткового зволоження

Отже, згідно з отриманими результатами, для утворення гранул оптимальним є використання соку, згущеного до 30 % від його початкової маси. При введенні цього зразка до суміші наповнювачів утворювали масу грануляту, з

якої формували вологі гранули належної якості. Для визначення її якості використовували органолептичну пробу – невелику кількість грануляту стискали в руках. Тістоподібна маса, що утворилася, не повинна прилипати до пальців (перезволоження) чи розсипатися при падінні з висоти 15 – 20 см (недостатнє зволоження).

Менший рівень згущування (50 %) не дозволяв утворити стабільну грануляційну масу, з якої можна сформувати гранули. Отримана маса була пливка і не піддавалась гранулюванню. Рівень згущування соку більше 30 % від його початкової маси зумовлював втрату властивості ЗСЖБП зволожувати грануляційну суміш. У результаті отримували суху масу, що потребувала введення додаткових зволожувачів [181].

Іншим перспективним методом згущення соку є використання інфрачервоного сушіння у шафі зразка «Індиго». При використанні інфрачервоного випромінювання для отримання ЗСЖБП (ступінь згущення – 30 % від початкової маси), попередньо отриманий свіжий сік журавлини болотної плодів поміщали у інфрачервону сушарку, наливши його у ємкості тонким шаром, що не перевищував 1,0 см і висушували протягом 8 год за температури $(40 \pm 3) ^\circ\text{C}$. Для вибору оптимального методу згущення свіжого соку, проводили визначення вмісту БАР у зразках ЗСЖБП, отриманих з використанням вакуумного роторного випаровувача й інфрачервоної сушарки. Результати дослідження наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Уміст БАР у зразках ЗСЖБП, які отримували різними способами згущування (n = 5, P = 95 %)

БАР	Роторно-вакуумне випарювання	Інфрачервоне висушування
Органічні кислоти, %	$2,56 \pm 0,02274$	$2,96 \pm 0,0224$
Поліфеноли, %	$5,65 \pm 0,01094$	$6,71 \pm 0,0100$
Таніни, %	$1,15 \pm 0,00373$	$1,33 \pm 0,0017$
Проантоціанідини, %	$1,02 \pm 0,0004$	$1,19 \pm 0,0042$

Відповідно до отриманих результатів (табл. 4.4), максимальна кількість БАР зберігалася у зразках, що піддавались згущенню в інфрачервоній сушарці.

Цей метод обрано нами для отримання ЗСЖБП. Водночас, кількість БАР не значно відрізнялась у згущеному соці, отриманому за допомогою вакуумного роторного випаровувача, що дозволяє рекомендувати цей метод згущування як альтернативу при відсутності обладнання для інфрачервоного сушіння.

Технологічну схему отримання ЗСЖБП наведено на рис. 4.1.

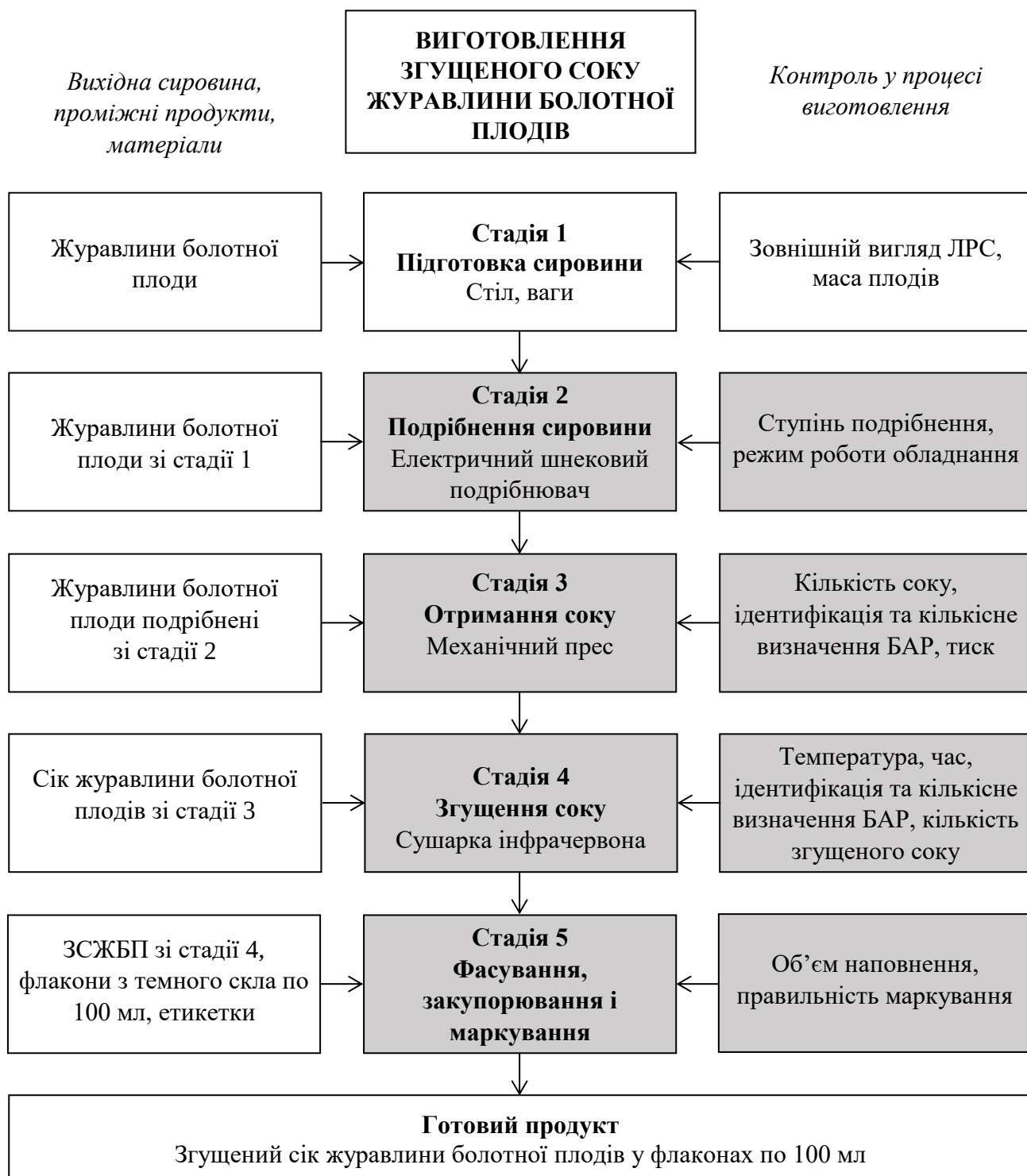


Рис. 4.1 Технологічна схема виготовлення згущеного соку журавлини болотної плодів

Критичні точки кожної стадії виробничого процесу наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Основні критичні параметри виробництва ЗСЖБП

Технологічні стадії	Технологічні параметри	Показники технологічних параметрів
Подрібнення сировини	Повнота подрібнення	Відповідно з виробн. рецептур. (візуально)
Отримання соку	Маса отриманого соку	Не менше 80 % від початкової маси сировини
Згущення соку	Температура Тривалість Маса	$(40 \pm 3) ^\circ\text{C}$ 8 год 30 % від початкової маси продукту
Фасування	Герметичність закупорювання Правильність маркування Маса продукту	Відповідно з виробн. рецептур. $(100 \pm 2,5) \text{ г}$

Для визначення якості ЗСЖБП, отриманого висушуванням в інфрачервоній сушарці, його було стандартизовано за органолептичними і фізико-хімічними показниками, а саме: опис, ідентифікація БАР, рН, кількісний вміст БАР (поліфеноли, таніни, органічні кислоти, ПАЦ), МБЧ [55]. Результати дослідження наведено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Показники якості ЗСЖБП (n = 5, P = 95 %)

Показники якості	Методи визначення	Норми за МКЯ
Зовнішній вигляд	Органолептичний	Темно-червона в'язка маса зі специфічним приємним запахом
Ідентифікація		
Поліфеноли	Реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату; Реакція з 1 % розчином хініну гідрохлориду	З'являється темно-зелене забарвлення; З'являється аморфний осад
Органічні кислоти	ТШХ	З'являються жовті плями на блакитному фоні
Проантоціанідини	Реакція Bates-Smith	Утворюється інтенсивне червоне забарвлення
рН	Потенціометричний	Від 2,4 до 2,5
Сухий залишок	Гравіметричний	Не менше 25 %
Кількісне визначення		
Органічні кислоти	Титриметрично	Не менше 2,4 %
Поліфеноли	Спектрофотометричний	Не менше 5,4 %
Таніни	Спектрофотометричний	Не менше 1,06 %
Проантоціанідини	Спектрофотометричний	Не менше 0,95 %

ЗСЖБП закладали на зберігання за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ і $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ [113]. Періодично зразки оцінювали за такими показниками як опис, сухий залишок і рН, МБЧ, ідентифікація і кількісне визначення БАР. Згідно вимог ДФУ 2.0 у ЛФ для внутрішнього застосування (3-тя категорія) допускається в 1 г (мл) загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 10^3 бактерій і 10^2 грибів (пліснявих і дріжджових сумарно). Не допускається ріст ентеробактерій (*Enterobacteriaceae*), золотистого стафілококу (*S. aureus*) і синьогнійної палички (*P. aeruginosa*). При вивченні МБЧ у зразках ЗСЖБП, що зберігалися за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ через 6 місяців загальна кількість мікроорганізмів перевищувала 10^3 бактерій, візуально на поверхні фітосубстанції спостерігалися колонії пліснявих грибів. Тому ці зразки були вилучені з подальших випробувань. Результати досліджень МБЧ зразків ЗСЖБП, що зберігались протягом 27 місяців за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$, наведено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Результати дослідження мікробіологічної чистоти ЗСЖБП (n = 5, P = 95 %)

Термін зберігання при температурі $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$	Згущений сік журавлини болотної плодів				
	Загальна кількість мікроорганізмів в 1 г ЗСЖБП		Наявність бактерій родини		
	Бактерії	Гриби	<i>Enterobacter.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Норма	10^3	10^2	Недопустимі	Недопустимі	Недопустимі
Свіжий ЗСЖБП	70	<10	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
6 міс. зберігання	60	<10	-/-	-/-	-/-
12 міс. зберігання	70	<10	-/-	-/-	-/-
18 міс. зберігання	70	10	-/-	-/-	-/-
24 міс. зберігання	80	10	-/-	-/-	-/-
27 міс. зберігання	80	10	-/-	-/-	-/-

Таким чином, експериментально встановлено, що протягом 2-ох років ЗСЖБП за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$, кількість мікроорганізмів у них не перевищувала 1000 одиниць, а бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* не виявлені у жодному з досліджуваних зразків. Таким чином, ЗСЖБП за рівнем мікробіологічного забруднення відповідав вимогам ДФУ 2.0 [113]. Результати досліджень стабільності ЗСЖБП при зберіганні в контейнерах з темного скла за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ наведено в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

**Результати вивчення стабільності ЗСЖБП у процесі зберігання в контейнерах з темного скла
за температури (5 ± 3) °С (n = 5, P = 95 %)**

Найменування показників		Норма за проектом МКЯ (Дод. В)	Зберігання за температури (5 ± 3) °С, місяці					
			Свіжий ЗСЖБП	6	12	18	24	27
Опис		Темно-червона в'язка маса зі специфічним приємним запахом						
Ідентифікація	Поліфеноли	Реакція з розчином ферум (ІІІ) амоній сульфату – виникає темно-зелене забарвлення Реакція з 1 % розчином хініну гідрохлориду – виникає аморфний осад						
	Органічні кислоти	ТШХ; з'являються жовті плями на блакитному фоні						
	Проантоціанідини	Реакція Bates-Smith; утворюється інтенсивне червоне забарвлення						
рН		Від 2,4 до 2,5	2,47 ± 0,01	2,46 ± 0,01	2,47 ± 0,01	2,46 ± 0,01	2,48 ± 0,01	2,5 ± 0,01
Сухий залишок		Не менше 25 %	27,2 ± 0,01	26,8 ± 0,02	27,8 ± 0,01	27,3 ± 0,01	27,6 ± 0,01	27,5 ± 0,01
Мікробіологічна чистота		У 1 г ЛП не > 10 ³ аеробних бактерій і не > 10 ² грибів; відсутні <i>Enterobac.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення:	Поліфеноли	Не менше 5,4 %	6,71 ± 0,02	6,65 ± 0,02	6,68 ± 0,01	6,54 ± 0,01	6,54 ± 0,02	6,50 ± 0,02
	Органічні кислоти	Не менше 2,4 %	2,96 ± 0,02	2,94 ± 0,02	2,95 ± 0,01	2,93 ± 0,02	2,84 ± 0,02	2,81 ± 0,02
	Проантоціанідини	Не менше 0,95 %	1,18 ± 0,004	1,17 ± 0,004	1,15 ± 0,004	1,12 ± 0,004	1,08 ± 0,004	1,05 ± 0,003

ЗСЖБП – це темно-червона в'язка маса зі специфічним приємним запахом; упродовж усього терміну зберігання зовнішніх змін не спостерігалось.

Якісні реакції на головні групи БАР (поліфеноли, органічні кислоти, ПАЦ) також підтверджували стабільність фітосубстанції; упродовж усього терміну зберігання коливання показників рН були у межах від 2,4 до 2,5, сухого залишку – не менше 25 %. Кількісний вміст поліфенолів (6,71 – 6,5 %), органічних кислот (2,96 – 2,81 %), ПАЦ (1,18 – 1,05 %) незначно зменшився, але перебував у межах норми. При зберіганні зразків ЗСЖБП за температури (5 ± 3) °С протягом 2-ох років органолептичні, фізико-хімічні і мікробіологічні показники були у межах встановлених норм.

Отже, проведені випробування підтвердили, що отриманий ЗСЖБП може використовуватись і як проміжний продукт у технологічному процесі виготовлення гранул, і як фітосубстанція для подальшого виробництва різних ЛФ.

4.3 Вивчення впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики гранул

Створення ефективних ЛП вимагає використання не лише відповідних активних компонентів, але і великого асортименту ДР з різними властивостями, що дозволяє в кожному окремому випадку раціонально підібрати склад і технологію, забезпечуючи необхідну фармакокінетичну та терапевтичну дію [5]. ДР активно впливають на швидкість і повноту вивільнення і всмоктування АФІ, забезпечують швидкість їх дії, обумовлюють механізми взаємодії з рецепторами організму, впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку [64, 74].

Оскільки ДР можуть вироблятися підприємствами різних галузей (фармацевтичною, хімічною, харчовою та ін.), вони повинні відповідати єдиним нормативним вимогам: мати дозвіл на використання в медичній практиці, відповідати призначенню фармацевтичної системи, бути біосумісними з тканинами організму, не виявляти токсичної чи алергічної дії, відповідати формоутворювальним, фізико-хімічним, структурно-механічним, органо-

лептичним та іншим властивостям фармацевтичної системи у певній ЛФ, забезпечувати бажану біологічну доступність АФІ, не виявляти непередбаченої хімічної або фізико-хімічної взаємодії з АФІ, пакувальними, закупорювальними засобами тощо [83, 88].

Відсутність ДР, які б відповідали всім зазначеним властивостям, змушує використовувати їх комбінації. Тому, при отриманні гранул необхідно застосовувати ДР, які покращують фармакотехнологічні властивості гранульованої суміші, а також забезпечують вивільнення АФІ з гранул із певною (необхідною) швидкістю.

З метою отримання гранул зі ЗСЖБП необхідно було дослідити вплив АФІ та наповнювачів на органолептичні і фармакотехнологічні властивості гранульованої маси і відібрати оптимальний склад, що забезпечить отримання якісного продукту згідно з вимогами ДФУ 2.0 [17 – 21].

На початковому етапі експерименту з розробки складу гранул опрацьовували 6 експериментальних зразків рецептур, які вміщували однакову кількість ЗСЖБП (10,0 г) і наповнювачів з групи цукрів (сахароза, глюкоза, лактоза і їх сумішами 1:1) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Рецептури гранул зі ЗСЖБП і наповнювачами

Інгредієнти гранул	Номери зразків, маса інгредієнту (г)					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
ЗСЖБП	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Глюкоза	46,0	-	-	23,0	23,0	-
Сахароза	-	46,0	-	23,0	-	23,0
Лактоза	-	-	46,0	-	23,0	23,0

Зразки гранул отримували методом вологого гранулювання. Вологе гранулювання маси здійснювали у такій послідовності: ДР зважували, подрібнювали, просіювали, змішували і зволожували згущеним соком журавлини болотної плодів. Зволожену масу протирали крізь сито з діаметром чарунок 4,0 мм.

ЗСЖБП виконував функції як АФІ, так і зволожувача. У всіх зразках

співвідношення ЗСЖБП і наповнювачів була однакова. Кінцеву масу ДР підбирали експериментально до утворення пластичної тістоподібної маси з 10,0 г АФІ. Для визначення якості зволоження гранульованої маси (пластичність і відсутність прилипання) використовували органолептичну пробу. Для цього невелику кількість маси стискали між пальцями. «Коржик», що утворився, не повинен прилипати до пальців (надмірне зволоження) і розсипатися при падінні з висоти 15 – 20 см (недостатнє зволоження).

Результати досліджень засвідчили, що при використанні глюкози, сахарози і лактози (склади № 1, № 2, № 3) отримували пластичні маси, які у процесі вологого гранулювання частково розсипались і руйнувались, утворюючи гранули різного фракційного складу. У разі поєднання в рівних кількостях наповнювачів (склади № 4, № 5, № 6) і ЗСЖБП утворювались грануляційні маси з нижчою пластичністю, які легко розсипалася після протирання крізь сито. Отримані результати органолептичних досліджень показали, що всі зразки з використанням моноцукрів (№ 1, № 2 і № 3) мали переваги порівняно зі зразками, що вміщували суміші ДР (№ 4, № 5, № 6). Також було підтверджено потребу в подальшому удосконаленні експериментальних складів гранул зі ЗСЖБП і наповнювачами оліго- чи моносахаридами.

З метою надання гранульованій суміші належних органолептичних і фармакотехнологічних властивостей додатково вносять високомолекулярні речовини (ВМС), такі як альгінат натрію, гуарову чи ксантанову камеді тощо, які виконують функції наповнювача, розпушувача, зв'язувача [33, 157].

Для утворення грануляційної маси до однакової кількості ЗСЖБП (10,0 г) підбирали різні суміші ДР, які вміщували поєднання наповнювача-сахариду і натрію альгілату у співвідношенні 2,5 : 1. Вища кількість цукрів порівняно з ВМС у суміші обґрунтовувалась потребою корегування кислого смаку ЗСЖБП. Кількість суміші ДР підбирали експериментально. Важливою умовою вибору було утворення грануляційної маси належної пластичної консистенції, в якій би 10,0 г АФІ інкорпоровало якомога менше ДР.

Рецептури експериментальних зразків гранул наведено у табл. 4.10. У разі поєднання лактози, глюкози і сахарози з натрію альгінатом (склади № 7, № 8 і № 9) отримували пластичні маси, проте вони погано піддавалися вологому гранулюванню. Утворювались гранули різного фракційного складу, які не володіли достатньою міцністю, розпадались після висушування. Також введення ВМС натрію альгінату не значно впливало на зменшення кількості ДР у грануляційній масі порівняно з кількістю ДР у зразках № 1 – 3 з табл. 4.9, а саме: зразок № 7 – маса суміші ДР складала 46,0 г (аналогічно кількості ДР, що використана у зразках № 1 – 3, табл. 4.9), зразок № 8 – 40,0 г суміші ДР, зразок № 8 – 35,0 г суміші ДР.

Таблиця 4.10

Рецептури гранул зі ЗСЖБП і сумішшю «сахарид : натрію альгінат – 2,5 : 1»

Компоненти гранул	Номери зразків, маса інгредієнту (г)		
	№ 7	№ 8	№ 9
ЗСЖБП	10,0	10,0	10,0
Глюкоза : альгінат натрію	46,0	-	-
Сахароза : альгінат натрію	-	40,0	-
Лактоза : альгінат натрію	-	-	35,0

Ще однією ДР, що часто використовується у виробництві твердих ЛФ і може покращити якість гранул, є гуарова камедь [34, 66, 81]. До однакової кількості згущеного соку (10,0 г) підбирали різні суміші «сахарид : гуарова камедь – 2,5 : 1» для утворення грануляційної маси (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Рецептури гранул зі ЗСЖБП і сумішшю «сахарид : гуарова камедь – 2,5 : 1»

Компоненти гранул	Номери зразків, маса інгредієнту (г)		
	№ 10	№ 11	№ 12
ЗСЖБП	10,0	10,0	10,0
Глюкоза : гуарова камедь	17,5	-	-
Сахароза : гуарова камедь	-	18,0	-
Лактоза : гуарова камедь	-	-	15,5

У разі використання суміші ДР із гуаровою камеддю (зразки № 10, № 11, № 12) було отримано пластичні маси, що легко піддавались гранулюванню. При цьому ВМС значно впливала на зменшення маси гранул порівняно з натрію альгінатом (табл. 4.10), а саме: зразок № 10 – маса суміші ДР складала 17,5 г, зразок № 11 – 18,0 г суміші ДР, зразок № 12 – 15,5 г суміші ДР. Отримані зразки гранул використовували для визначення фармакотехнологічних показників за ДФУ 2.0 та іншою НД.

Результати визначення фракційного складу гранул зі ЗСЖБП за методикою ДФУ 2.0, яка описана в розд. 2, наведено у табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Фракційний склад гранул зі ЗСЖБП

Номер зразка	Розміри гранул, мм	Вміст фракцій у загальній масі гранул	
		г (на 100 г)	%
10	4,0 – 3,0	2,064	4,1
	3,0 – 2,0	22,020	44,0
	2,0 – 1,0	25,329	50,7
	1,0 – 0,5	0,583	1,2
	< 0,5	0,005	0,01
11	4,0 – 3,0	1,201	2,4
	3,0 – 2,0	20,948	41,9
	2,0 – 1,0	26,831	53,7
	1,0 – 0,5	1,021	2,0
	< 0,5	0,009	0,02
12	4,0 – 3,0	2,120	4,2
	3,0 – 2,0	19,681	39,4
	2,0 – 1,0	24,088	48,2
	1,0 – 0,5	4,111	8,2
	< 0,5	0,012	0,02

Отримані результати свідчать, що досліджувані склади № 10 – 12 пройшли випробовування, оскільки їх розмір потрапляв у межі 0,5 – 3,0 мм, що передбачено вимогами ДФУ 2.0, п. 2.9.12. Кількість дрібніших і більших фракцій гранул не перевищувала 5 %.

Основні технологічні параметри гранул зі ЗСЖБП визначали за методиками ДФУ 2.0 та іншої НД, які описано в розд. 2. Результати випробувань наведено в табл. 4.13 та рис. 4.2-4.9.

Таблиця 4.13

**Основні фармакотехнологічні параметри експериментальних зразків
гранул зі ЗСЖБП (n = 5, P = 95 %)**

Технологічні параметри	Номери зразків		
	№ 10	№ 11	№ 12
Вільний насипний об'єм, см ³	152,4 ± 0,203	149 ± 0,212	132 ± 0,186
Насипний об'єм після ущільнення, см ³	143,2 ± 0,375	142 ± 0,211	125 ± 0,203
Вільна насипна густина, г/см ³	0,328 ± 0,004	0,336 ± 0,003	0,379 ± 0,002
Насипна густина після ущільнення, г/см ³	0,349 ± 0,002	0,353 ± 0,002	0,400 ± 0,003
Здатність до ущільнення	9,2 ± 0,203	7,0 ± 0,120	7,0 ± 0,09
Текучість, с/100 г зразка	28,44 ± 0,049	38,44 ± 0,068	25,46 ± 0,040
Коефіцієнт Гауснера	1,068 ± 0,002	1,048 ± 0,003	1,056 ± 0,003
Індекс Карра, %	6,036 ± 0,003	4,7 ± 0,018	5,45 ± 0,026

На рис. 4.2 зображено вплив наповнювачів на вільний насипний об'єм гранул зі ЗСЖБП. Згідно з рис. 4.2, у разі введення у гранульовану суміш глюкози і гуарової камеді насипний об'єм збільшувався і становив 152,3 г/см³, що в 1,023 та 1,154 рази більше порівняно з сумішшю гуарової камеді з сахарозою чи лактозою відповідно.

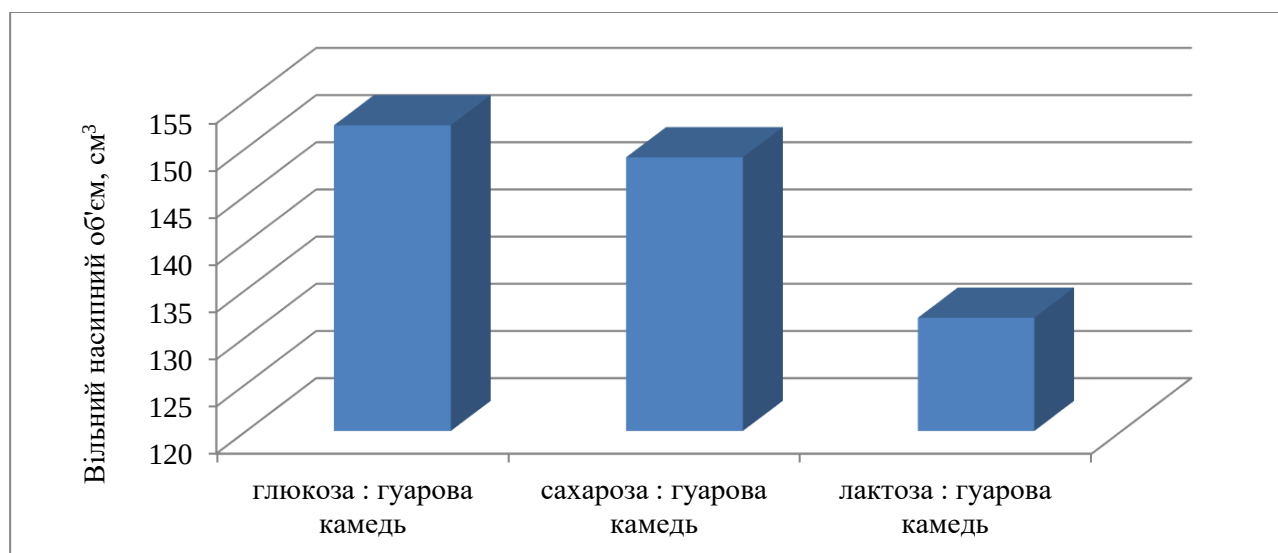


Рис. 4.2 Вплив виду наповнювачів на вільний насипний об'єм гранул зі ЗСЖБП

Під час дослідження насипного об'єму після ущільнення (рис. 4.3) найвище значення отримано при використанні суміші глюкози з гуаровою камеддю (143,2 см³); дещо поступалось значення показника для сахарози з гуаровою

камеддю (142 см^3). У випадку введення лактози з гуаровою камеддю отримано найменший результат, а саме 125 см^3 .

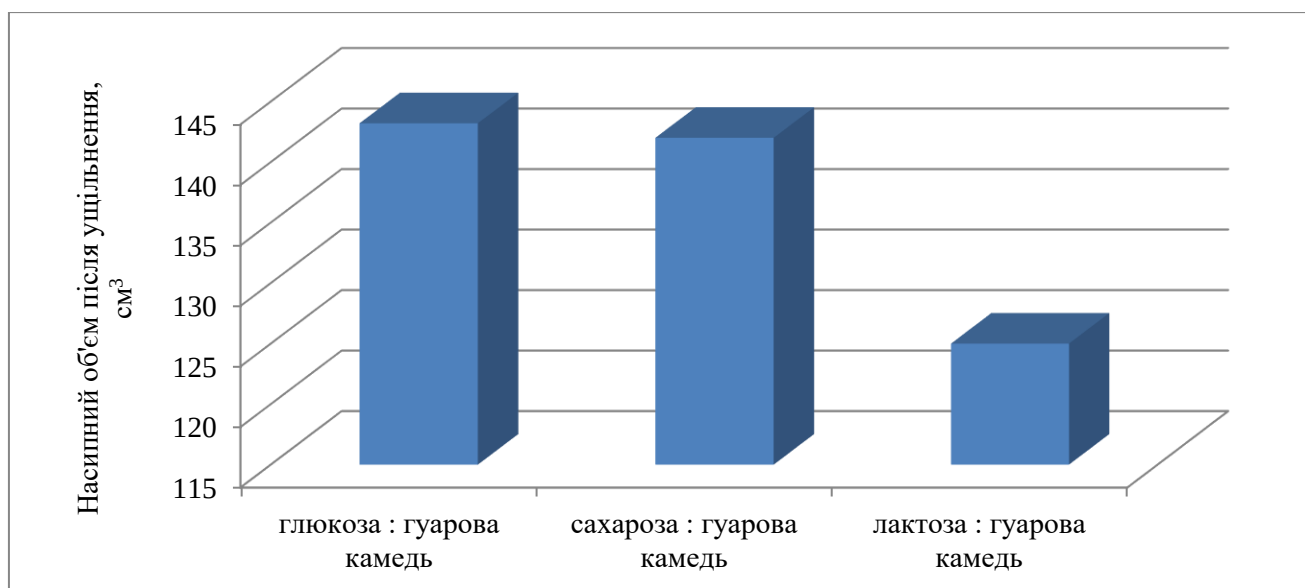


Рис. 4.3 Вплив виду наповнювачів на насипний об'єм після ущільнення гранул зі ЗСЖБП

На рис. 4.4 наведено вплив наповнювачів на вільну насипну густину зразків гранул зі ЗСЖБП.

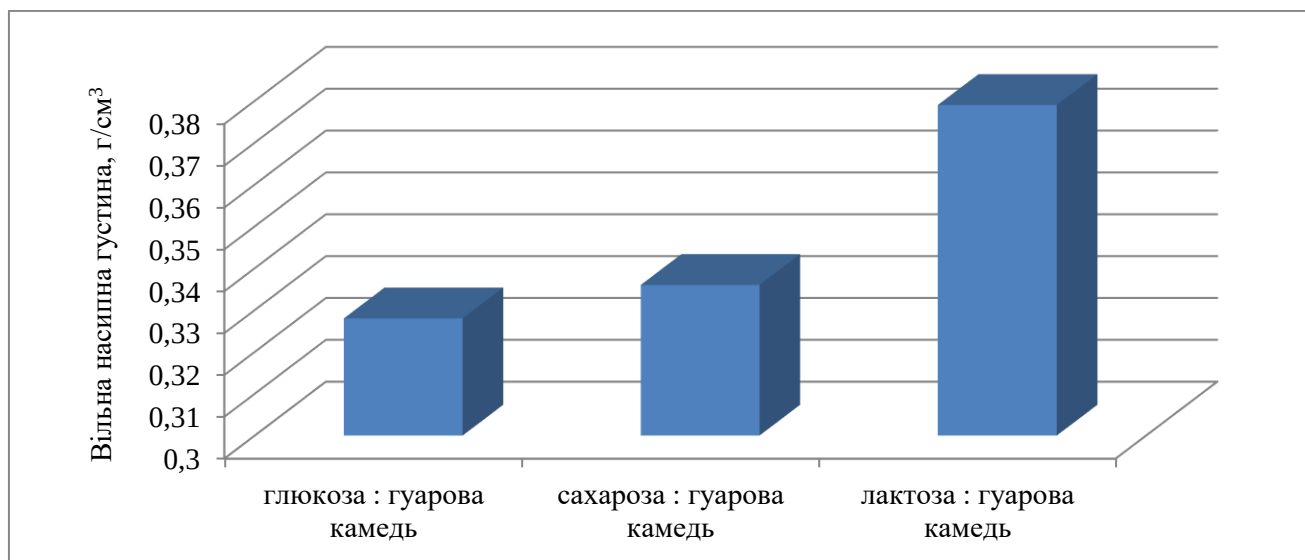


Рис. 4.4 Вплив виду наповнювачів на вільну насипну густину гранул зі ЗСЖБП

Дослідження підтвердили, що вільна насипна густина гранул зі ЗСЖБП характеризувалась найбільшим значенням у разі використання суміші лактоза : гуарова камедь ($0,379 \text{ г/см}^3$), яка мала перевагу над зразками з сумішами сахароза : гуарова камедь ($0,336 \text{ г/см}^3$) і глюкоза : гуарова камедь ($0,328 \text{ г/см}^3$).

У випадку дослідження насипної густини після ущільнення (рис. 4.5) найвище значення цього показника було у гранул з лактозою і гуаровою камеддю ($0,400 \text{ г/см}^3$). При використанні сахарози чи глюкози в суміші з ВМС значення насипної густини після ущільнення дещо зменшувалось і становило $0,353 \text{ г/см}^3$ та $0,349 \text{ г/см}^3$ відповідно.

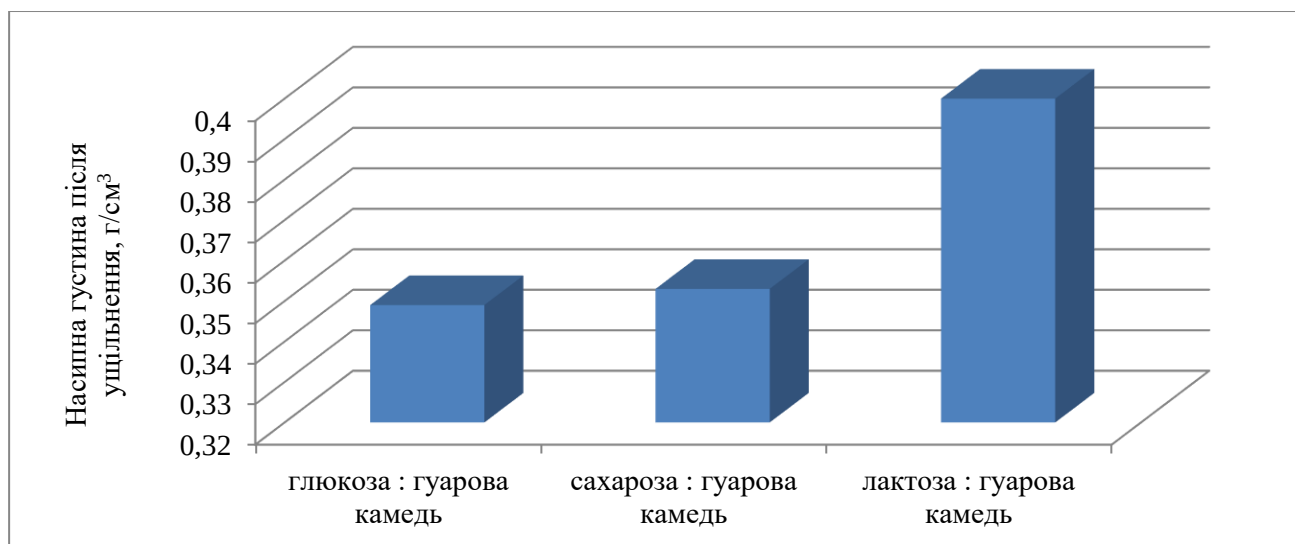


Рис. 4.5 Вплив виду наповнювачів на насипну густину після ущільнення зразків гранул зі ЗСЖБП

Проаналізувавши отримані значення впливу ДР на здатність до ущільнення гранульованої суміші, визначили, що найбільшу здатність до ущільнення мали зразки гранул із вмістом глюкози і гуарової камеді (рис. 4.6).

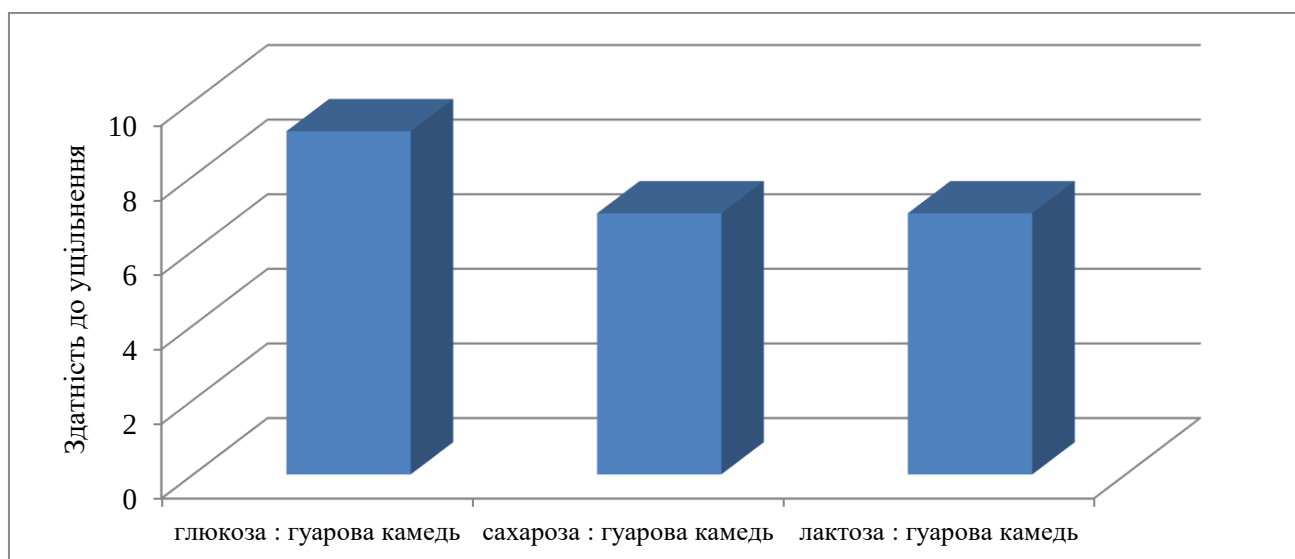


Рис. 4.6 Вплив виду наповнювачів на здатність до ущільнення гранул зі ЗСЖБП

Незначна різниця в параметрах вільного насипного об'єму і вільної насипної густини до і після усадки вказує на те, що гранули (серії № 10 – 12) не здатні до значного ущільнення, а отже, не будуть спресовуватися під час зберігання і транспортування.

Вплив ДР на текучість гранул зі ЗСЖБП наведено на рис. 4.7. Отримані гранули найшвидше висипались із лійки ($d = 10$ мм) у разі використання сумішей лактози чи глюкози з гуаровою камеддю, що становило 25,46 с/100 г і 28,44 с/100 г відповідно. При введенні сахарози з гуаровою камеддю здатність гранул висипатись значно погіршувалась до 38,44 с/100 г.

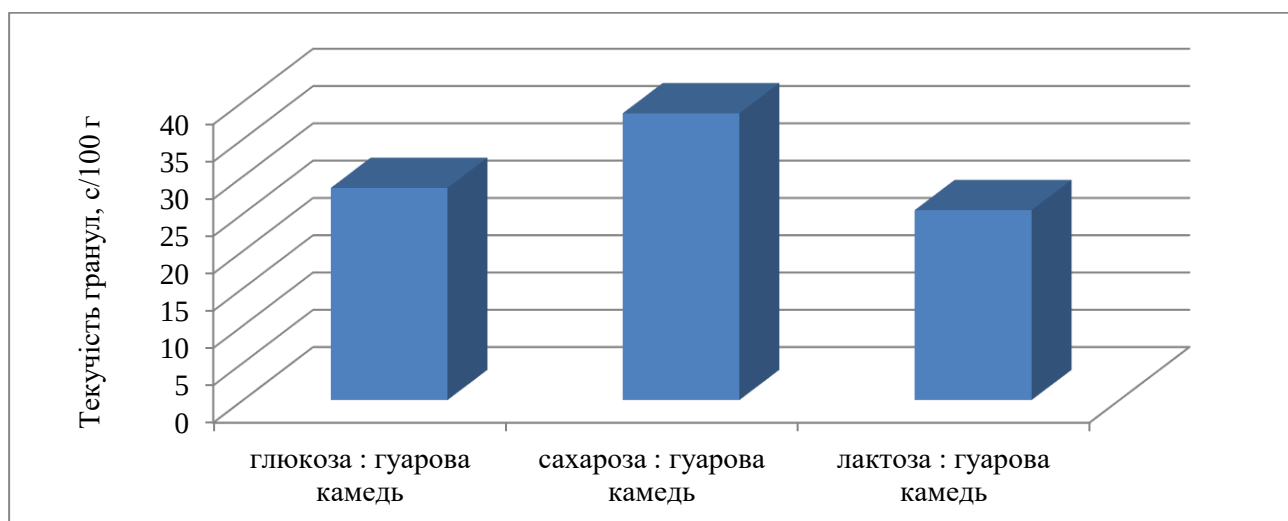


Рис. 4.7 Вплив виду наповнювачів на текучість гранул зі ЗСЖБП

Проаналізувавши вплив обраних ДР на коефіцієнт Гауснера, можемо стверджувати (рис. 4.8), що всі досліджувані зразки гранул мали дуже добру текучість, оскільки отримані показники перебували у межах від 1,048 до 1,068 (за норми 1,00 – 1,11) [19].

Ще один параметр, який впливає на текучість і точність дозування сипких матеріалів, є показник стисливості чи індекс Карра (розраховують як різницю між насипним об'ємом до і після ущільнення, поділену на насипний об'єм до ущільнення та виражають у відсотках). Для всіх досліджуваних зразків гранул отримані значення індексу Карра (рис. 4.9) вкладались у межі норми (від 1 до 10 %), що підтверджує їх відмінну текучість згідно з вимогами ДФУ 2.0.

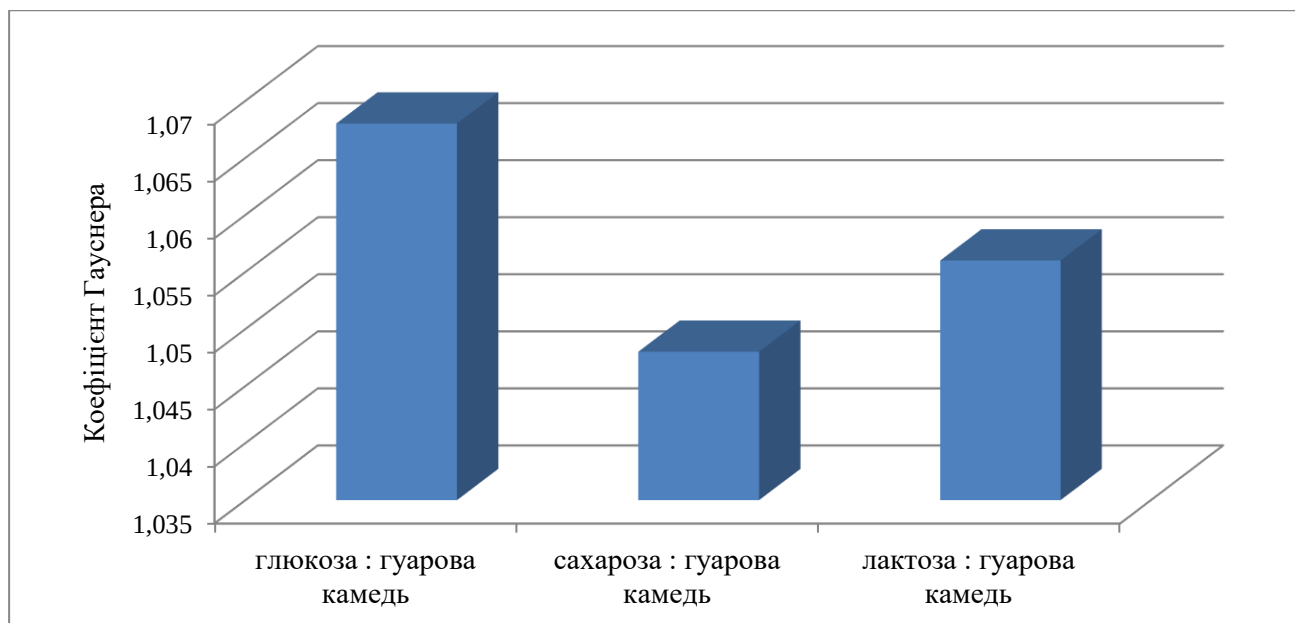


Рис. 4.8 Вплив виду наповнювачів на коефіцієнт Гауснера гранул зі ЗСЖБП

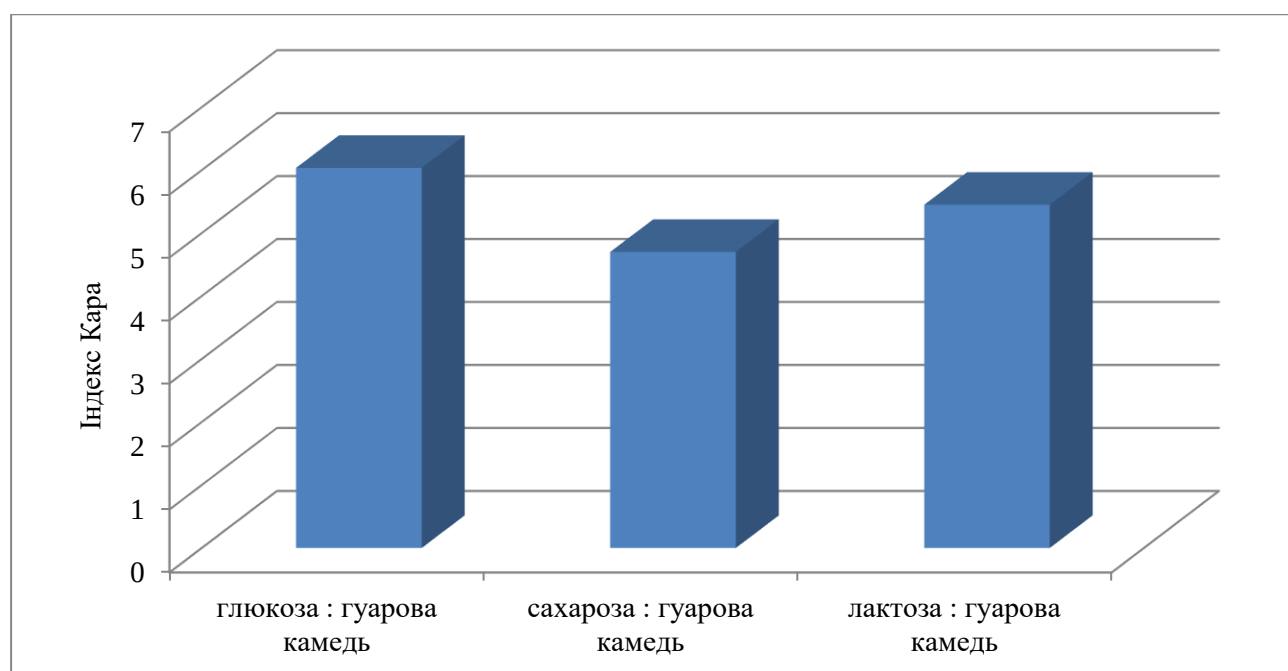


Рис. 4.9 Вплив виду наповнювачів на індекс Кара гранул зі ЗСЖБП

Наступний етап експерименту полягав у вивченні впливу досліджуваних ДР на час розпадання гранул зі ЗСЖБП за методикою ДФУ 2.0 (описано у розд. 2). Отримані результати наведено у табл. 4.14. Згідно отриманих результатів найшвидше розпадалися зразки гранул № 12, в рецептурі яких містилась лактоза з гуаровою камеддю (1,104 хв). При застосуванні сумішей глюкози і сахарози з

гуаровою камеддю час розпадання збільшувався і становив 1,36 та 2,47 хв відповідно.

Таблиця 4.14

**Результати тесту «Розпадання» зразків гранул зі ЗСЖБП
(n = 5, P = 95 %)**

Номер зразка	Час розпадання гранул, хв					Середнє значення
№ 10	2,25	1,0	1,0	1,3	1,25	1,360 ± 0,64
№ 11	2,73	1,0	3,1	2,8	2,7	2,470 ± 1,04
№ 12	1,15	1,07	1,08	1,13	1,09	1,104 ± 0,04

Згідно з вимогами ДФУ 2.0 гранули повинні розпадатися не довше, ніж за 15 хв. Як видно з табл. 4.14, всі досліджувані зразки пройшли випробовування тесту «Розпадання».

Одним із критеріїв вибору ДР є проведення тесту на стираність (механічну міцність) гранул. Отримані результати з визначення стираності зразків гранул наведено у табл. 4.15 і на рис. 4.10.

Таблиця 4.15

**Результати визначення стираності зразків гранул зі ЗСЖБП
(n = 5, P = 95 %)**

Номер зразка	Маса гранул до стирання, г	Маса гранул після стирання, г	Різниця в масі, г	% різниці в масі
№ 10	10,023	9,931	0,092	0,9
№ 11	10,060	9,781	0,279	2,8
№ 12	10,037	9,956	0,081	0,8

Серед вивчених наповнювачів найнижчі значення стираності гранул зі ЗСЖБП забезпечувала лактоза з гуаровою камеддю (0,8 %), яка мала перевагу над глюкозою з гуаровою камеддю (0,9 %). Найгірший результат стираності отримано у випадку використання сахарози з гуаровою камеддю (2,8 %). Відповідно, зразок № 11 не пройшов випробування, оскільки його стираність перевищувала 1 %, що не відповідає вимогам ДФУ 2.0.

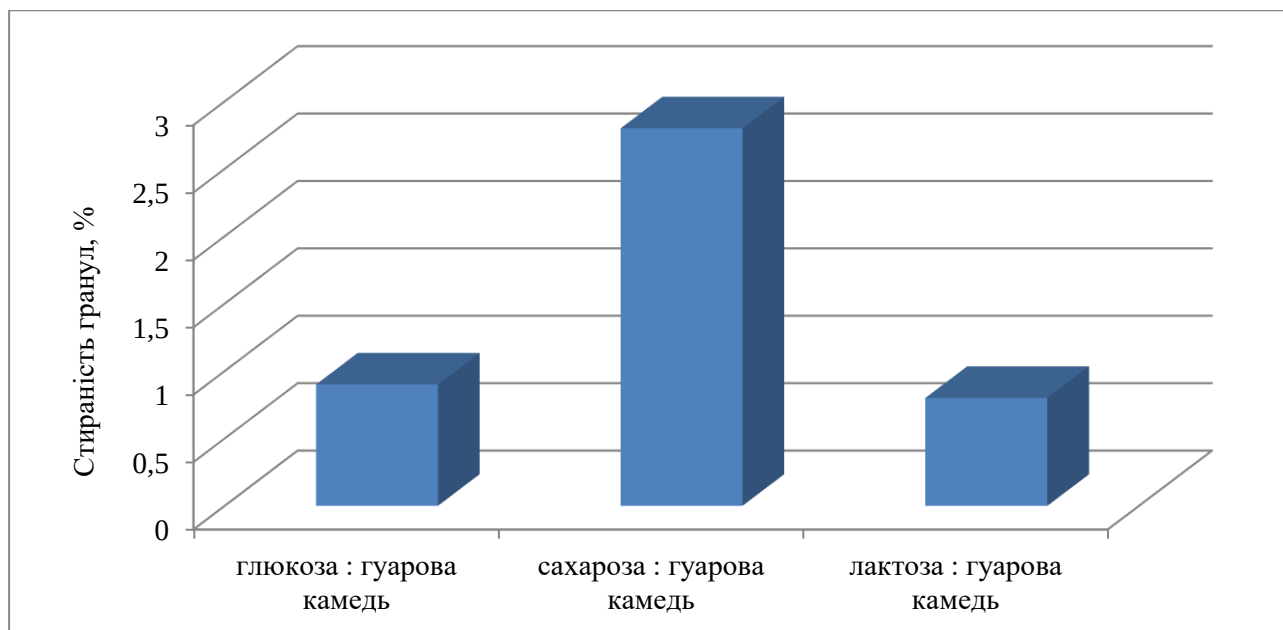


Рис. 4.10 Вплив виду наповнювачів на стираність зразків гранул зі ЗСЖБП

На підставі результатів органолептичних і фармакотехнологічних досліджень встановлено, що найкращими властивостями володіли зразки гранул № 12, що обґрунтовується низкою переваг.

Поєднання лактози і гуарової камеді дозволило отримати грануляційну масу, в якій відсоток допоміжних речовин становив найменшу кількість – у межах 60,8 %; для порівняння – у зразку № 11 кількість суміші ДР складала 63,6 %, № 10 – 64,3 %, № 9 – 77,8 %.

Вільний насипний об'єм й об'єм після ущільнення характеризувались найменшими значеннями порівняно зі зразками № 10 і № 11; ці технологічні показники надають перевагу ЛФ, оскільки гранули певної маси з відповідною дозою АФІ займатимуть менший об'єм первинного пакування.

Вільна насипна густина і насипна густина після ущільнення зразка гранул № 12 характеризувалась значно вищими значеннями порівняно із іншими складами ЛФ; ці показники аналогічно попереднім обґрунтовують перевагу в пакуванні і дозуванні гранул.

Текучість зразка № 12 характеризувалась показником $25,46 \pm 0,04$ (с/100 г), що значно переважала значення зразків № 10 і № 11 (табл. 4.13); цей показник впливає на однорідність маси ЛФ під час здійснення процесу фасування.

Значення розпадання і стираності зразка гранул № 12 мали результати, які відповідали вимогам ДФУ 2.0 і порівняно зі зразком № 10 були дещо вищими, а зразок № 11 мав показник різниці у масі після стирання 2,8 %, що виходив за межі нормативного параметра (до 1 %) тесту «Стираність».

Отже, за результати проведених експериментальних випробувань нами розроблено оптимальний склад гранул зі ЗСЖБП під умовною назвою «Журавлин» із розрахунку на 100,0 г продукту:

згущений сік журавлини болотної плодів	39,0 г
лактоза	43,5 г
гуарова камедь	17,5 г
середня маса	100,0 г

На основі розробленого складу гранул «Журавлин» запропоновано технологію їх виготовлення в аптечних умовах [181]. Технологічний процес включає такі стадії: підготовчі роботи, відважування компонентів, змішування компонентів, зволоження суміші, гранулювання суміші, висушування грануляту, повторне гранулювання, фасування і оформлення до відпуску.

Підготовчі роботи. Протирають робочий стіл і ваги дезінфікувальними рідинами (хлораміном, 3 % розчином перексиду водню чи спирто-ефірною сумішшю 1:1).

Відважування компонентів. На електронних вагах (Axis, модель BTU 210) зважують лактозу, гуарову камедь і ЗСЖБП.

Змішування компонентів. Відважену лактозу вносять до фарфорової ступки і ретельно розтирають, після чого частину подрібненої речовини відсипають на капсулу, залишивши у ступці кількість, приблизно рівну кількості гуарової камеді. Гуарову камедь додають до лактози, розтирають і перемішують. До отриманої суміші вносять попередньо відібрану лактозу з капсули, ретельно перемішують.

Зволоження суміші. До сухих компонентів у ступку частинами додають попередньо відважений ЗСЖБП і ретельно змішують до отримання однорідної маси.

Гранулювання суміші. Отриману суміш протирають крізь сито з нержавіючої сталі з діаметром чарунок 4 мм.

Висушування грануляту. Висушування грануляту проводять у сушильній шафі за температури (60 – 65) °С протягом 2 год.

Повторне гранулювання. Повторне гранулювання проводять, протираючи висушені гранули через сито з діаметром чарунок 3 мм.

Контроль якості гранул проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах) і фізико-хімічними показниками, а саме: розпадання – до 15 хв, стираність – не більше 1 %, кількісний вміст танінів – не менше 1,34 %, поліфенолів – не менше 5,86 %, суми органічних кислот – не менше 1,97 %, ПАЦ – не менше 0,19 %.

Фасування і оформлення до відпуску. Після отримання позитивних результатів готові гранули переносять у флакони з темного скла (БВ-100-40-ОС) з кришкою з поліпропілену, що загвинчується. На етикетці вказують назву препарату українською мовою, масу, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання і спосіб застосування.

Технологічну схему отримання гранул «Журавлин» в умовах аптеки наведено на рис. 4.11. За результатами проведених досліджень було розроблено інформаційний лист «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки» (№ 354-2017).

Технологію гранул апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням ЛП, про що свідчать акти впровадження (Додаток Г).

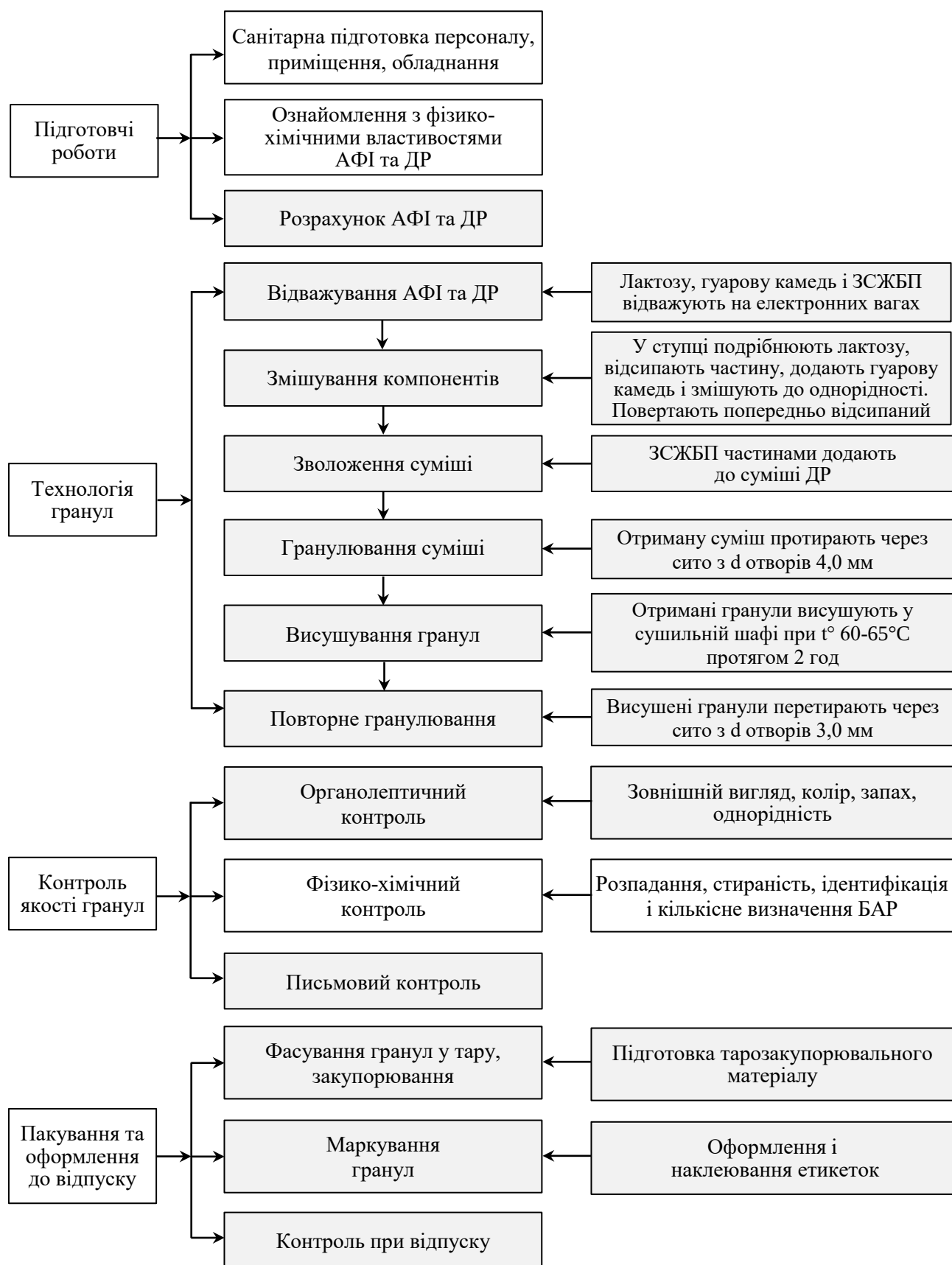


Рис. 4.11 Технологічна схема виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки

На підставі проведених досліджень нами запропоновано технологічну схему промислового виробництва гранул «Журавлин», яку наведено на рис. 4.12. Схема включає наступні стадії виробництва:

Стадія 1. Підготовчі роботи

Санітарна підготовка персоналу, приміщення, обладнання.

Стадія 1. Подрібнення журавлини болотної плодів

Кожна партія сировини основної і допоміжної і пакувальних матеріалів перед використанням у виробництві підлягає контролю на відповідність нормативним документам.

У шнековий подрібнювач П-1 за допомогою совка завантажують попередньо відважені журавлини болотної плоди. Подрібнені плоди вивантажують у збірник Зб-2 і передають на стадію «Отримання соку».

Стадія 2. Отримання соку

Подрібнені плоди журавлини болотної пресують за допомогою механічного пресу, виділяючи сік.

Стадія 3 Згущення соку

Отриманий сік згущують в інфрачервоній сушарці «Індиго» за температури $(40 \pm 3) ^\circ\text{C}$ протягом 8 год.

Стадія 4. Приготування наповнювачів

У мікромлин завантажують лактозу. Після подрібнення просіюють через набір сит і на електронних вагах відважують необхідну кількість. Аналогічні операції проводять з гуаровою камеддю.

Стадія 5. Змішування наповнювачів

У шнековий змішувач ЗМ-5 порційно, за допомогою совка, завантажують попередньо подрібнені і відважені лактозу і гуарову камедь. Суміш перемішують протягом 7 – 12 хв. Отриману суміш зі шнекового змішувача ЗМ-5 вивантажують у збірник Зб-6 і передають на стадію «Зволоження і гранулювання вологої маси».

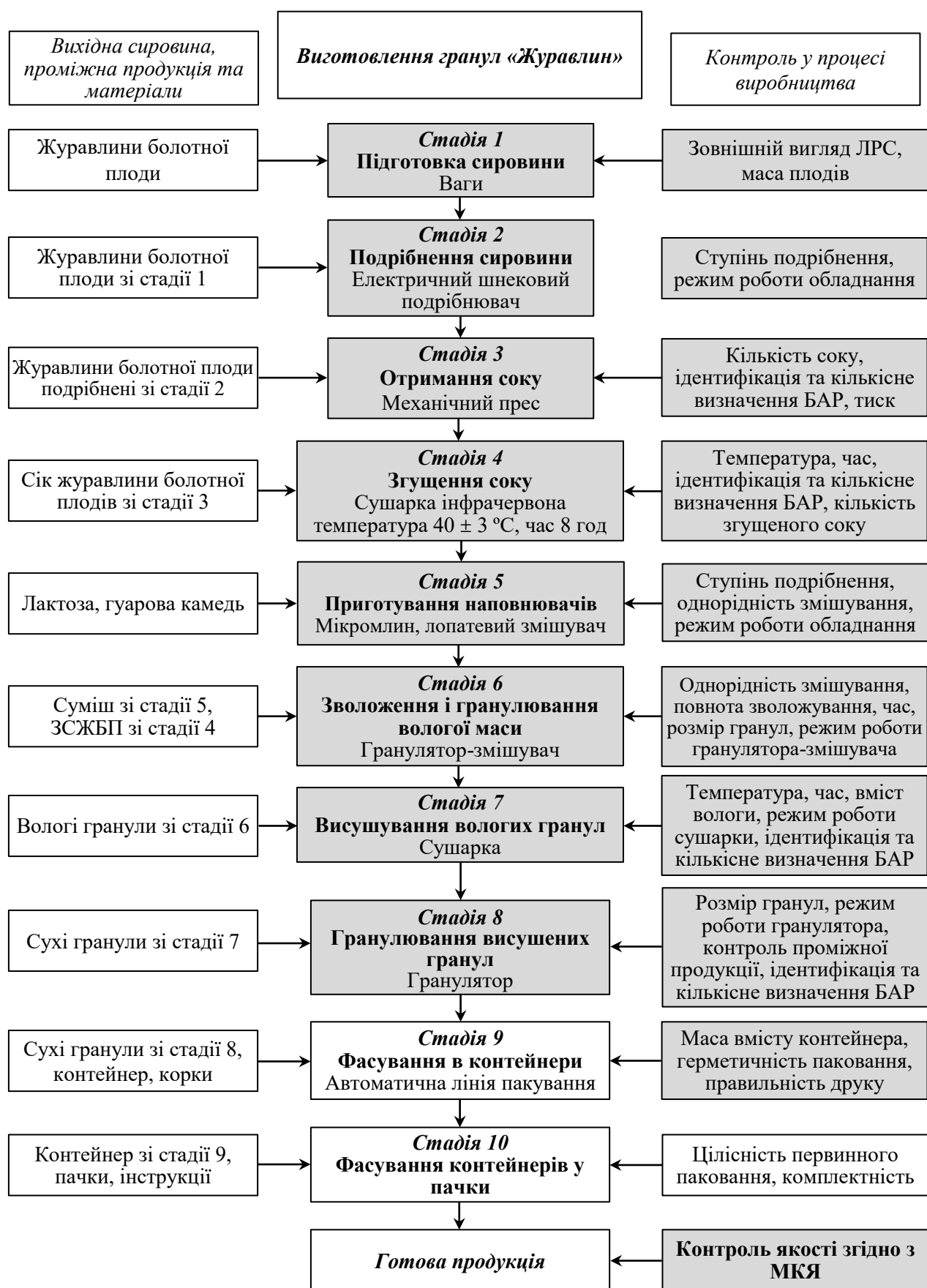


Рис. 4.12 Технологічна схема виробництва гранул «Журавлин» у промислових умовах

Стадія 6. Зволоження і гранулювання вологої маси

У змішувач-гранулятор ГР-7 подають попередньо отриману суміш і ЗСЖБП до отримання однорідної маси при постійному перемішуванні, протягом 30 хв. Вологу масу протискують крізь сито з розміром чарунок ($4,0 \pm 0,5$) мм і отримані гранули вивантажують у збірник Зб-8.

Стадія 7. Висушування вологих гранул

Зі збірника Зб-8 вологі гранули переносять тонким шаром на полицки у сушарку СШ-9 і проводять висушування вологих гранул за температури 60 °С протягом 2 год до залишкової вологи 15,65 %.

Стадія 8. Повторне гранулювання

Сухе гранулювання висушених гранул проводять у грануляторі ГР-10 з розмірами отворів 3,0 мм.

Стадія 9. Фасування в контейнер

Гранули фасують у багатодозовані контейнери за допомогою фасувального напівавтомату. На цій стадії проводять контроль препарату на точність дозування і герметичність пакування, МБЧ за ДФУ 2.0 та аналізують за основними показниками якості.

Стадія 10. Фасування контейнерів у пачки

Багатодозовані контейнери разом з інструкцією вкладають у картонні пачки вручну. Пачки складають у картонні коробки і передають гранули в карантинний склад.

Критичні точки кожної стадії виробничого процесу виробництва гранул «Журавлин» наведено в табл. 4.16.

Таблиця 4.16

Основні критичні параметри виробництва гранул «Журавлин»

Технологічні стадії	Технологічні параметри	Показники технологічних параметрів
1	2	3
Підготовка сировини	Зовнішній вигляд	Відповідно до опису (візуально);
	Точність зважування	Маса ЛРС
Подрібнення сировини	Повнота подрібнення	Відповідно з виробничою рецептурою (візуально)

Продовж. табл. 4.16

1	2	3
Пресування подрібненої сировини	Повнота відтискання	Не менше 80 % від початкової маси сировини
Згущення соку	Температура Маса Час	(40 ± 3) °C 30 % від початкової маси продукту 8 год
Приготування наповнювачів	Ступінь подрібнення, однорідність змішування	Відповідно з виробничою рецептурою (візуально)
Зволоження і гранулювання вологої маси	Однорідність змішування Час Розмір гранул	Відповідно з виробничою рецептурою (візуально) (20 ± 5) хв 4,0 мм
Висушування вологих гранул	Температура Час висушування	(60 – 65) °C 2 год
Гранулювання висушених гранул	Розмір гранул	3,0 мм
Пакування	Маса вмісту контейнера Правильність маркування	(100 ± 2,5) г Відповідно з виробничою рецептурою

Технологію гранул «Журавлин» апробовано в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків (акт апробації від 25.02.2020 р.).

Для підтвердження якості розроблених гранул «Журавлин» проводили дослідження свіжовиготовлених зразків (n = 5) за такими показниками: опис, ідентифікація АФІ, стираність, розпадання, МБЧ, кількісне визначення АФІ. Дослідження здійснювали за методиками ДФУ 2.0. У табл. 4.17 наведено показники якості ЛП, які внесено до проєкту МКЯ [105, 107, 109].

Таблиця 4.17

Показники якості гранул «Журавлин», які внесено до проєкту МКЯ

Показники	Допустимі норми	Результати аналізу
1	2	3
Опис	Гранули світло-рожевого кольору без запаху, солодко-кислого смаку	Відповідає
Ідентифікація <i>Поліфеноли</i>	Реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату – виникає темно-зелене забарвлення;	Відповідає
<i>Органічні кислоти</i>	Реакція з 1 % розчином хініну гідрохлориду - виникає аморфний осад;	Відповідає
<i>Проантоціанідини</i>	ТШХ; з'являються жовті плями на блакитному фоні;	Відповідає
	Реакція Bates-Smith; утворюється інтенсивне червоне забарвлення	Відповідає
Стираність	Не більше 1 %	Відповідає

1	2	3
Розпадання	Не більше 15 хв	Відповідає
МБЧ	У 1 г ЛП не $> 10^3$ аеробних бактерій і не $> 10^2$ грибів; відсутні <i>Enterobact.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Відповідає
Кількісне визначення БАР:		
<i>Поліфеноли</i>	Спектрофотометрично – не менше 5,5 %;	Відповідає
<i>Органічні кислоти</i>	Титриметрично – не менше 1,7 %;	Відповідає
<i>Проантоціанідини</i>	Спектрофотометрично – не менше 0,17 %	Відповідає

Отже, розроблений склад і технологія дозволили отримати гранули «Журавлин», які за всіма параметрами якості відповідають вимогам ДФУ 2.0 [17].

4.4 Експериментальні дослідження впливу методу висушування в процесі отримання жмиху журавлини болотної плодів

4.4.1 Вивчення вмісту біологічно активних речовин у жмисі журавлини болотної плодів залежно від методу висушування

Як відомо, після виробництва фітопрепаратів утворюється жмих, який стає відходами, незважаючи на те, що містить значну кількість БАР. З метою раціонального використання природних ресурсів, підвищення рентабельності виробництва, жмих може бути використаний як джерело БАР [59, 60].

Для зберігання і подальшого дослідження жмих, отриманий після відтискання соку із журавлини болотної плодів, піддавали висушуванню. Для цього було обрано чотири методи висушування: у сушильній шафі, мікрохвильовій печі, інфрачервоній і ліофільній сушарках.

Для визначення оптимального методу висушування в отриманих зразках проводили визначення вмісту поліфенолів, органічних кислот і ПАЦ згідно з методиками, описаними у розд. 2. Отримані дані наведено в табл. 4.18. На основі виконаних досліджень можна констатувати, що серед усіх вивчених зразків жмиху найбільший вміст БАР містився у зразку, отриманому висушуванням у інфрачервоній сушарці (таніни – 1,56 %, поліфеноли – 5,42 %, органічні кислоти – 1,31 %, ПАЦ – 0,5 %). Кількість БАР у зразках жмиху, отриманих висушуванням

у мікрохвильовій печі (таніни – 1,37 %, поліфеноли – 4,95 %, органічні кислоти – 1,03 %, ПАЦ – 0,42 %) і шляхом ліофільного висушування (таніни – 0,76 %, поліфеноли – 3,27 %, органічні кислоти – 0,81 %, ПАЦ – 0,29 %) є значно меншими.

Таблиця 4.18

Порівняльне дослідження вмісту БАР у жмисі журавлини болотної плодів, що піддавався різним методам висушування (n = 5, P = 95 %)

Уміст БАР	Методи висушування жмиху журавлини болотної плодів			
	У сушильній шафі	Мікрохвильове висушування	Ліофільне висушування	Інфрачервоне висушування
Таніни, %	1,4718 ± 0,001612	1,3657 ± 0,003064	0,755 ± 0,01978	1,5584 ± 0,00409
Поліфеноли, %	5,1311 ± 0,001566	4,9521 ± 0,001498	3,2675 ± 0,001498	5,4202 ± 0,002996
Органічні кислоти, %	1,2328 ± 0,00833	1,0318 ± 0,005890	0,8147 ± 0,004562	1,3105 ± 0,016238
Проантоціанідини, %	0,34 ± 0,0002695	0,42 ± 0,0002695	0,29 ± 0,0001362	0,50 ± 0,0002043

Показники збереження БАР при висушуванні в сушильній шафі мали середні значення (таніни – 1,47 %, поліфенольні речовини – 5,13 %, органічні кислоти – 1,23 %, ПАЦ – 0,34 %), що дозволяє рекомендувати цей метод як альтернативний при відсутності інфрачервоної сушарки.

4.4.2 Вивчення впливу методу висушування на мікробіологічну активність жмиху журавлини болотної плодів

Зразки жмиху журавлини болотної плодів, які піддавались різним методом висушування, використовували для мікробіологічних досліджень [98].

Із експериментальних зразків жмиху виготовляли витяги 40, 70 і 90 % етанолом у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 10 методом мацерації. Оскільки найкращі показники зі стандартизації були отримані зі жмиху, що піддавався інфрачервоному висушуванню і висушуванню у сушильній шафі, з них додатково готували витяги у співвідношенні 1 : 5 на 40, 70, 90 % етанолі. Дослідження протимікробної активності спиртових витягів жмиху здійснювали

методом дифузії в агар [6]. Контрольні дослідження виконано з чистим екстрагентом (40, 70 і 90 % етанолом). Як тест-штами використано клінічні штами *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, виділені від пацієнтів з урологічними інфекціями. Мікробні культури ідентифіковано на основі морфологічних, культуральних властивостей і біохімічних мікротестів властивостей відповідно до рекомендацій 9-го видання «Визначника бактерій Берджі» [4].

На основі виконаних досліджень можна констатувати факт, що у жмиху з журавлини болотної плодів, який залишився після відтискання соку, зберігався комплекс БАР із помітною протимікробною активністю (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

**Дослідження протимікробної активності етанольних витягів жмиху журавлини болотної плодів, отриманих різними методами висушування
(n = 5, P = 95 %)**

Досліджувані зразки	<i>S. aureus</i> MSSA	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Candida</i> <i>albicans</i>
40 % спирт контроль	4,02 ± 0,12	4,54 ± 0,34	0	0	0
70 % спирт контроль	4,26 ± 0,25	4,02 ± 0,25	0	0	4,41 ± 0,26
90 % спирт контроль	4,11 ± 0,25	4,43 ± 0,44	0	4,67 ± 0,58	0
40 % у суш. шафі 1:5	4,21 ± 0,16	0	0	4,61 ± 0,25	0
70 % у суш. шафі 1:5	5,46 ± 0,19*	0	6,95 ± 0,99*	6,00 ± 0,34*	5,82 ± 0,22*
90 % у суш. шафі 1:5	6,73 ± 0,34*	11,15 ± 0,31**	12,09 ± 0,33**	13,22 ± 0,22**	11,55 ± 0,19**
40 % у суш. шафі 1:10	4,52 ± 0,48	0	4,13 ± 0,37	4,78 ± 0,44	0
70 % у суш. шафі 1:10	4,76 ± 0,32	0	11,74 ± 1,69**	0	0
90 % у суш. шафі 1:10	10,58 ± 0,45**	0	11,01 ± 0,79**	8,15 ± 0,16**	6,94 ± 0,24*
40 % в ІЧ сушарці 1:5	5,01 ± 0,06	0	0	4,48 ± 0,16	0
70 % в ІЧ сушарці 1:5	5,88 ± 0,28	5,04 ± 0,15	[16,31 ± 0,24]*	7,06 ± 0,26	0
90 % в ІЧ сушарці 1:5	7,01 ± 0,36*	5,79 ± 0,46	[15,50 ± 0,14]*	14,60 ± 0,48	14,75 ± 0,37
40 % в ІЧ сушарці 1:10	6,47 ± 0,07	0	0	4,05 ± 0,16	0
70 % в ІЧ сушарці 1:10	5,56 ± 0,35	5,17 ± 0,18	14,62 ± 0,08	0	4,10 ± 0,35
90 % в ІЧ сушарці 1:10	8,28 ± 0,49*	14,40 ± 0,23**	14,56 ± 0,27**	9,92 ± 0,48**	7,56 ± 0,27
40 % ліоф. висуш. 1:10	4,66 ± 0,71	0	0	5,14 ± 0,45	0
70 % ліоф. висуш. 1:10	5,13 ± 0,88	5,90 ± 1,27	10,75 ± 0,34**	9,48 ± 0,37**	0
90 % ліоф. висуш. 1:10	0	15,16 ± 0,19**	5,12 ± 0,31	6,77 ± 0,13*	5,25 ± 0,21*
40 % мікрохв. висуш 1:10	0	0	4,08 ± 0,83	0	0
70 % мікрохв. висуш 1:10	8,19 ± 0,30**	4,52 ± 0,42	8,61 ± 0,40**	0	0
90 % мікрохв. висуш 1:10	4,84 ± 0,20	[7,22 ± 0,33]**	6,64 ± 0,30*	4,25 ± 0,43	6,37 ± 0,17*

Примітки: 1. MSSA – метицилінчутливий, MRSA – метицилінрезистентний *S. aureus*.

2. у квадратних дужках наведено зони часткового пригнічення росту мікроорганізмів (бактеріостатична дія). 3. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при порівнянні з контролем.

Найбільш виражену протимікробну активність виявлено у витягах зі жмиху

журавлини болотної плодів, що піддавався висушуванню у сушильній шафі, виготовлених у співвідношенні 1 : 5. Ці витяги на 90 % спирті етиловому дали чіткі зони пригнічення росту мікроорганізмів: *S. aureus* MSSA – $6,73 \pm 0,34$ мм, *S. aureus* MRSA – $11,15 \pm 0,31$ мм, *B. subtilis* – $12,09 \pm 0,33$ мм, найкращий результат виявлено відносно антибіотикочутливого штаму *E. coli* – зона пригнічення росту $13,22 \pm 0,22$ мм. Витяги на 70 % етиловому спирті проявили пригнічення росту *S. aureus* MSSA – $5,46 \pm 0,19$ мм, *B. subtilis* – $6,95 \pm 0,99$ мм, *E. coli* – $6,00 \pm 0,34$ мм, водночас не виявили впливу на *S. aureus* MRSA. Витяги на 40 % спирті не проявили активності, що відрізнялася б від препаратів порівняння. Протигрибковий ефект при вивченні витягу 1:5 жмиху, висушеного у сушильній шафі, спостерігався у зразках виконаних на 90 % і 70 % спирті етиловому (*C. albicans* – $11,55 \pm 0,19$ мм та $5,82 \pm 0,22$ мм відповідно).

У разі дослідження спиртових екстрактів зі жмиху журавлини болотної плодів, висушеного в сушильній шафі і виготовлених у співвідношенні 1 : 10, помітну активність виявили витяги на 90 % спирті етиловому *S. aureus* MSSA – $10,58 \pm 0,45$ мм, *B. subtilis* – $11,01 \pm 0,79$ мм, *E. coli* – $8,15 \pm 0,16$ мм, впливу на *S. aureus* MRSA не виявлено. При зменшенні міцності екстрагенту антимікробний ефект виявлено у витягу на 70 % спирті етиловому стосовно *B. subtilis* – $11,74 \pm 1,69$ мм. Протигрибковий ефект виявлено у зразку, виконаному на 90 % спирті етиловому *C. albicans* – $6,94 \pm 0,24$ мм.

При вивченні витягів 1:10, отриманих з ліофільно висушеного жмиху, помітні результати спостерігалися за міцності спирту 90 і 70 %. Затримки росту становили *S. aureus* MRSA – $15,16 \pm 0,19$ мм – 90 % спирт, $5,90 \pm 1,27$ мм – 70 % спирт; *B. subtilis* – $5,12 \pm 0,31$ мм – 90 % спирт, $10,75 \pm 0,34$ мм – 70 % спирт; *E. coli* – $6,77 \pm 0,13$ мм – 90 % спирт, $9,48 \pm 0,37$ – 70 % спирт; проти *S. aureus* MSSA достовірної антимікробної дії не виявлено. Протигрибковий ефект проявив витяг, виготовлений на 90 % спирті (*C. albicans* – $5,25 \pm 0,21$ мм).

Витяги на 70 % спирті у співвідношенні 1:10, отримані зі жмиху, висушеного у мікрохвильовій сушарці, виявили дію відносно *S. aureus* MSSA – $8,19 \pm 0,30$ мм, *B. subtilis* – $8,61 \pm 0,40$ мм. Спиртові витяги на 90 % проявили дію відносно *B. subtilis* – $6,64 \pm 0,30$ мм і бактеріостатичний ефект відносно *S. aureus*

MRSA – $7,22 \pm 0,33$ мм. Протигрибкова активність стосовно *C. albicans* – $6,37 \pm 0,17$ мм спостерігалася у витязі, отриманому за допомогою 90 % етанолу.

Найвищу протимікробну активність продемонстрували екстракти жмиху журавлини болотної плодів, отриманого в умовах висушування в інфрачервоній сушарці «Індиго». Серед витягів, отриманих при співвідношенні сировина – екстрагент 1:10, активним виявився лише екстракт на 90 % етанолі, який пригнічував ріст *S. aureus* MSSA – $8,28 \pm 0,49$ мм і *E. coli* – $9,92 \pm 0,48$ мм. Для екстракту 1 : 5, виготовленому на 90 % етанолі, встановлено бактерицидну активність відносно *S. aureus* MSSA – $7,01 \pm 0,36$ мм, бактеріостатичну дію відносно *B. subtilis* – $15,50 \pm 0,14$ мм і протигрибкову активність відносно *C. albicans* – $14,75 \pm 0,37$ мм. Екстракт зі жмиху після інфрачервоної сушарки 1 : 5 на 70 % етанолі проявив бактеріостатичну дію відносно *B. subtilis* – $16,31 \pm 0,24$ мм. Екстракти зі жмиху після ІЧ сушарки на 40 % етанолі протимікробними властивостями не володіли.

Отримані результати засвідчили про істотний вплив методу висушування жмиху журавлини болотної на збереження у сировині комплексу БАР з протимікробними властивостями. В цілому ефективність методів висушування можна представити наступним чином: в інфрачервоній сушарці «Індиго» > у сушильній шафі > у ліофільній сушарці > у мікрохвильовій сушарці. Беручи до уваги отримані результати, жмих журавлини болотної плодів, висушений в інфрачервоній сушарці або сушильній шафі, можна рекомендувати як фітосубстанцію для подальшої розробки ЛП для профілактики і лікування ІСС.

4.4.3 Вивчення впливу методу висушування на мікробіологічну чистоту жмиху журавлини болотної плодів

Наступним етапом досліджень було вивчення впливу методу висушування на МБЧ отриманих субстанцій. Для вивчення МБЧ досліджуваних зразків використовували методику ДФУ 2.0 (розд. 2) [18]. В експерименті використано по п'ять зразків жмиху, отриманого різними методами висушування, які було закладено на зберігання в скляних банках зі щільно закритими кришками за температури (25 ± 2) °С. Визначення МБЧ проводили кожні 6 місяців протягом 2-ох років. Результати досліджень наведено в табл. 4.20.

Таблиця 4.20

Результати дослідження МБЧ жмиху журавлини болотної плодів, який отриманий різними методами висушування

Час зберігання при $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$	Жмих журавлини болотної плодів																			
	Висушування в інфрачервоній сушарці «Індиго»					Висушування в сушильній шафі					Ліофільне висушування					Висушування в мікрохвильовій печі				
	Загальна кількість мікроорганізм. в 1 г препарату		Наявність бактерій родини			Загальна кількість мікроорганізм. в 1 г препарату		Наявність бактерій родини			Загальна кількість мікроорганізмів в 1 г препарату		Наявність бактерій родини			Загальна кількість мікроорганізм. в 1 г препарату		Наявність бактерій родини		
	Бактерії	Гриби	Enterob.	S. aureus	P. aerug.	Бактерії	Гриби	Enterobact.	S. aureus	P. aerug.	Бактерії	Гриби	Enterobact.	S. aureus	P. aerug.	Бактерії	Гриби	Enterobact.	S. aureus	P. aerug.
Норми	10^3	10^2	Мають бути відсутні			10^3	10^2	Мають бути відсутні			10^3	10^2	Мають бути відсутні			10^3	10^2	Мають бути відсутні		
Свіжо виготовлений жмих	10	< 10	0	0	0	10	< 10	0	0	0	10	< 10	0	0	0	40	< 10	0	0	0
6 міс. зберігання	10	< 10	-/-	-/-	-/-	10	< 10	-/-	-/-	-/-	10	< 10	-/-	-/-	-/-	40	< 10	-/-	-/-	-/-
	10	< 10	-/-	-/-	-/-	20	< 10	-/-	-/-	-/-	20	< 10	-/-	-/-	-/-	40	< 10	-/-	-/-	-/-
12 міс. зберігання	10	< 10	-/-	-/-	-/-	10	< 10	-/-	-/-	-/-	10	< 10	-/-	-/-	-/-	40	< 10	-/-	-/-	-/-
	10	< 10	-/-	-/-	-/-	20	< 10	-/-	-/-	-/-	20	< 10	-/-	-/-	-/-	40	< 10	-/-	-/-	-/-
18 міс. зберігання	110	< 10	-/-	-/-	-/-	110	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	440	< 10	-/-	-/-	-/-
	110	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	440	< 10	-/-	-/-	-/-
24 міс. зберігання	110	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	440	< 10	-/-	-/-	-/-
	110	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	440	< 10	-/-	-/-	-/-
27 міс. зберігання	110	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	440	< 10	-/-	-/-	-/-
	110	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	220	< 10	-/-	-/-	-/-	440	< 10	-/-	-/-	-/-

Встановлено, що у свіжому жмисі плодів журавлини болотної плодів, який отриманий різними методами висушування, та його зразках, що зберігалися протягом 2-ох років за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, загальна кількість мікроорганізмів не перевищувала 50, а загальна кількість грибів не перевищувала 20 монокультур. Росту ентеробактерій, золотистого стафілококу і синьогнійної палички не виявлено у жодному з досліджуваних зразків.

Таким чином, експериментально встановлено, що протягом 2-ох років зберігання зразків жмиху із журавлини болотної плодів, отриманих різними методами висушування, кількість мікроорганізмів не перевищувала 1000 одиниць, а бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* не виявлені у жодному із них. За рівнем мікробіологічного забруднення всі зразки відповідали вимогам ДФУ 2.0, відповідно, метод висушування не впливав на МБЧ. Проте, враховуючи вміст БАР і показники антимікробної активності різних зразків жмиху, нами рекомендовано висушування фітосубстанції в інфрачервоній сушарці «Індиго». При відсутності відповідного обладнання, як альтернативний метод висушування жмиху раціонально здійснювати у сушильній шафі.

4.5 Дослідження стабільності жмиху журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин»

Визначення терміну придатності субстанцій і ЛП є важливим показником якості. Тому наступним етапом дослідження стало визначення часу, протягом якого жмих журавлини болотної плодів та гранули «Журавлин» не змінювали своїх органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних і мікробіологічних характеристик.

Для цього на зберігання закладали по 5 зразків жмиху і гранул «Журавлин», які зберігали за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ [113]. Періодично зразки оцінювали за такими показниками: опис, вологість (жмих), стираність і розпадання (гранули), МБЧ, ідентифікація і кількісне визначення БАР.

При вивченні МБЧ жмиху і гранул «Журавлин» використовували методику ДФУ 2.0 [18]. Згідно з вимогами ДФУ 2.0 у ЛФ для внутрішнього застосування (3-тя

категорія) допускається в 1 г (мл) загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 10^3 бактерій і 10^2 грибів (пліснявих і дріжджових сумарно). Не допускається ріст ентеробактерій (*Enterobacteriaceae*), золотистого стафілококу (*S. aureus*) і синьогнійної палички (*P. aeruginosa*). Результати досліджень МБЧ гранул «Журавлин» наведено в табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Результати дослідження МБЧ гранул «Журавлин» (n = 5, P = 95 %)

Час зберігання при темп. $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$	Гранули «Журавлин»				
	Загальна кількість мікроорганізмів в 1 г препарату		Наявність бактерій родини		
	Бактерії	Гриби	<i>Enterobact.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aerug.</i>
Норми	10^3	10^2	Недопустимі	Недопустимі	Недопустимі
Свіжовиготовлені гранули	150	<10	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
6 міс. зберігання	130	<10	-/-	-/-	-/-
	150	<10	-/-	-/-	-/-
12 міс. зберігання	130	10	-/-	-/-	-/-
	140	10	-/-	-/-	-/-
18 міс. зберігання	110	10	-/-	-/-	-/-
	120	10	-/-	-/-	-/-
24 міс. зберігання	120	10	-/-	-/-	-/-
	140	10	-/-	-/-	-/-
27 міс. зберігання	140	10	-/-	-/-	-/-
	150	10	-/-	-/-	-/-

Таким чином, експериментально встановлено, що протягом 2-ох років зберігання гранул «Журавлин» за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, кількість мікроорганізмів у них не перевищувала 1000 одиниць, а бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* не виявлені у жодному з досліджуваних зразків і за рівнем мікробіологічного забруднення вони відповідають вимогам ДФУ 2.0 [113].

Результати дослідження зразків жмиху журавлини болотної плодів, висушених в інфрачервоній сушарці (табл. 4.22), і гранул «Журавлин» підтвердили, що протягом усього терміну зберігання досліджуванні засоби відповідали окресленим вимогам проєктів МКЯ (Додаток В). Жмих – це порошок темно-червоного кольору без запаху, який не зазнав зовнішніх змін. Стабільність фітосубстанції підтверджували якісні реакції на головні групи БАР (поліфеноли, органічні кислоти, ПАЦ). Кількісний уміст поліфенолів (5,36 – 5,32 %), органічних кислот (1,30 – 1,25 %), ПАЦ (0,50 – 0,44 %) незначно зменшився, але перебував у межах норми.

Таблиця 4.22

Результати вивчення стабільності жмиху журавлини болотної плодів у процесі зберігання в контейнерах з темного скла за температури (25 ± 2) °С (n = 5, P = 95%)

Найменування показників		Норма за проєктом МКЯ (Дод. В)	Зберігання за температури (25 ± 2) °С, міс.					
			Свіжо-отриманий	6	12	18	24	27
Опис		Порошок темно-червоного кольору без запаху						
Ідентифікація	Поліфеноли	Реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату – виникає темно-зелене забарвлення; Реакція з 1 % розчином хініну гідрохлориду – виникає аморфний осад						
	Органічні кислоти	ТШХ – виникають жовті плями на блакитному фоні						
	Проантоціанідини	Реакція Bates-Smith; утворюється інтенсивне червоне забарвлення						
Вологість		Не більше 10 %	8,04 ± 0,004	8,06 ± 0,001	8,18 ± 0,002	8,24 ± 0,004	8,48 ± 0,004	8,90 ± 0,003
Мікробіологічна чистота		У 1 г ЛП не > 10 ³ аеробних бактерій і не > 10 ² грибів; відсутні <i>Enterobact.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення:	Поліфеноли	Не менше 5,13 %	5,36 ± 0,004	5,35 ± 0,002	5,31 ± 0,004	5,32 ± 0,003	5,33 ± 0,003	5,32 ± 0,002
	Органічні кислоти	Не менше 1,23 %	1,30 ± 0,02	1,29 ± 0,02	1,27 ± 0,02	1,28 ± 0,02	1,26 ± 0,02	1,25 ± 0,02
	Проантоціанідини	Не менше 0,42 %	0,50 ± 0,002	0,52 ± 0,002	0,49 ± 0,002	0,48 ± 0,002	0,45 ± 0,002	0,44 ± 0,001

Таблиця 4.23

Результати вивчення стабільності гранул «Журавлин» у процесі зберігання в контейнерах з темного скла за температури (25 ± 2) °C (n = 5, P = 95%)

Найменування показників		Норма за проектом МКЯ (Дод. В)	Зберігання за температури (25 ± 2) °C, міс.					
			Свіжоотримані зразки	6	12	18	24	27
Опис		Гранули світло-рожевого кольору без запаху, солодко-кислого смаку						
Ідентифікація	Поліфеноли	Реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату – виникає темно-зелене забарвлення; Реакція з 1 % розчином хініну гідрохлориду – виникає аморфний осад						
	Органічні кислоти	ТШХ – виникають жовті плями на блакитному фоні						
	Проантоціанідини	Реакція Bates-Smith; утворюється інтенсивне червоне забарвлення						
Стираність		Не більше 1 %	0,81 ± 0,004	0,83 ± 0,003	0,82 ± 0,002	0,86 ± 0,004	0,91 ± 0,003	0,97 ± 0,004
Розпадання		Не більше 15 хв	1,1 ± 0,004	1,3 ± 0,005	1,8 ± 0,004	1,9 ± 0,004	2,2 ± 0,004	2,4 ± 0,004
Мікробіологічна чистота		У 1 г ЛП не > 10 ³ аеробних бактерій і не > 10 ² грибів; відсутні <i>Enterobact.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення:	Поліфеноли	Не менше 5,5 %	5,7 ± 0,02	5,68 ± 0,02	5,71 ± 0,01	5,66 ± 0,01	5,64 ± 0,02	5,58 ± 0,02
	Органічні кислоти	Не менше 1,7 %	1,96 ± 0,02	1,95 ± 0,02	1,88 ± 0,01	1,86 ± 0,02	1,75 ± 0,02	1,73 ± 0,02
	Проантоціанідини	Не менше 0,17 %	0,19 ± 0,004	0,187 ± 0,004	0,19 ± 0,004	0,183 ± 0,004	0,181 ± 0,004	0,176 ± 0,003

Отримані результати свідчать, що метод інфрачервоного висушування жмиху журавлини болотної плодів дозволяє отримати фітосубстанцію стабільну протягом 2-ох років за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Згідно з отриманими результатами (табл. 4.23) протягом усього терміну зберігання гранули «Журавлин» не змінювали своїх органолептичних показників (крупинки світло-рожевого кольору без запаху, солодко-кислого смаку), значення стираності (не більше 1 %) і розпадання (не більше 15 хв) не перевищували норму. Наявність основних БАР (поліфенолів, органічних кислот, ПАЦ) підтверджували позитивні результати якісних реакцій. Незначне зменшення кількісного вмісту поліфенолів (5,7 – 5,58 %), органічних кислот (1,96 – 1,73 %), ПАЦ (0,19 – 0,176 %) було в межах норми. Отже, розроблені склад і технологія дозволили отримати гранули «Журавлин», які були стабільні за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ протягом 24 місяців спостереження.

Висновки до розділу 4

1. Обґрунтовано оптимальний метод отримання свіжого соку журавлини болотної плодів, а саме відтискання їх у механічному пресі з попереднім подрібненням, що забезпечує вихід продукту не менше 80 %. Визначено показники якості цього напівпродукту: зовнішній вигляд, рН (від 2,46 до 2,5), ідентифікація методом ТШХ і за кольоровими реакціями, кількісне визначення БАР методами титриметрії і УФ спектрофотометрії (органічні кислоти – не менше 0,78 %, поліфеноли – не менше 1,8 %, таніни – не менше 0,38 %, ПАЦ – не менше 0,33 %).

2. Встановлено, що згущення свіжого соку до 30 % від його початкової маси є оптимальним щодо здатності однакової кількості концентрованої фітосубстанції утворювати якісну грануляційну масу з сумішшю наповнювачів.

3. При розробці технології згущеного соку журавлини болотної плодів експериментально підтверджено, що альтернативним методом згущення поряд з вакуумним випарюванням, було висушування в інфрачервоній сушарці «Індиго» за температури $(40 \pm 3) ^\circ\text{C}$ протягом 8 год до отримання ЗСЖБП у кількості 30 % від початкової маси свіжого соку.

4. Визначено основні показники якості ЗСЖБП, а саме: опис, рН (2,4 до 2,5), ідентифікація і кількісне визначення БАР (органічні кислоти – не менше 2,4 %, поліфеноли – не менше 5,4 %, таніни – не менше 1,06 %, ПАЦ – не менше 0,95 %). За цими показниками встановлено термін зберігання фітосубстанції – 2 роки у щільно закритій тарі з темного скла за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$.

5. Опрацьовано технологічну схему виготовлення згущеного соку журавлини болотної плодів, яка включала такі стадії: підготовка сировини, подрібнення сировини, пресування подрібненої сировини, згущення соку, фасування і маркування готового продукту.

6. За результатами проведених органолептичних і фармакотехнологічних (вільний насипний об'єм, вільна насипна густина, здатність до ущільнення, текучість, стираність, розпадання та ін.) досліджень розроблено оптимальний склад гранул під умовною назвою «Журавлин», а саме: згущений сік журавлини болотної плодів 39,0 г (АФІ, зволожувач), лактоза 43,5 г (наповнювач, коригент смаку), гуарова камедь 17,5 г (наповнювач, розпушувач).

7. Опрацьовано технологію гранул «Журавлин» в умовах аптеки і промислового виробництва, за якою отримано інформаційний лист «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки» (технологію апробовано у виробничих аптеках м. Івано-Франківська, додаток Г) і проєкт технологічного регламенту на виробництво гранул (технологію апробовано в умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків; акт апробації від 25.02.2020 р., додаток В).

8. Згідно з вимогами ДФУ 2.0 визначено органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні показники якості гранул «Журавлин», а саме: опис, ідентифікація БАР, стираність, розпадання, МБЧ, кількісне визначення БАР (органічні кислоти – не менше 1,9 %, поліфеноли – не менше 5,8 %, ПАЦ – не менше 0,19 %). Експериментально встановлено, що протягом 2-ох років зберігання за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ гранули «Журавлин» відповідали критеріям якості, що були внесені у проєкт МКЯ.

9. З метою комплексної переробки ЛРС було отримано жмих після відтискання соку із журавлини болотної плодів, який піддавали різним методам висушування (у сушильній шафі, мікрохвильове, ліофільне й інфрачервоне висушування). За результатами визначення кількісного вмісту БАР і вивчення антимікробних властивостей спиртових витягів встановили, що жмих журавлини болотної плодів, висушений в інфрачервоній сушарці «Індиго» або сушильній шафі, можна рекомендувати як фітосубстанцію для подальшої розробки ЛП профілактичної і лікувальної дії проти ІСС.

10. Для жмиху журавлини болотної плодів опрацьовано основні показники якості, які було внесено у проєкт МКЯ (опис, ідентифікація БАР, вологість, МБЧ, кількісне визначення БАР: органічні кислоти – не менше 1,23 %, поліфеноли – не менше 5,13 %, ПАЦ – не менше 0,42 %) і встановлено його термін зберігання – 2 роки в сухому місці, у щільно закритій тарі за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях :

1. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. № 4 (8). Vol. 29–30. *(Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

2. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С. 76–80. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).*

3. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Дослідження мікробіологічної чистоти фітосубстанцій та гранул з плодів журавлини болотної. *Збірник наукових праць НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. Том 30. С. 461–471. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні,*

приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

4. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К. М. Яцюк, М. І. Федоровська, С. М. Марчишин, та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. № 2. С. 55–60. (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

5. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка технології соку з плодів журавлини болотної, для подальшого виготовлення лікарських форм на його основі. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських* : матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 171–172.

6. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Методи одержання і стандартизація субстанції з журавлини болотної для застосування в урологічній практиці. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю м. Луганськ, 27-28 березня 2014 р. Луганськ, 2014. С. 123.

7. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка складу гранул з соком журавлини болотної. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16-17 жовтня 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 343.

8. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту біологічно активних речовин в гранулах для застосування в урології. *Інновації в медицині* : матеріали 87-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 117.

9. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту проантоціанідинів в гранулах для застосування в урології. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 27-28 вересня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 146.

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ І ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФІТОСУБСТАНЦІЙ ЖУРАВЛИНИ БОЛОТНОЇ ПЛОДІВ І ГРАНУЛ «ЖУРАВЛИН»

5.1 Дослідження антимікробних властивостей

5.1.1 Вивчення антимікробних властивостей фітосубстанцій журавлини болотної плодів

Для проведення мікробіологічних досліджень використовували ЗСЖБП. Сік отримували зі свіжих плодів, методом пресування з попереднім подрібненням сировини, після чого згущували до 30 % від початкової маси. Отриману субстанцію стандартизували за органолептичними показниками, вмістом ПАЦ, органічних кислот, танінів і поліфенолів [55].

Як тест-штами використано штами мікроорганізмів, виділені з сечі пацієнтів із запальними процесами сечовидільних шляхів, а саме: *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Дослідження протимікробної активності ЗСЖБП виконано за допомогою мікрометоду дифузії в агар. Цей метод характеризується достатньо високою чутливістю і дозволяє надійно диференціювати препарати з істотними протимікробними властивостями від препаратів не активних або сумнівно активних [39]. Вигляд зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунок із досліджуваними препаратами вказує на характер протимікробної дії. Виникнення виразних зон повної затримки росту тест-штаму із чіткими краями свідчить про бактерицидну дію препарату. Бактеріостатичний ефект проявляється наявністю зон істотного (не абсолютного) пригнічення росту бактерій на поверхні агару навколо лунки із внесеним препаратом. У таких випадках у межах зони затримки росту часто виявляються мікроколонії бактерій із атиповими морфологічними характеристиками. Чітка зовнішня межа зони в такому випадку відсутня, оскільки спостерігається плавний перехід пригніченого росту культури до звичайного (поза досяжністю до тестованої сполуки). Результати мікробіологічного дослідження ЗСЖБП наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

**Дослідження протимікробної активності ЗСЖБП
(діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм)**

Досліджувані зразки	<i>S. aureus</i> MSSA	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	
					Фунгі-статична	Фунгі-цидна
ЗСЖБП	5,73 ± 0,37	[5,76 ± 0,38]	0	9,46 ± 0,39*	4,33 ± 0,29	4,36 ± 0,32
Контроль 1 (етанол-DMSO)	4,28 ± 0,26	4,57 ± 0,20	0	5,13 ± 0,85	6,32 ± 0,61	5,70 ± 0,69
Контроль 2 (70% етанол)	6,14 ± 0,37	7,48 ± 0,39	[4,25 ± 0,48]	7,25 ± 0,78	6,30 ± 0,42	5,55 ± 0,31

Примітки: 1 * – достовірна протимікробна активність $p < 0,05$ порівняно з контролями. 2 – у квадратних дужках наведено діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів (бактеріостатична дія).

На основі виконаних досліджень можна констатувати факт, що згущений сік журавлини болотної плодів (100 мг/мл) виявив бактерицидну активність відносно антибіотикочутливого *S. aureus* і бактеріостатичну – відносно метицилін-резистентного *S. aureus*. Вона переважала дію розчину етанол-диметилсульфоксид-вода 2:1:1, але поступалася протистафілококовій активності 70% етанолу (див. табл. 5.1).

Найбільш виражену протимікробну активність ЗСЖБП виявив відносно антибіотикочутливого штаму *E. coli* – зона пригнічення росту $9,46 \pm 0,39$ мм (рис. 5.1). Водночас препарат згущеного соку журавлини болотної не проявив активності відносно *Bacillus subtilis*.

Наступним етапом досліджень стало вивчення впливу ЗСЖБП на інтенсивність росту мікробних культур із метою встановлення його ефективних протимікробних концентрацій. ЗСЖБП додавали до культурального середовища таким чином, щоб дослідити вплив на мікробний ріст у діапазоні розведень від 1:20 до 1:10 240. Інтенсивність росту мікробних культур оцінювали за їх оптичною щільністю, яку визначали після 18 год інкубації (рис. 5.2).

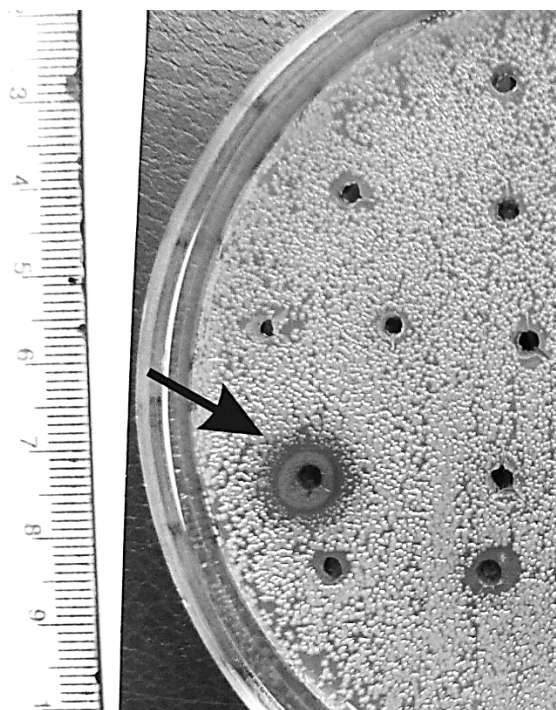


Рис. 5.1 Протимікробна активність ЗСЖБП відносно *E. coli*

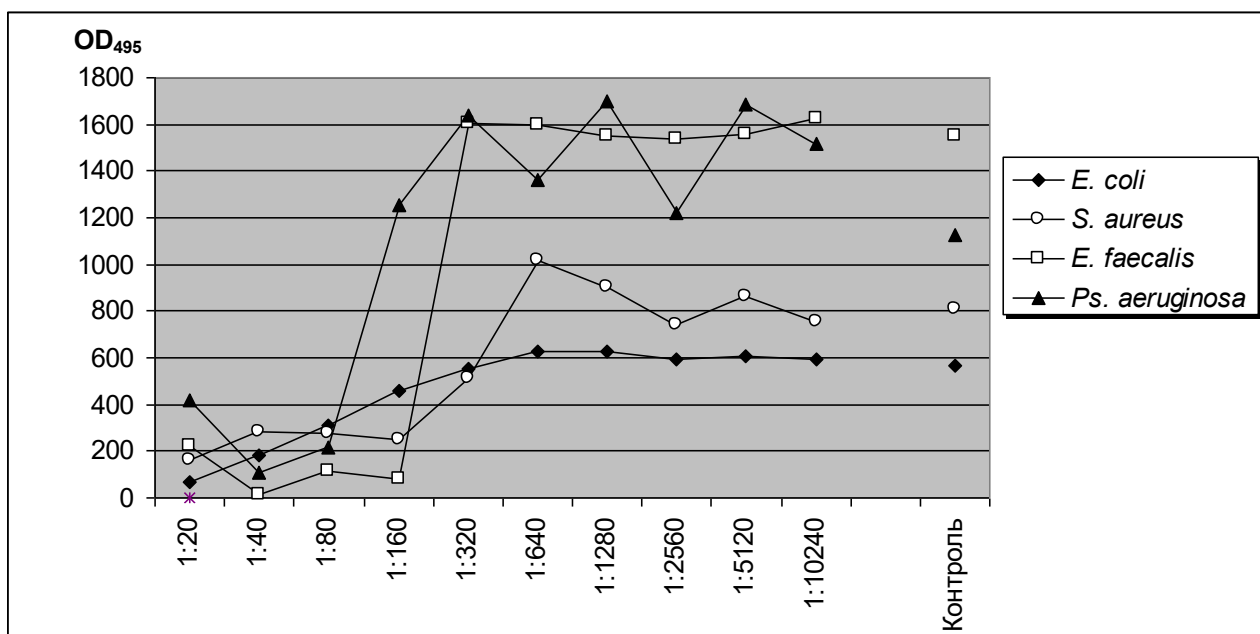


Рис. 5.2 Інтенсивність росту мікробних культур у присутності різних розведень ЗСЖБП (інкубація впродовж 18 годин)

У кінцевих розведеннях 1:40 і 1:80 розчин ЗСЖБП (концентрації 100 і 50 мг/мл відповідно) забезпечував повне пригнічення росту культур 4-ох найбільш поширених уропатогенних мікроорганізмів – *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* (рис. 5.2). У розведенні 1:160 пригнічення інтенсивності

росту грам-позитивних бактерій (*S. aureus* і *E. faecalis*) було повним, а грам-негативних (*E. coli* і *P. aeruginosa*) – приблизно на 50 %.

Таблиця 5.2

Протимікробні концентрації ЗСЖБП відносно найбільш поширених уропатогенних мікроорганізмів

Мікроорганізми	IC ₅₀ [†]		MIC ^{††}	
	Розведення	У перерахунку на згущений сік (мг/мл)	Розведення	У перерахунку на згущений сік (мг/мл)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1:320	0,313	1:160	0,625
<i>Enterococcus faecalis</i>	1:240	0,416	1:160	0,625
<i>Escherichia coli</i>	1:160	0,625	1:40	2,50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1:160	0,625	1:80	1,25

Примітка: [†] – пригнічення інтенсивності росту культур на 50 %; ^{††} – пригнічення інтенсивності росту культур на ≥ 90 %.

Таким чином, нами встановлено, що бактерицидна дія ЗСЖБП відносно уропатогенних грам-позитивних бактерій (*S. aureus* і *E. faecalis*) спостерігається при розведенні 1:160, відносно грам-негативних (*E. coli* і *P. aeruginosa*) – у розведеннях 1:40 – 1:80. Бактеріостатична дія ЗСЖБП відносно уропатогенних грам-позитивних бактерій спостерігається при розведеннях 1:240 – 1:320, відносно грам-негативних – у розведенні 1:160.

5.1.2 Вивчення впливу згущеного соку журавлини болотної плодів на здатність мікроорганізмів до адгезії та утворення біоплівок

Адгезія мікроорганізмів до клітин організму є важливим фактором вірулентності, який забезпечує їх здатність колонізувати поверхні слизових оболонок (у тому числі сечовидільних шляхів) і протистояти кліренсу, який забезпечується вимивальною дією сечі. Крім того, адгезія мікроорганізмів до поверхні слизових оболонок і полімерних матеріалів є першою фазою біоплівкоутворення, яке розглядається як важливий чинник хронізації патологічного процесу в сечовидільних шляхах.

Вплив ЗСЖБП на адгезію уропатогенних мікроорганізмів вивчено на моделі людських еритроцитів групи крові 0 (I) Rh⁺ за методом В. И. Брилис і співавт. [50].

За СПА усі мікробні культури (за винятком епідермального стафілокока), використані у дослідженні, були слабоадгезивними, про що свідчить значення СПА < 2,0 у контрольних дослідах. У присутності всіх випробуваних концентрацій ЗСЖБП спостерігали його виразний дозозалежний пригнічувальний ефект на СПА стафілококів (*S. aureus*, *S. epidermidis*), *E. coli*, *K. oxytoca* і *P. aeruginosa* (табл. 5.3). Стосовно дріжджоподібних грибів *C. albicans* достовірною пригнічувальною дією на СПА проявилася лише при максимальній концентрації соку – 20 мг/мл. Водночас нами не встановлено достовірного впливу ЗСЖБП на СПА до еритроцитів інших видів кандид (*non-albicans*).

Таблиця 5.3

**Вплив згущеного соку журавлини болотної плодів на СПА
(середній показник адгезії мікроорганізмів)**

Мікроорганізми	Контроль	ЗСЖБП, мг/мл		
		20	10	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,82 ± 0,21	1,12 ± 0,10**	1,32 ± 0,10*	1,62 ± 0,13*
<i>Staphylococcus epiderm.</i>	2,56 ± 0,25	1,36 ± 0,14**	1,30 ± 0,15**	1,64 ± 0,15**
<i>Escherichia coli</i>	1,32 ± 0,10	1,16 ± 0,12*	1,20 ± 0,11	1,24 ± 0,09
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,62 ± 0,10	1,30 ± 0,17*	1,26 ± 0,12*	1,34 ± 0,09*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,44 ± 0,16	1,36 ± 0,15	1,48 ± 0,14	1,56 ± 0,14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,84 ± 0,15	1,18 ± 0,14**	1,28 ± 0,11**	1,28 ± 0,16**
<i>Candida albicans</i>	1,70 ± 0,13	1,08 ± 0,14**	1,70 ± 0,11	2,02 ± 0,16
<i>Candida tropicalis</i>	1,16 ± 0,13	1,02 ± 0,10	1,04 ± 0,10	0,98 ± 0,10
<i>Candida lusitaniae</i>	1,04 ± 0,09	1,12 ± 0,08	1,34 ± 0,12*	1,50 ± 0,13*
<i>Candida kefyr</i>	1,16 ± 0,13	1,10 ± 0,14	1,14 ± 0,10	1,08 ± 0,12
<i>Candida lipolytica</i>	1,28 ± 0,09	1,20 ± 0,14	1,40 ± 0,12	1,18 ± 0,14
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1,34 ± 0,18	1,28 ± 0,15	0,92 ± 0,12*	1,20 ± 0,10

Примітка: * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

На КА мікроорганізмів присутність у тест-системі згущеного соку журавлини болотної плодів впливала в меншій мірі (табл. 5.4).

Вплив згущеного соку журавлини болотної плодів на КА
(коефіцієнт адгезії мікроорганізмів, %)

Мікроорганізми	Контроль	ЗСЖБП, мг/мл		
		20	10	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	88,0 ± 0,65	80,0 ± 0,80*	94,0 ± 0,47	92,0 ± 0,54
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	78,0 ± 0,83	88,0 ± 0,65	80,0 ± 0,80	82,0 ± 0,77
<i>Escherichia coli</i>	90,0 ± 0,60	82,0 ± 0,77*	90,0 ± 0,60	92,0 ± 0,54
<i>Klebsiella oxytoca</i>	88,0 ± 0,65	88,0 ± 0,65	94,0 ± 0,47	80,0 ± 0,80*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	84,0 ± 0,73	86,0 ± 0,69	86,0 ± 0,69	90,0 ± 0,60*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	94,0 ± 0,47	82,0 ± 0,77**	78,0 ± 0,83**	90,0 ± 0,60
<i>Candida albicans</i>	92,0 ± 0,54	76,0 ± 0,85*	96,0 ± 0,39	96,0 ± 0,39
<i>Candida tropicalis</i>	86,0 ± 0,69	80,0 ± 0,80*	82,0 ± 0,77*	80,0 ± 0,80*
<i>Candida lusitanae</i>	86,0 ± 0,69	74,0 ± 0,88*	88,0 ± 0,65	92,0 ± 0,54
<i>Candida kefyr</i>	74,0 ± 0,88	82,0 ± 0,77*	80,0 ± 0,80	82,0 ± 0,77*
<i>Candida lipolytica</i>	86,0 ± 0,69	84,0 ± 0,73	86,0 ± 0,69	78,0 ± 0,83*
<i>Cryptococcus laurentii</i>	84,0 ± 0,73	88,0 ± 0,65	74,0 ± 0,88*	90,0 ± 0,60

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Зниження відсотка еритроцитів з адгезованими *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *C. albicans* і *C. lusitanae* спостерігалось лише при концентрації ЗСЖБП 20 мг/мл. На зниження КА *P. aeruginosa* і *C. tropicalis* відносно контрольних значень впливали дві концентрації соку – 20 і 10 мг/мл. Інтегральним показником адгезії мікроорганізмів є ІАМ. Згідно з узагальненими даними експерименту, наведеними в табл. 5.5, у найбільшій мірі антиадгезивні властивості ЗСЖБП проявились відносно культур *S. aureus*, *S. epidermidis* і *K. oxytoca*, дещо слабше – відносно *P. aeruginosa* і *C. albicans*.

Ступінь пригнічення ІАМ у відсотках відносно контрольного рівня для основних уропатогенних мікроорганізмів проаналізовано на рис. 5.3. Найбільш виражене пригнічення ІАМ під впливом ЗСЖБП встановлено для *S. epidermidis*: у концентрації 20 мг/мл – на 52,7 %, 10 мг/мл – на 50,3 %, 5 мг/мл – на 39,0 %. Результати однофакторного дисперсійного аналізу цих даних вказують на достовірний дозозалежний зв'язок між концентрацією ЗСЖБП і ступенем пригнічення ІАМ для *S. epidermidis* ($F = 34,15033$; $F > F_{\text{крит. max.}} = 7,7086$; $p = 0,004276$).

Вплив згущеного соку журавлини болотної плодів на ІАМ
(індекс адгезивності мікроорганізмів)

Мікроорганізми	Контроль	ЗСЖБП, мг/мл		
		20	10	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,07 ± 0,21	1,40±0,11**	1,72±0,14*	1,76±0,13*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,28 ± 0,28	1,55±0,15**	1,63±0,13**	2,00±0,15**
<i>Escherichia coli</i>	1,47 ± 0,12	1,41±0,11	1,33±0,09	1,35±0,12
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,84 ± 0,17	1,48±0,12*	1,34±0,09**	1,68±0,16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,71 ± 0,15	1,58±0,14	1,72±0,14	1,73±0,15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,96 ± 0,14	1,44±0,11*	1,64±0,16	1,42±0,10*
<i>Candida albicans</i>	1,85 ± 0,14	1,42±0,11*	1,77±0,16	2,10±0,18
<i>Candida tropicalis</i>	1,35 ± 0,10	1,28±0,10	1,27±0,10	1,23±0,09
<i>Candida lusitanae</i>	1,21 ± 0,08	1,51±0,12*	1,52±0,13*	1,63±0,13*
<i>Candida kefyr</i>	1,57 ± 0,14	1,34±0,10	1,43±0,12	1,32±0,10
<i>Candida lipolytica</i>	1,49 ± 0,14	1,43±0,12	1,63±0,14	1,51±0,13
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1,60 ± 0,15	1,45±0,12	1,24±0,10*	1,33±0,09

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

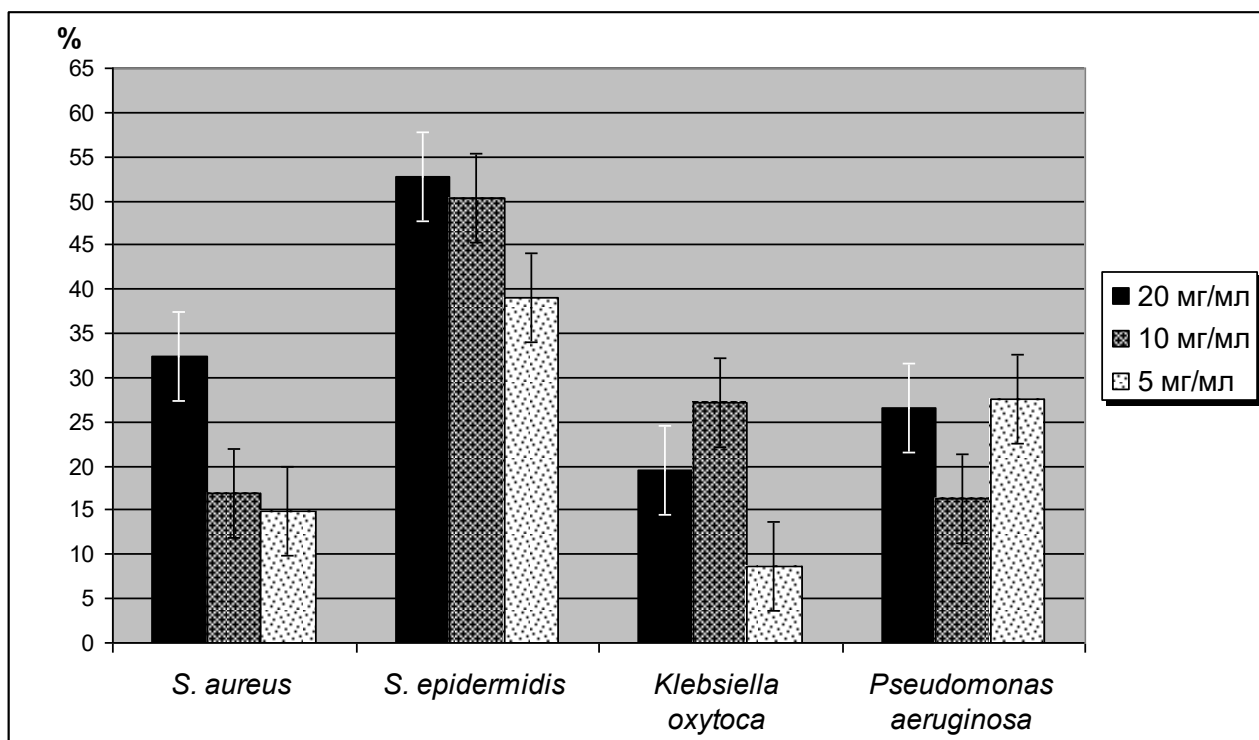


Рис. 5.3 Вплив ЗСЖБП на здатність уропатогенних мікроорганізмів до адгезії на поверхні еритроцитів людини (наведено відсотки зниження ІАМ відносно контрольних значень)

Вплив згущеного соку журавлини болотної плодів на ІАМ при використанні тест-культур *S. aureus* був наступним: у концентрації 20 мг/мл пригнічення ІАМ

на 32,4 %, 10 мг/мл – на 16,9 %, 5 мг/мл – на 14,9 %. У цьому випадку залежність «доза – ефект» була помітною, але вона статистично не достовірна ($F = 1,9027$; $F < F_{\text{крит. max.}} = 7,7086$; $p = 0,239874$).

Виразне пригнічення ІАМ для *K. oxytoca* встановлено при концентраціях ЗСЖБП 20 мг/мл і 10 мг/мл – на 19,6 % і 27,2 % відповідно, а для синьогнійної палички – при концентраціях 20 мг/мл і 10 мг/мл – відповідно на 26,5 % і 27,6 %.

Здатність адгезувати до твердої поверхні з наступним формуванням біоплівки є важливим фактором вірулентності умовно-патогенних бактерій, до яких належать найбільш поширені збудники урологічних інфекцій. Тому наступним кроком стало дослідження впливу БАР згущеного соку журавлини болотної плодів на формування біоплівок на полімерній (полістироловій поверхні) у бульйонних культурах уропатогенних бактерій. Нами встановлено, що з найвищою інтенсивністю ЗСЖБП пригнічує біоплівкоутворення *S. aureus* (рис. 5.4 а – 5.4 б).

У присутності суббактеріостатичних розведень ЗСЖБП (1:320 – 1:1280, що відповідає діапазону концентрацій 312,5 – 52,1 мкг/мл) спостерігалось зменшення інтенсивності сформованої біоплівки на 45,3 – 55,8 % ($F = 33,15$; $F > F_{\text{крит. max.}} = 5,12$; $p = 0,000274$). У розведеннях 1:320 – 1:1280 згущений сік журавлини болотної плодів достовірно пригнічував формування біоплівки *S. aureus* (на 37,4 – 55,8 %, $F = 22,05$; $F > F_{\text{крит. max.}} = 4,41$; $p = 0,000180$).

При розведенні ЗСЖБП 1:160 спостерігалось пригнічення на 44,90 % здатності до біоплівкоутворення *E. faecalis*. Вплив ЗСЖБП на формування біоплівок грам-негативними бактеріями був значно слабшим і спостерігався в межах 20 % (для *E. coli* при розведенні 1:80, для *P. aeruginosa* – при розведеннях (1:160 – 1:320). При цьому встановлено виразну залежність пригнічувального ефекту від дози як для *E. coli* ($F = 8,393$; $F > F_{\text{крит. max.}} = 5,117$; $p = 0,018$), так і для *P. aeruginosa* ($F = 8,433$; $F > F_{\text{крит. max.}} = 5,117$; $p = 0,017$).

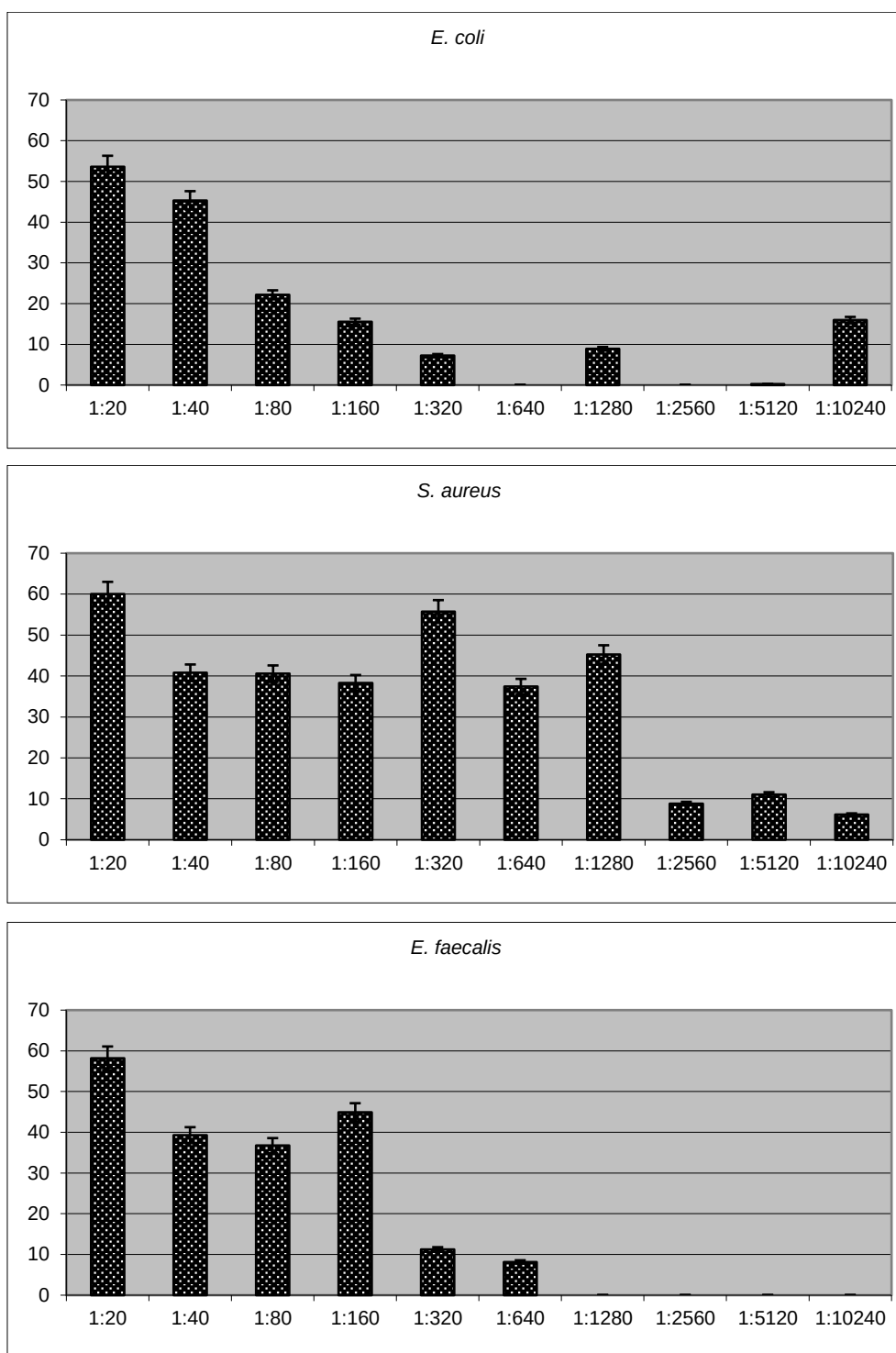
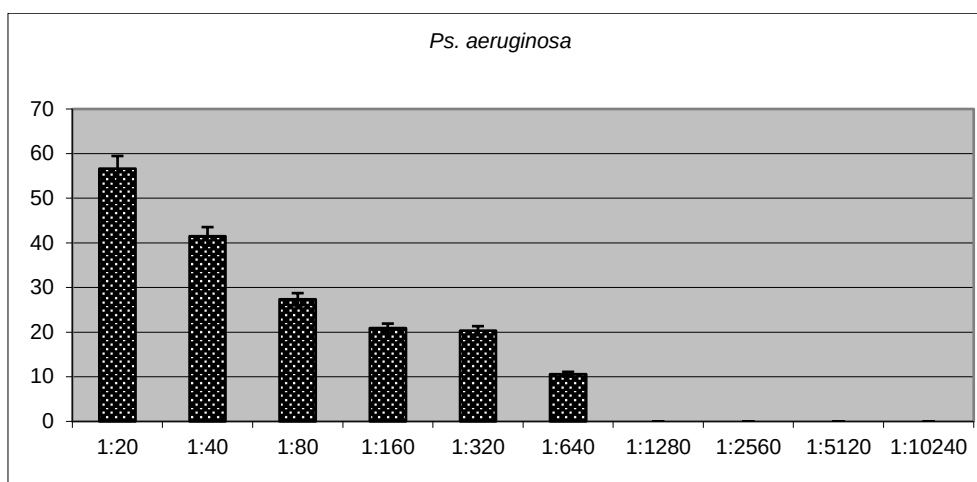


Рис. 5.4 Вплив ЗСЖБП на формування біоплівки урпатогенними мікроорганізмами (наведено відсотки зниження інтенсивності біоплівкоутворення порівняно з контрольними культурами)



Продовж. рис. 5.4 Вплив ЗСЖБП на формування біоплівок уропатогенними мікроорганізмами (наведено відсотки зниження інтенсивності біоплівкоутворення порівняно з контрольними культурами)

Таким чином, встановлено, що ЗСЖБП ефективно пригнічував адгезію уропатогенних мікроорганізмів (особливо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* і *C. albicans*) до клітин людського походження, а також гальмував утворення біоплівок *E. faecalis*, *E. coli* і *P. aeruginosa* на полімерних поверхнях. Виявлені впливи ЗСЖБП на процеси адгезії та біоплівкоутворення мікроорганізмів мали виразний дозозалежний характер [99].

5.2 Вивчення впливу фітосубстанцій журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин» на перебіг бактеріального циститу у щурів

Дослідження протизапальних властивостей ЗСЖБП і гранул «Журавлин» проводили на 30 безпородних білих статевозрілих щурах масою 200-250 г, які ділили на 5 груп по 6 тварин [13]. Першу групу тварин (здорові щури), використовували для визначення норми. Решті експериментальних тварин моделювали гостре бактерійне запалення сечового міхура шляхом триразового щоденного трансуретрального введення в сечовий міхур 0,3 мл штаму *E. coli* в концентрації 10^6 КУО/мл. Другу групу тварин залишали без лікування. У третій групі дослідження проводили лікування гострого циститу шляхом щоденних пероральних уведень препарату «Канефрон®Н» (Біонорика СЕ, Німеччина) у формі крапель із розрахунку 2 кр на добу. У четвертій досліджуваній групі

проводили лікування ЗСЖБП, уводячи його перорально із розрахунку 0,01 г на добу. У п'ятій групі проводили лікування гранулами «Журавлин», уводячи їх перорально із розрахунку 0,06 г на добу. Методика проведення експерименту та забір зразків для гістологічних досліджень тканин сечового міхура описано у розд. 2.3.4.

За норму приймали сечовий міхур клінічно здорових статевозрілих щурів самців (для нівелювання гормонального впливу). Маса щурів коливалась у межах 200 – 250 г. Тварини активно рухались, споживали їжу і воду, їхні тіла були покриті густою, блискучою шерстю.

Мікрофотографію сечового міхура у нормі наведено на рис. 5.5. У нормі стінка сечового міхура утворена трьома оболонками – зовнішньою серозною або адвентицією, м'язовою і слизовою.

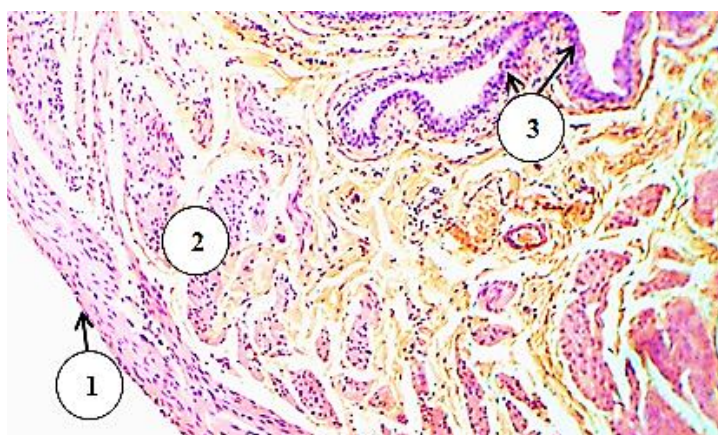


Рис. 5.5 Пошарова будова стінки сечового міхура щура в нормі. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: ок. 10, об. 4. Позначення: 1 – адвентиція; 2 – м'язовий шар; 3 – уротелій слизової оболонки

Слизова оболонка побудована з перехідного епітелію, який лежить на двошаровій базальній мембрані, під якою розташована сполучнотканинна власна пластинка слизової оболонки (рис. 5.6). Вона утворена пухкою сполучною тканиною, в якій між пучками колагенових волокон містяться фіброцити, фібробласти, лімфоцити, макрофаги і мастоцити. У глибоких шарах власної пластинки спостерігаються нерегулярно розміщені гладкі міоцити з підслизовим прошарком.

Перехідний епітелій є трьохшаровим і складається з поверхневого шару, який утворений поверхневими уротеліоцитами або парасольковими клітинами, проміжного та основного шарів. Парасолькові клітини – це великі клітини, із світлою цитоплазмою. Їх ядра округлі з різним ступенем конденсації хроматину.

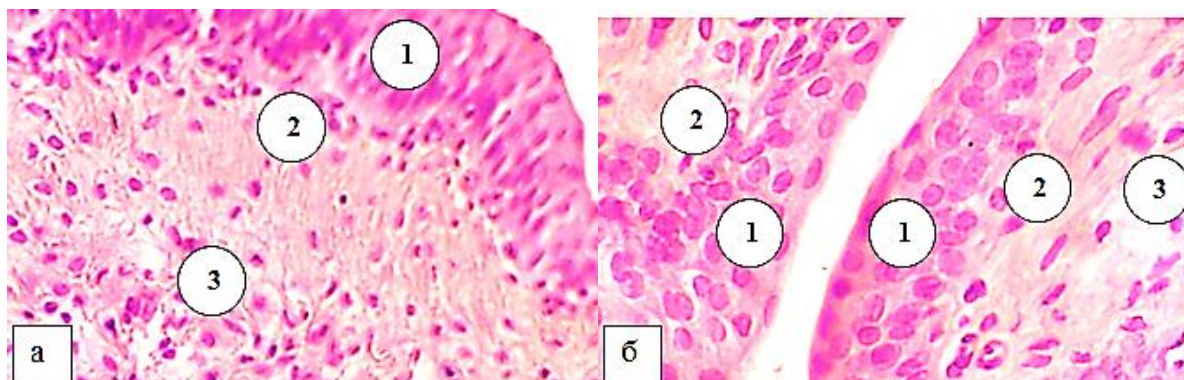


Рис. 5.6 Гістоструктура стінки сечового міхура щура в нормі. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а – ок. 10, об. 10; б – ок 10, об. 20. Позначення: 1 – перехідний епітелій; 2 – власна пластинка слизової оболонки; 3 – підслизовий прошарок

Нерідко зустрічаються двох або трьохядерні клітини; присутні поодинокі клітини, які злущуються в просвіт сечового міхура. Процес поодинокі десквамації є фізіологічним (рис. 5.7). Світлооптично десквамація проявляється значним стоншенням цитоплазми і утворенням вільної ділянки в поверхневому шарі перехідного епітелію.

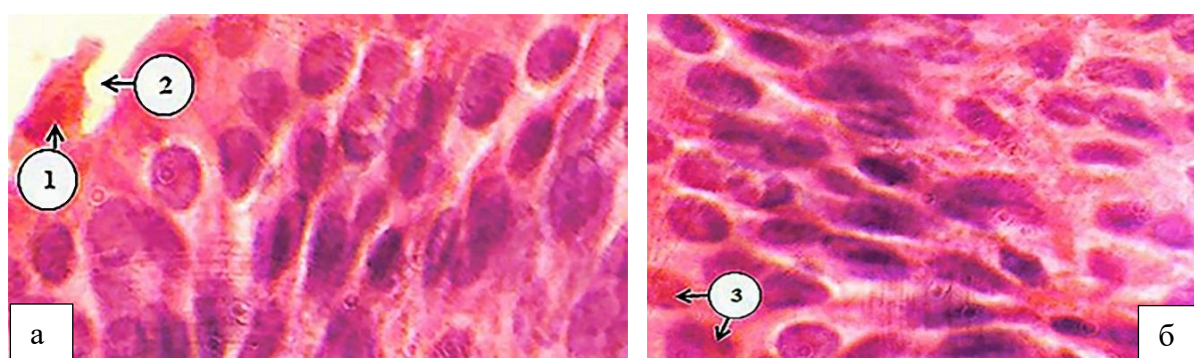


Рис. 5.7 Фізіологічна десквамація (а) і парасолькові клітини в перехідному епітелії слизової оболонки стінки сечового міхура щура в нормі. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а, б – ок. 20, об. 40. Позначення: 1 – уротеліоцит, який буде злущуватися; 2 – вільна ділянка після десквамації клітини; 3 – однаядерні парасолькові клітини

У проміжному шарі клітини розміщуються в декілька шарів. Основний шар перехідного епітелію складається з невеликих видовжених або овальних клітин, які розміщуються суцільним шаром і прикріплюються до базальної мембрани.

М'язова оболонка сечового міхура щурів є трьохшаровою: зовнішній та внутрішній шари – поздовжні гладкі м'язові волокна, та середній шар – колові. М'язова оболонка займає найбільшу площу поперечного перерізу стінки сечового міхура.

Зовнішня оболонка в різних ділянках сечового міхура є різною: в ділянці шийки і нижніх відділів тіла вона побудована з волокнистої сполучної тканини з незначною кількістю еластичних волокон. На верхівці та більшій частині передньої і задньої стінки сечового міхура зовнішня оболонка є серозною і складається з плоских полігональних клітин мезотелію з інтенсивно забарвленими ядрами.

Кровопостачається сечовий міхур парною краніальною сечоміхуровою артерією, яка формує адвентиційне або серозне сплетення, від якого відходять артеріоли, що розпадаються на капіляри. Від цього сплетення відходять звивисті судини, які формують судинне сплетення слизової оболонки, що розміщується в підслизовому прошарку (рис. 5.8). Від сплетення відходять капіляри, які утворюють підуретральне гемомікроциркуляторне русло.

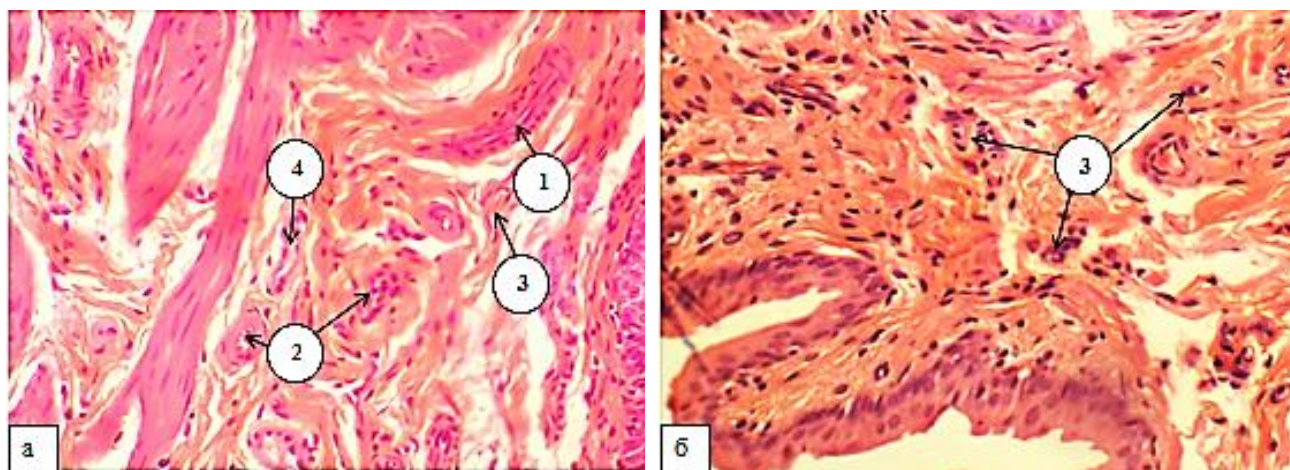


Рис. 5.8 Підуротеліальне гемомікроциркуляторне русло сечового міхура щура в нормі. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а, б – ок. 10, об. 20. Позначення: 1 – артерії; 2 – артеріоли; 3 – капіляри, 4 – венули

При зараженні бактеріями сечового міхура на гістологічних препаратах спостерігалось значне посилення десквамації перехідного епітелію. При цьому десквамації піддавались як парасолькові клітини, так і уротеліоцити проміжного і навіть базального шарів (рис. 5.9). У деяких ділянках можна відмітити тотальну десквамацію уротеліоцитів перехідного епітелію, тобто оголювалась базальна мембрана. Також зустрічались клиноподібні розриви уротелію, які в деяких місцях досягали проміжного шару і навіть базального. Розриви проходили через люмінальну частину плазмалемі парасолькових клітин і поширювались у глибину клітин до базальної мембрани.

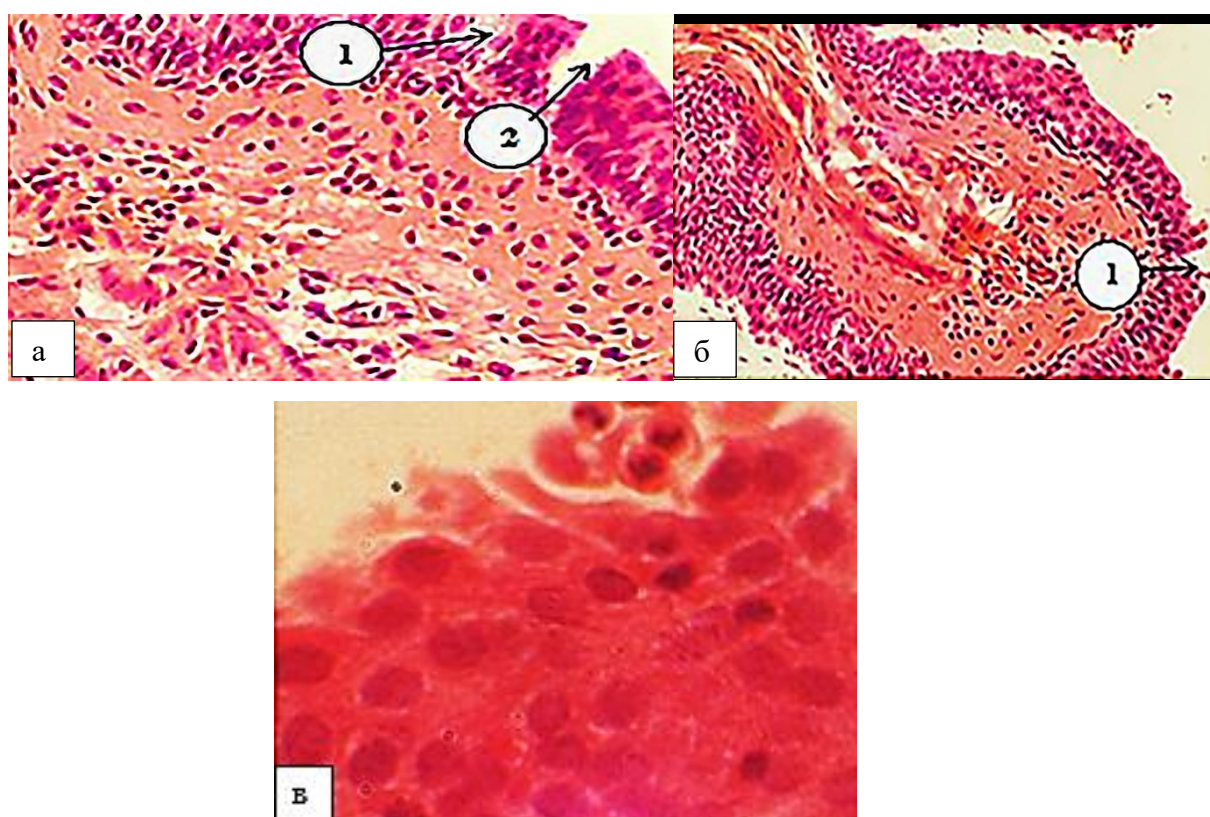


Рис. 5.9 Десквамація всіх шарів перехідного епітелію з утворенням клиноподібних розривів при зараженні бактеріями. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а – ок. 10, об. 20; б – ок. 10, об. 10; в – ок. 20, об. 40. Позначення: 1 – десквамація уротеліоцитів з оголенням базальної мембрани; 2 – формування клиноподібних розривів до рівня основного шару

Ці процеси зумовлювали атрофію перехідного епітелію, який ставав одношаровим. При цьому уротеліоцити всіх шарів перехідного епітелію збільшувались у розмірах, в їхній цитоплазмі зустрічались світлі ділянки, які не сприймали еозин. Найчастіше світлі ділянки розміщувались навколо ядер

(рис. 5.10), тобто розвивалась вакуольна трансформація клітин перехідного епітелію.

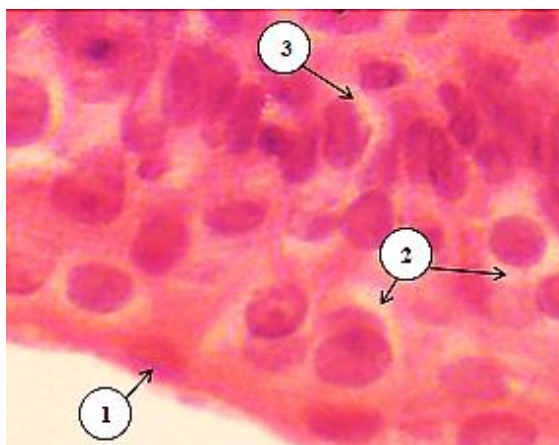


Рис. 5.10 Вакуольна дистрофія уротеліоцитів проміжного (2) та основного шарів перехідного епітелію слизової оболонки стінки сечового міхура при зараженні бактеріями. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а, б – ок. 20, об. 40. Позначення: 1 – парасолькові клітини

При дослідженні гладких міоцитів середнього шару у них спостерігались значні набрякові зміни, які характеризувались збільшенням у розмірах ядер і просвітленням цитоплазми. Крім того, характерними змінами в гладкій м'язовій тканині при зараженні бактеріями було значне розширення і просвітлення міжклітинного простору внаслідок його набряку і розволокнення сполучнотканинних волокон (рис. 5.11). Відмічалася значна клітинна інфільтрація.

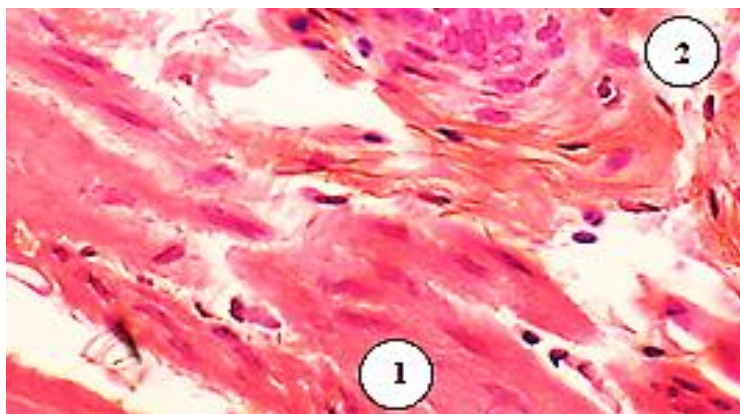


Рис. 5.11 Набряк гладких міоцитів (1) і сполучнотканинних волокон (2) м'язової оболонки сечового міхура при зараженні бактеріями. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: ок. 10, об. 20

У судинах всіх сплетень у стінці сечового міхура відмічалось звуження просвіту артеріол із набряком стінки і дилатація венул зі стоншеною стінкою. Просвіт артеріол і венул були заповнені плазмою і форменими елементами крові, в основному еритроцитами (рис. 5.12).

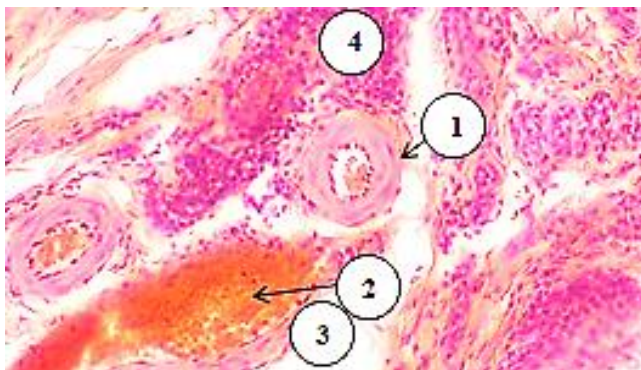


Рис. 5.12 Судини м'язової оболонки сечового міхура при зараженні бактеріями. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: ок. 10, об. 20. Позначення: 1 – спазмована артерія, 2 – розширена, повнокровна вена, 3 – інтерстиційний набряк, 4 – клітинна інфільтрація

При зараженні бактеріями і лікуванні ЛП «Канефрон®Н» на гістологічних препаратах спостерігалась незначна десквамація перехідного епітелію. В основному десквамації піддавались парасолькові клітини і клітини проміжного шару. Клітини базального шару були без змін. Також у перехідному епітелії зустрічались неглибокі клиноподібні розриви уротелію, які в деяких місцях досягали проміжного шару (рис. 5.13).

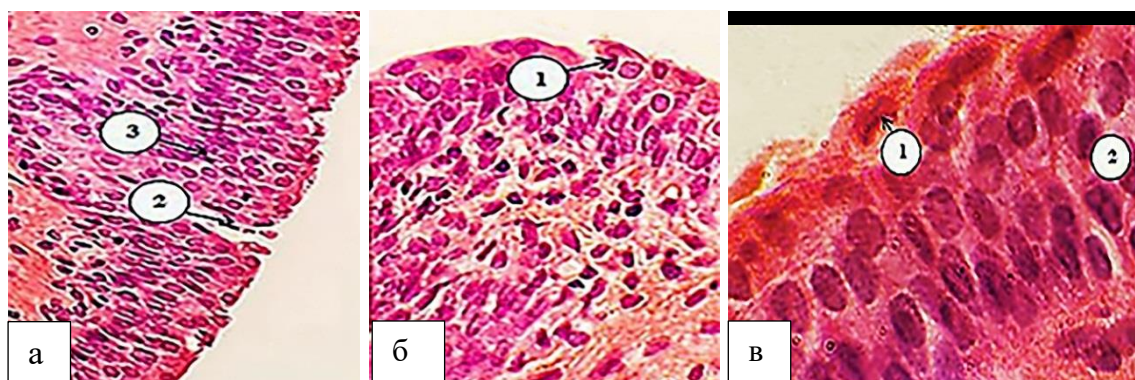


Рис. 5.13 Гістоструктура перехідного епітелію стінки сечового міхура при зараженні бактеріями і лікуванні ЛП «Канефрон®Н». Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а, б – ок. 10, об. 20, в – ок. 20, об. 40.. Позначення: 1 – десквамація парасолькових клітин, 2 – формування поверхневих клиноподібних розривів, 3 – десквамація клітин проміжного шару

При гістологічному дослідженні у поверхневому і проміжному шарах поряд із нормальними уротеліоцитами зустрічались клітини, які збільшені в розмірах зі світлою цитоплазмою. У деяких ділянках у проміжному шарі зменшувалась кількість шарів клітин, зустрічався проміжний шар, який представлений одним рядом великих світлих клітин зі збільшеним ядром. Основний шар перехідного епітелію складався з незмінених клітин, які розміщувались суцільним шаром і прикріплювались до базальної мембрани.

При дослідженні м'язової оболонки в гладких міоцитах спостерігались незначні набрякові зміни і розширення міжклітинного простору. У деяких ділянках м'язової оболонки відмічалось значне зменшення величини сполучнотканинного міжклітинного проміжку, що можливо викликано дифузним фіброзом стінки.

У судинних сплетеннях у стінці сечового міхура відмічались мозаїчність гістологічної картини: поряд з нормальними артеріальними судинами зустрічались спазмовані з набряком стінки (рис. 5.14). Вени були дилатовані, їх стінка – стоншена. Просвіт артеріол і венул були заповнені плазмою і форменими елементами крові, в основному еритроцитами.

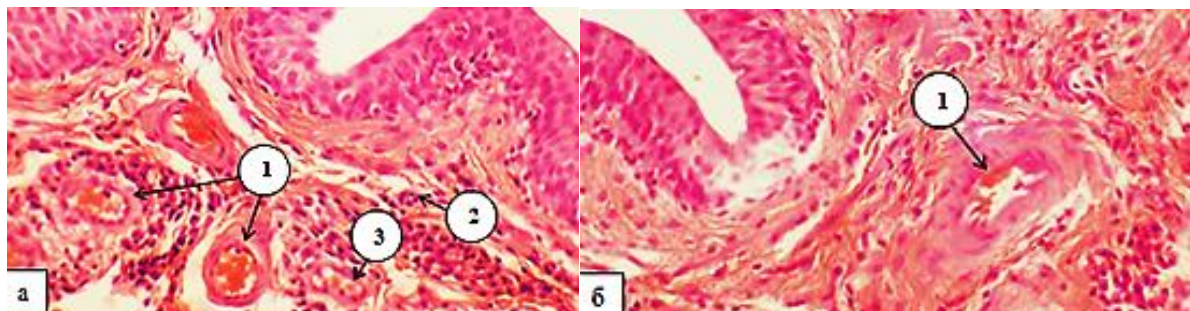


Рис. 5.14 Набряк артеріальної стінки (1), спазм артеріоли (2) та розширення венули (3) в сплетенні слизової оболонки сечового міхура при зараженні бактеріями та лікуванні ЛП «Канефрон®Н». Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а, б – ок. 10, об. 20

При зараженні бактеріями і лікуванні ЗСЖБП гістологічно спостерігалась десквамація тільки поверхневих шарів перехідного епітелію. В основному десквамації піддавались парасолькові клітини. Потрібно зазначити, що поряд із ділянками перехідного епітелію, в яких відмічались патологічні зміни, виявлялись

ділянки з нормальним уротелієм, а також ділянки з поверхневими клиноподібними розривами уротелію. Разом з цим зустрічались деякі уротеліоцитами перехідного епітелію збільшені в розмірах зі світлою цитоплазмою. Клітини базального і проміжного шарів були без змін (рис. 5.15).

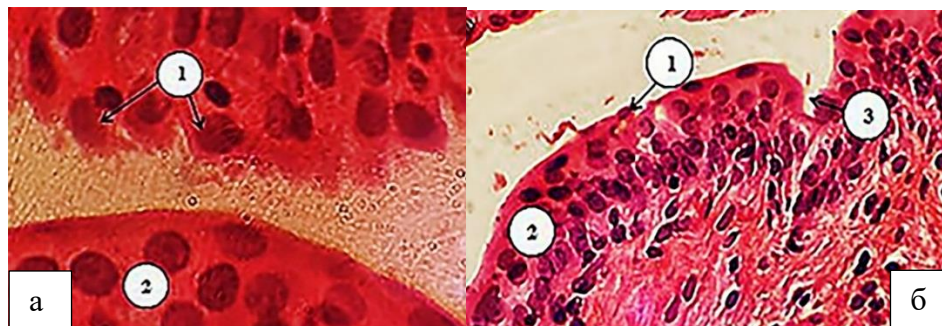


Рис. 5.15 Гістоструктура стінки сечового міхура при зараженні бактеріями і лікуванні ЗСЖБП. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а – ок. 20, об. 40, б – ок. 10, об. 20. Позначення: 1 – десквамація парасолькових клітин, 2 – незмінений перехідний епітелій, 3 – формування поверхневих клиноподібних розривів

М'язовий шар сечового міхура гістологічно наближався до нормального, однак деякі гладкі міозити були набряково зміненими, тобто збільшені в розмірах, і оптично більш світлими. Міжклітинний простір у деяких місцях був дещо розширений.

У судинах всіх сплеть стінки сечового міхура спостерігався поліморфізм змін: незмінені артеріальні і дещо розширені та стоншені венозні судини, заповнені еритроцитами (рис. 5.16).

При зараженні бактеріями і лікуванні гранулами «Журавлин» слизова оболонка сечового міхура наближалася до норми. Перехідний епітелій був трьохшаровим із поодинокими десквамаціями парасолькових клітин. Проміжний та основний шари перехідного епітелію були гістологічно майже незмінені (рис. 5.17).

При дослідженні м'язової оболонки відзначали, що гладкі міоцити були нормальної форми і розмірів, у деяких гістопрепаратах спостерігались залишковий набряк і розширення міжклітинного простору.

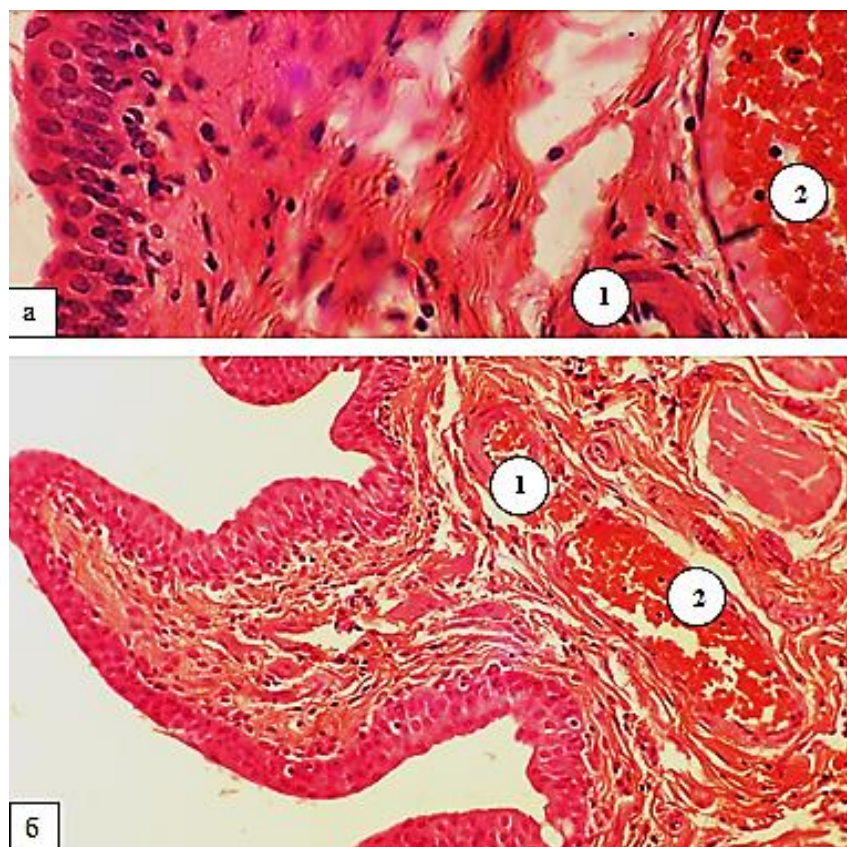


Рис. 5.16 Незмінена артерія (1) та розширена і повнокровна вена (2) в м'язовому шарі сечового міхура після зараження бактеріями і лікування ЗСЖБП. Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: ок. 10, об. 20

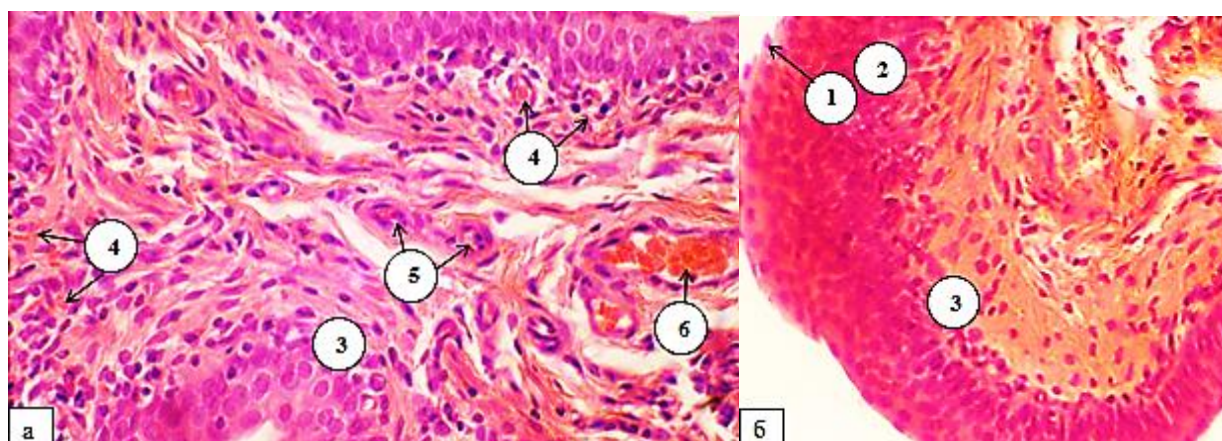


Рис. 5.17 Гістоструктура стінки сечового міхура після зараження бактеріями і лікування гранулами «Журавлин». Забарвлення гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Зб.: а, б – ок. 10, об. 20. Позначення: 1 – поодинокі десквамації парасолькових клітин, 2 – незмінений проміжний шар, 3 – незмінений основний шар, 4 – капіляри підуретрального гемомікроциркуляторного русла, 5 – артеріоли, 6 – венули

У судинних сплетеннях у стінці сечового міхура відмічалась нормальна гістологічна картина судинного рисунку як сплетення слизової оболонки, так і підуретрального гемомікроциркуляторного русла [182].

Зміни в тканинах сечового міхура, що спостерігались після зараження *Escherichia coli* і лікування препаратом «Канефрон®Н», ЗСЖБП і гранулами «Журавлин» наведено у табл. 5.6.

Отже, встановлено, що при пероральному введенні ЗСЖБП і гранули «Журавлин» зумовлювали послаблення десквамації поверхневих шарів перехідного епітелію стінок сечового міхура, зменшення набряку кровоносних судин і приведення просвіту артеріол і венул до норми у щурів з бактерійним циститом, змодельованим трансуретральним уведенням *E. coli*. Доведено, що отриманий позитивний вплив на тканини стінок і кровоносні судини сечового міхура не поступався за ефективністю препарату порівняння «Канефрон®Н».

5.3 Дослідження гострої токсичності фітосубстанцій журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин»

Дослідження гострої токсичності зразків фітосубстанцій із журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин» проводили експрес-методом [11, 12, 71, 73]. Отримані результати наведено у табл. 5.7, 5.8 і 5.9.

У результаті дослідження встановлено, що внутрішньошлункове введення ЗСЖБП чи препарату «Журавлин» у вигляді водних розчинів у дозі 5 г/кг, а також внутрішньошлункове введення жмиху журавлини болотної плодів у вигляді водної суспензії в дозі 5 г/кг не спричинило летальних випадків серед тварин протягом 14 діб. Під час проведення досліджень тварини залишалися в задовільному загальному стані, а динаміка маси тіла протягом усього періоду спостереження не зазнала статистично значущих змін.

Таблиця 5.6

Зміни в тканинах сечового міхура, що спостерігались після зараження *Escherichia coli* і лікування препаратом «Канефрон®Н», ЗСЖБП і гранулами «Журавлин»

Група тварин	Дослідження стінки сечового міхура			Кровоносні судини
	Слизова оболонка	М'язова оболонка	Зовнішня оболонка	
1	2	3	4	5
Здорові тварини	Пухка сполучна тканина, в якій між пучками колагенових волокон містяться фіброцити, фібробласти, лімфоцити, макрофаги і мастоцити. Процес поодинокі десквамації є фізіологічним	Трьохшарова: зовнішній та внутрішній шари – поздовжні гладкі м'язові волокна; середній шар – колові волокна	Побудована з волокнистої сполучної тканини з незначною кількістю еластичних волокон. На верхівці й більшій частині передньої та задньої стінки сечового міхура зовнішня оболонка є серозною і складається з плоских полігональних клітин мезотелію з інтенсивно забарвленими ядрами	Кровоносні судини в нормі
Тварини зі змодельованим бактерійним запаленням без лікування	Значне посилення десквамації перехідного епітелію, особливо парасолькових клітини, уротеліоцитів проміжного і базального шарів. У деяких ділянках можна відмітити тотальну десквамацію уротеліоцитів перехідного епітелію, оголюється базальна мембрана. Спостерігаються клиноподібні розриви уротелію, які в деяких місцях досягають проміжного і базального шару	Значні набрякові зміни, які характеризуються збільшенням у розмірах ядер і просвітленням цитоплазми. Значне розширення і просвітлення міжклітинного простору внаслідок його набряку та розволокнення сполучно-тканинних волокон	Відмічається значна клітинна інфільтрація	Просвіт артеріол звужений, стінки з набряком. Спостерігається дилатація венул зі стоншеною стінкою

Продовж. табл. 5.6

1	2	3	4	5
Тварини зі змодельованим бактерійним запаленням після лікування препаратом «Канефрон® Н»	В основному десквамації піддаються парасолькові клітини і клітини проміжного шару. Клітини базального шару без змін. Зустрічаються неглибокі клиноподібні розриви уротелію, які в деяких місцях досягають проміжного шару	У гладких міоцитах незначні набрякові зміни і розширення міжклітинного простору. В деяких ділянках м'язової оболонки значне зменшення величини сполучнотканинного міжклітинного проміжку, що можливо викликано дифузним фіброзом стінки	Відмічається зменшення клітинної інфільтрації	Просвіт артерій звужений, стінка набрякла. Оболонки вен стоншені.
Тварини зі змодельованим бактерійним запаленням після лікування ЗСЖБП	В основному десквамації піддаються парасолькові клітини. Також виявляються ділянки, з нормальним уротелієм	Гістологічно наближається до нормального, однак деякі гладкі міозити набряково змінені, збільшені в розмірах	Відмічається зменшення клітинної інфільтрації	Стінки і просвіт артерій та артеріол у нормі. Вени – в нормі, у венах спостерігається стоншення оболонок
Тварини зі змодельованим бактерійним запаленням після лікування гранулами «Журавлин»	Перехідний епітелій є трьохшаровим із поодинокими десквамацією парасолькових клітин. Проміжний та основний шари перехідного епітелію гістологічно майже незмінні	Гладкі міоцити нормальної форми і розмірів, у деяких гістопрепаратах можна спостерігати залишковий набряк і розширення міжклітинного простору	Побудована з волокнистої сполучної тканини з незначною кількістю еластичних волокон	Кровоносні судини в нормі

Таблиця 5.7

**Динаміка маси тіла тварин при дослідженні гострої токсичності ЗСЖБП
(n = 10, P = 95 %)**

Номер тварини	Маса тварини в грамах		
	Початкова	На 3 добу експерименту	На 7 добу експерименту
1.	193	192	194
2.	190	188	188
3.	185	184	184
4.	181	185	183
5.	186	184	184
6.	188	188	187
7.	192	190	189
8.	198	194	195
9.	180	179	180
10.	186	192	188
Середнє значення	187,9 ± 4,86	187,6 ± 4,06	187,2 ± 4,16

Таблиця 5.8

**Динаміка маси тіла тварин при дослідженні гострої токсичності
грагул «Журавлин» (n = 10, P = 95 %)**

Номер тварини	Маса тварини в грамах		
	Початкова	На 3 добу експерименту	На 7 добу експерименту
1.	187	188	187
2.	194	195	193
3.	197	196	198
4.	187	187	189
5.	185	184	186
6.	193	191	193
7.	192	193	194
8.	189	190	189
9.	190	189	191
10.	191	191	190
Середнє значення	190,5 ± 3,22	190,4 ± 3,21	191,0 ± 3,16

Дослідження біохімічних показників крові виконували на 30 білих лабораторних щурах масою 180-197 г. Вони були спрямовані на отримання даних щодо токсичної дії препарату за умови обмеженої тривалості його введення, що складала 14 днів. Забір крові здійснювали на 15-й день після початку введення. Рівень гемоглобіну в крові визначали за методом Салі. Загальну кількість

лейкоцитів й еритроцитів у крові досліджували на сітці Горяєва лічильної камери. Швидкість осідання еритроцитів визначали за методом Панченкова [16]. Отримані дані наведено в табл. 5.10.

Таблиця 5.9

Динаміка маси тіла тварин при дослідженні гострої токсичності жмиху журавлини болотної плодів, отриманого інфрачервоним висушуванням (n = 10, P = 95 %)

Номер тварини	Маса тварини в грамах		
	Початкова	На 3 добу експерименту	На 7 добу експерименту
1.	195	193	192
2.	189	190	187
3.	186	185	183
4.	193	190	190
5.	190	187	188
6.	193	191	190
7.	189	188	186
8.	187	185	185
9.	197	197	195
10.	180	181	180
Середнє значення	189,9 ± 4,34	188,7 ± 4,00	187,6 ± 3,87

Таблиця 5.10

Динаміка біохімічних показників крові тварин при дослідженні гострої токсичності фітосубстанцій із журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин» (n = 10, P = 95 %)

Досліджувані параметри	Показники в нормі	Досліджувана субстанція		
		ЗСЖБП	Гранули «Журавлин»	Жмих, інфрачервоне висушування
К-сть тварин		10	10	10
Гемоглобін (г/л)	139,76 ± 2,63	138,01 ± 3,01	137,83 ± 3,03	138,0 ± 3,02
Еритроцити (x10 ¹² кл/л)	8,46 ± 0,19	8,45 ± 0,20	8,43 ± 0,19	8,44 ± 0,18
Лейкоцити (x10 ⁹ кл/л)	9,28 ± 0,03	9,276 ± 0,03	9,32 ± 0,10	9,31 ± 0,1
ШОЕ (мм/год)	4,01 ± 0,04	4,08 ± 0,04	4,08 ± 0,03	4,07 ± 0,02

Отримані результати засвідчили, що при внутрішньошлунковому введенні щурам ЗСЖБП, жмиху журавлини болотної плодів чи гранул «Журавлин» летальність тварин була відсутня, а зміни поведінки, маси тіла і біохімічні показники крові залишались у межах норми. Отже, всі досліджувані об'єкти належали до малотоксичних речовин IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова [11, 12, 71, 73].

Висновки до розділу 5

1. Мікробіологічними дослідженнями з використанням мікрометоду дифузії в агар встановлено, що згущений сік журавлини болотної плодів виявляв протимікробну активність відносно найбільш поширених уропатогенних мікроорганізмів. Грам-позитивні бактерії (*S. aureus*, *E. faecalis*) були більш чутливими до субстанцій ЗСЖБП, ніж грам-негативні (*E. coli* і *P. aeruginosa*).

2. За методом В. И. Брилис і співавт. на моделі людських еритроцитів групи крові 0 (I) Rh⁺ доведено, що БАР згущеного соку журавлини болотної плодів ефективно пригнічували адгезію уропатогенних мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. epidermidis* і *K. oxytoca*), а також знижували інтенсивність біоплівкоутворення на полімерних поверхнях.

3. На моделі бактерійного циститу у щурів (змодельованого внутрішньоуретральним уведенням *E. coli* у сечовий міхур піддослідних тварин) досліджено позитивний ефект на тканини стінок сечового міхура, а саме: зменшення десквамації поверхневих шарів перехідного епітелію, нормалізацію гістологічної картини судинних сплетень у стінці сечового міхура. Встановлено, що позитивний вплив не поступається за ефективністю препарату порівняння «Канефрон®Н».

4. Доведено, що фітосубстанції із журавлини болотної плодів і гранули «Журавлин», уведені щурам перорально в дозі 5 г/кг, не викликали загибелі тварин, змін маси тіла і біохімічних показників крові, тому належать до малотоксичних речовин IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вивчення антимікробної дії згущеного соку з плодів журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos* L.) *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 84–92.
2. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Antymis O.V. Study of anti-inflammatory effect of concentrated juice and granules from *Vaccinium oxycoccos* fruits on the model of bacterial cystitis in rats. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 6. Vol. 88–94.
3. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження гострої токсичності фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: тези доповідей наук.-практ. дистанційної конф. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 19-20 квітня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 111.*

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше розроблено і експериментально підтверджено технологію фітосубстанцій із журавлини болотної плодів, обґрунтовано оптимальний склад, технологію і методи стандартизації гранул «Журавлин» для профілактики і лікуванні ІСС.

1. Систематизовано і проаналізовано літературні дані про сучасні аспекти діагностики та лікування ІСС; охарактеризовано ЛРС журавлини болотної і перспективи застосування її при ІСС; узагальнено інформацію про БАР, що володіють антимікробним ефектом, зокрема ПАЦ; з метою комплексної переробки ЛРС вивчено дані про різні методи її висушування.

2. Проведено структурний аналіз фармацевтичного ринку ЛП і ДД, що застосовуються проти ІСС. Встановлено, що в Україні зареєстровано 38 рослинних ЛП і 99 ДД для лікування і профілактики ІСС. Більшість ЛП (64 %) і ДД (59 %) – вітчизняного виробництва. ЛП представлено переважно у формі крапель, ДД – у формі капсул. З огляду на те, що журавлини болотної плоди використовуються лише у складі ДД, проте відсутні серед діючих інгредієнтів ЛП, перспективною є розробка фітосубстанцій і ЛП у формі гранул на основі журавлини болотної плодів.

3. Експериментально опрацьовано технологію і здійснено стандартизацію фітосубстанцій із журавлини болотної плодів:

– розроблено оптимальну технологію ЗСЖБП, що включає стадії подрібнення, відтискання сировини в механічному пресі, згущення в інфрачервоній сушарці до отримання 30 % від загальної маси свіжого соку, фасування і маркування готового продукту. Визначено показники якості ЗСЖБП, а саме: опис, ідентифікацію методом ТШХ і за кольоровими реакціями, рН (від 2,4 до 2,5), сухий залишок (не менше 25 %), МБЧ, кількісний вміст БАР методами титриметрії і УФ спектрофотометрії (поліфеноли – не менше 5,4 %, органічні кислоти – не менше 2,4 %, таніни – не менше 1,06 %, ПАЦ – не менше 0,95 %).

– за результатами аналізу кількісного вмісту БАР і вивчення антимікробних властивостей обґрунтовано оптимальний метод висушування в інфрачервоній сушарці «Індиго» для жмиху із журавлини болотної плодів. Визначено основні

показники якості (опис, ідентифікація БАР, вологість, МБЧ, кількісний вміст БАР: органічні кислоти – не менше 1,23 %, поліфеноли – не менше 5,13 %, ПАЦ – не менше 0,42 %).

4. На підставі проведених органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних (вільний насипний об'єм, вільна насипна густина, текучість, стираність, розпадання та ін.) досліджень розроблено оптимальний склад гранул «Журавлин», а саме: згущений сік журавлини болотної плодів – 39,0 г, лактоза – 43,5 г, гуарова камедь – 17,5 г. Опрацьовано технологію гранул «Журавлин» в умовах аптеки і промисловості. Отримано інформаційний лист, проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво гранул, які апробовано в умовах виробничих аптек і ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків). Вивчено основні показники якості гранул, а саме: опис, ідентифікація БАР, стираність, розпадання, МБЧ, кількісний вміст БАР (органічні кислоти – не менше 1,9 %, поліфеноли – не менше 5,8 %, ПАЦ – не менше 0,19 %).

5. Експериментально підтверджено, що протягом 2-ох років зберігання гранули «Журавлин» і жмих журавлини болотної плодів за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ і ЗСЖБП за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ відповідали встановленим критеріям якості.

6. Мікробіологічними дослідженнями підтверджено антимікробну дію фітосубстанцій проти *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. oxytoca* і *P. aeruginosa*. Визначено, що БАР згущеного соку журавлини болотної плодів ефективно пригнічували адгезію уропатогенних мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. epidermidis* і *K. oxytoca*), а також знижували інтенсивність біоплівкоутворення на полімерних поверхнях.

7. На експериментальній моделі бактерійного циститу у щурів доведено виражену протизапальну дію ЗСЖБП і гранул «Журавлин» на тканини сечового міхура досліджуваних тварин, що не поступалася за ефектом препарату порівняння «Канефрон®Н» (Біонорика СЕ, Німеччина). Доклінічними дослідженнями підтверджено, що фітосубстанції журавлини болотної плодів і гранули «Журавлин» належать до малотоксичних речовин IV класу токсичності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аляев, Ю. Г., Винаров А. З., Воскобойников В. Б. Острый цистит: этиология, клиника, лечение. *Лечащий врач*. 2002. № 4. С. 61–63.
2. Аль-Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Боровец С. Ю. Эффективность простатилена при остром цистите (экспериментально-клиническое исследование). *Нефрология*. 2009. Т. 13. № 2. С. 92–95.
3. Андрійчук Я. Р. Розробка складу та технології таблеток жувальних на основі екстракту вівса та кверцетину: дисертація канд .фар. наук. Київ. 2016. 170 с.
4. Антиоксидантные свойства экстракта листьев аронии (*Aronia melanocarpa*), содержащего проантоцианидины / О. М. Ипатова, Н. Н. Прозоровская, И. Ф. Русина, В. Н. Прозоровский. *Биомедицинская химия*. 2003. Т. 49. № 2. С. 165–176.
5. Астахова А. В., Демина Н. Б. Современные технологии лекарственных форм: получение, исследование и применение комплексов включения лекарственных веществ с циклодекстринами (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2004. Т. 38, № 2. С. 46–49.
6. Бабаева М. В. Разработка технологии и стандартизация экстрактов сборов сухих для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей: дис. канд. фармац. наук. Пермь. 2012. 138 с.
7. Барна О. М. Розробка складу, технології та дослідження ліофілізованого порошку аронії та гранул на його основі: дис. канд. фармац. наук. Тернопіль, 2010. 140 с.
8. Безшейко В. Г. Клюква может предотвратить развитие инфекций мочевыводящих путей. *Український медичний часопис*. 2012. № 2. С. 10–11.
9. Білько М. В., Добоній І. В., Білько М. В. Дослідження динаміки біологічно-активних речовин фенольної природи при екстрагуванні пряно-ароматичної сировини. *Виноград*. 2011. Том XLL Ч. 2. С. 110–114.
10. Быков А. Т., Бова С. И., Шамко И. А. Натуральная медицина: уропротекторная роль клюквы. *Медицинский журнал*. 2012. № 3 (41). С. 4–7.

11. Вивчення гострої токсичності експериментального препарату «Тімтил™ – 150» / А. В. Березовський, Т. І. Фотіна, Л. Г. Улько, В. В. Сенча. *Біологія тварин*. 2010. Т. 12. № 1. С. 145–150.

12. Вивчення гострої токсичності та фармакологічної активності сухого екстракту трави Вероніки лікарської / С. М. Марчишин, Т. Я. Ярошенко, І. І. Мілян, С. С. Наконечна. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17. № 4. С. 96–100.

13. Влияние экспериментально вызванного метаболического синдрома на функциональное состояние мочевого пузыря у крыс / В. И. Кирпатовский, И. С. Мудрая, Е. А. Греков и др. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 1. С. 8–13.

14. Гарник Т. П. Сучасні технології виробництва фітозасобів та перспективи фітотерапії. *Фітотерапія часопис*. 2008. № 1. С. 59–63.

15. Гурєєва С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів: дис...канд. фармац. Наук. Львів, 2010. 146 с.

16. Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования .СПб. Питер, 2003. 736 с.

17. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

18. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

19. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид.

Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

20. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

21. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

22. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата зверн. 22.08.2019 р).

23. . Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ. «Видавничий дім «Авіценна». 2001. 528 с.

24. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищих фармацевтичних навчальних закладів / І. А. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. А. Перцева. Х. : Золоті сторінки. 2010. 600 с.

25. Досвід застосування цефіксиму в лікуванні інфекцій сечової системи у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, О. І. Рудова, Є. І. Рубанова. *Почки*. 2013. № 3 (5). С. 17–21.

26. ДСТУ 5035:2008. Журавлина свіжа технічні умови. [Чинний від 2008-08-04]. Вид. офіц. Київ: Держспоживстандарт України, 2008. 9 с.

27. Идентификации продуктов переработки ягод, содержащих экстракты выжимок / И. А. Филатова, Р. Л. Филиппова, А. Ю. Колеснов, М. А. Дьяченко. *Пищевая промышленность*. 2006. № 1. С. 24–26.

28. Іванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів у жінок та сучасна антибіотикотерапія. *Почки*. 2012. № 10. С. 33–42.

29. Іванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів: діагностика. *Почки*. 2013. № 3. С. 11–20.

30. Іванов Д. Д. Інфекції сечової системи у дітей. *Здоровье Украины*. 2011. № 2. С. 12–15.
31. Іванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів: лікування пієлонефриту. *Почки*. 2013. № 3 (5). С. 25–34.
32. Кириллов В. И., Богданова Н. А., Морозов С. Л. Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. № 63. С. 106–112.
33. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Перспектива використання полімерів, як допоміжних речовин у виробництві твердих лікарських форм. *Scientific Journal science rise*. № 11/4 (16). 2015. С. 4–8.
34. Козак І. В., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 22. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 2. С. 70–74.
35. Козлов Л. П., Кукина Т. П. Отходы пилотной наработки урсоловой кислоты из ягодных шротов как источник БАВ. *Химия растительного сырья*. 2006. № 1. С. 314–317.
36. Компонентный состав ягод клюквы, используемой в ликероводочном производстве / Н. К. Романова, О. А. Решетник, Ю. Я. Ефремов, Д. Р. Шарафутдинова. *Производство спирта и ликероводочных изделий*. 2004. № 1. С. 21–22.
37. Конобеева А. Б. Хозяйственно-биологическая оценка голубики, черники, брусники и клюквы в условиях Центрально-Черноземного региона: автореф. дисс. канд. с.-х. наук. Мичуринск, 2002. 19 с.
38. Кукина Т. П., Попов С. А. Содержание и распределение урсоловой и олеаноловой кислот в плодах, жомах и шротах клюквы болотной. *Химия растительного сырья*. 2005. № 2. С. 310–313.
39. Куцик Р. В. Скринінгове дослідження протимікробної активності лікарських рослин Прикарпаття відносно поліантибіотикорезистентних

клінічних штамів стафілококів: Повідомлення 1. *Галицький лікарський вісник*. 2004. Т. 11. № 4. С. 44–48.

40. Куцик Р. В., Куровець Л. М. Синергізм протимікробної дії екстрактів рослин родини вересові (*Ericaceae* Juss.) і цефазоліну: Особливості ефекту стосовно *S. haemolyticus* з різними механізмами резистентності до в-лактамних антибіотиків. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2010. № 15. С. 167–172.

41. Леженко Г. О., Пашкова О. Є. Досвід застосування цефіксиму в лікуванні інфекцій сечової системи у дітей. *Почки*. 2013. № 3. С. 25–26.

42. Локшин К. Л. Диагностика и лечение острого цистита. *Справочник поликлинического врача*. 2006. № 2. С. 68–71.

43. Локшин К. Л. Современные представления о диагностике и лечении неосложненного острого цистита. *Справочник поликлинического врача*. 2010. № 2. С. 58–60.

44. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения. М. МИА. 2008. 29 с.

45. Лютикова М. Н. Изучение состава биологически активных компонентов дикорастущих ягод *Vaccinium Vitis-Idaea* и *Oxycoccus Palustris* в зависимости от степени их зрелости и условий хранения: автореф. дис. канд. хим. Наук. Черноголовка, 2013. 24 с.

46. Лютикова М. Н., Ботиров Э. Х. Химический состав и практическое применение ягод брусники и клюквы. *Химия растительного сырья*. 2015. № 2. С. 5–27.

47. Лютикова М. Н., Туров Ю. П. Компонентный состав свежих, мороженых и подснежных ягод клюквы (*Oxycoccus Palustris*). *Химия растительного сырья*. 2011. № 4. С. 231–237.

48. Марсов Н. Г. Фитохимическое изучение и биологическая активность брусники, клюквы и черники: автореф. дис. канд. фарм. наук. Пермь, 2006. 24 с.

49. Медведь В. И., Исламова Е. В., Кирильчук М. Е. Экстракт ягод клюквы в профилактике и лечении инфекций мочевыводящих путей у беременных. *Здоровье женщины*. 2015. № 1 (97). С. 36–40.

50. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В. И. Брилис, Т. А. Брилене, Х. П. Ленцнер и др. *Лаборат. дело*. 1986. № 4. С. 210–212.

51. Наказ МОЗ України № 816 від 23.11.11 р. «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий неускладнений цистит у жінок».

52. Настанова Європейської асоціації урологів із лікування інфекцій сечових шляхів (EAU, 2012/2013).

53. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: динамика устойчивости основных возбудителей в России / В. В. Рафальский, И. В. Малев, И. М. Рохликов., А. В. Деревницкий. *Справочник поликлинического врача*. 2006. № 7. С. 58–61.

54. Одарченко Д. М., Кудряшов А. І., Бабіч А. О. Заморожені напівфабрикати з дикорослих ягід. Х. ХДУХТ. 2014. 180 с.

55. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К. М. Яцюк, М. І. Федоровська, С. М. Марчишин, та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. № 2. С. 55–60.

56. Определитель бактерий Берджи. 9-е изд. В 2-х т. Пер. с англ. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса.-М. Мир. 1997. С. 553–559.

57. Осипова Л. А., Капрельянц Л. В. Функціональні напої на основі пряно-ароматичної рослинної сировини. *Пищевая промышленность*. 2007. № 9. С. 74–75.

58. Особенности этиопатогенеза, диагностики и лечения цистита у детей / Я. В. Шикунова, А. В. Гудков, Г. В. Слизовский и др. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2016. № 2 (65). С. 28–33.

59. Павлюк І. В., Стадницька Н. Є. Оптимізація умов технологічного процесу переробки шроту *Origanum vulgare*, *Daucus carota*, *Humulus lupulus*. *Вісник НУ Львівська політехніка*. 2015. № 812. С. 251–256.

60. Павлюк І. В., Стадницька Н. Є., Новіков В. П. Дослідження кінетики екстрагування флавоноїдів зі шроту шишок хмелю. *Восточно-Европейский*

журнал передовых технологий. 2015. № 77. С. 36–41.

61. Пасечніков С. П. Цистит: етіопатогенез, класифікація, клінічна картина, діагностика, лікування. *Український медичний часопис*. 2016. № 4 (114). С. 17–21.

62. Первый опыт применения олигомерных проантоцианидинов в дополнительном лечении ПОУГ ранних стадий / Ю. С. Астахов, Ю. В. Скоробогатов, В. О. Соколов и др. *РМЖ*. 2007. № 3. С. 25–28.

63. Перепанова Т. С., Козлова Р. С., Руднова В. А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: *Российские национальные рекомендации*. М. 2014. 63 с.

64. Перцев І. М., Рубан О. А. Допоміжні речовини: сучасний погляд у контексті створення фармацевтичних систем, 2015. № 2 (973). С. 19.

65. Петербургский В. Ф. Канефрон Н в комплексной терапии микробно-воспалительных процессов мочевой системы у детей и анализ эффективности. *Семейная медицина*. 2015. № 3 (59). С. 235–238.

66. Покотило О. О., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів Повідомлення 23. Характеристика розробки, дослідження та використання нових терапевтичних таргет-систем із регульованим вивільненням для колонотерапії. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 3 С. 79–83.

67. Получение гранул на основе экстракта травы первоцвета весеннего / Г. М. Латыпова, Р. Я. Давленшина, В. А. Катаев, З. Р. Романова. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011. № 5. С. 64–67.

68. Рождественский Д. А., Бокий В. А. Клиническая фармакология проантоцианидинов клюквы: современный взгляд на терапию инфекций мочевых путей. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014. № 4. С. 149–160.

69. Рослини з протимікробними властивостями / Н. Є. Стадницька, О. З. Комаровська-Порохнявець, Х. Я. Кіщак та ін. *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2011. № 700. С. 111–116.

70. Савоськина В. А. Современное лечение смешанной урогенитальной инфекции. *Еженедельник «Аптека»*. № 604 (33). С. 21–23.

71. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3 (9). С. 57–60.

72. Сафронова И. В., Гольдина И. А., Гайдунь К. В. Биологически активные компоненты клюквы и их применение в медицине. *Инновации и продовольственная безопасность*. 2015. № 1 (7). С. 6–18.

73. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ. Москва. *Высшая школа*. 1973. Вып. 3. 47 с.

74. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2005. № 1. С. 22–29.

75. Соколова Л. В., Барна О. М., Белей Н. М. Теорія і практика сублімаційного сушіння: посібник. Тернопіль. Крок. 2011. 129 с.

76. Солодовниченко Н. М., Журавльов М. С., Ковальов В. Н. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікар. Рослин. Харків: НФаУ, 2001, 408 с.

77. Сохин С. А., Мельник В. В. Комплексное лечение при хроническом обструктивном цистите. *Український медичний часопис*. 2012. № 2 (88). С. 32–35.

78. Спрыгин В. Г., Кушнерова Н. Ф. Природные олигомерные проантоцианидины – перспективные регуляторы метаболических нарушений. *Вестник ДВО РАН*. 2006. № 2. С. 81–90.

79. Стратегія лікування неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів / В. М. Григоренко, О. В. Ромащенко, В. В. Білоголовська та ін. *Новости медицины и фармации в Украине*. № 11 (585). 2016. С. 9–14.

80. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных

средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год / С. В. Сидоренко, С. В. Яковлев, Т. В. Спичак и др. *Педиатрия*. 2016. № 4. С. 10–20.

81. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів Повідомлення 20. Характеристика процесу створення та дослідження гастроретентивних систем доставки лікарських речовин / М. Б. Демчук, Н. П. Дарзулі, Т. А. Грошовий, С. В. Демчук. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4. С. 82–88.

82. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повід. 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда, Н. М. Белей, М. Б. Демчук та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 4 (12). С. 77–80.

83. Сучасний погляд на фітотерапевтичний сектор вітчизняного фармацевтичного ринку. О. Ф. Кучмістова, О. І. Майборода, О. А. Ігнатова, О. В. Кучмістов. *Вісник науковця: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції*, м. Миколаїв, 2009. С. 103–104.

84. Сушильна камера: пат. 85743 України. Волошинюк І. М. № 201307915; заявл. 21.06.2013; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22. 5 с.

85. Сычев Д. А. Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога. *Урология*. 2011. № 6. С. 97–103.

86. Триамцинолон в лечении неосложненного бактериального цистита (экспериментальное исследование) / Я. В. Шикунова, Г. В. Слизовский, А. В. Гудков. и др. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013. № 6. С. 88–93.

87. Тригубчак О. В., Грошовий Т. А., Юр'єва О. О. Використання компактування при виробництві таблеток. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2 (21). С. 118–127.

88. Тригубчак О. В., Равлів Ю. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських

препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2 (26). С. 137–141.

89. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги – Діагностика та лікування інфекцій сечовидільної системи.

90. Федоровська М. І., Половко Н. П., Ковпак Л. А. Технологічні дослідження та стандартизація соку кропиви дводомної в процесі розробки фітопрепарату для лікування облісіння. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3–4. С. 114–119.

91. Хаджиева З. Д., Лежнева Л. П., Тигиева З. Б. Изучение возможности медицинского применения фитокомплексов крапивы и солодки в форме гранул. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2010. № 16. С. 114–119.

92. Черкасов А. Ф., Буткус В. Ф., Горбунов А. Б. Клюква. М. 1981. 216 с.

93. Чуєшов В. І Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів ВНЗ у 2 ч. 2–ге вид. Харків: НФаУ. Оригінал. 2012. Ч. 1. 694 с.

94. Шикунова Я. В. Возможности применения глюкокортикоида в лечении острого бактериального цистита: дис. канд. мед. наук. Томск, 2017. 148 с.

95. Ширинян М. Э., Ширинян Э. А., Гукасян Т. Г. Применение биофлавоноидов в современной медицине: олигомерные проантоцианидины. *Фарма*. 2014. № 8. С. 78–82.

96. Шубина Г. Н. Разработка технологии гранул, содержащих кислоту аскорбиновую. *Химико-фармацевтический журнал*. 2000. № 4. Т. 34. С. 53–54.

97. Шульга Л. І. Теоретичне обґрунтування складу рослинного засобу для місцевого застосування у стоматології. *Фітотерапія часопис*. 2011. № 1. С. 47–50.

98. Яцюк К. М, Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4 (57). С. 76–80.

99. Яцюк К. М. Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вивчення антимікробної дії згущеного соку з плодів журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 84–92.

100. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Перспективи використання препаратів з плодів журавлини для лікування інфекційних захворювань сечовидільної

системи. *Хімія природних сполук* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 жовтня 2012 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. С. 102.

101. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Характеристика фітозасобів на основі плодів журавлини болотної. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : тези доповідей 81-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 29-30 березня 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С. 229.

102. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Шляхи раціональної переробки плодів журавлини болотної з метою створення фітопрепаратів на їх основі. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 21-23 листопада 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. С. 40–41.

103. Яцюк К. М., Остапів О. П. Використання фітопрепаратів при лікуванні інфекцій сечовивідної системи у вагітних. *Інновації в медицині* : тези доповідей 85-тої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 265.

104. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Аналіз вітчизняного ринку фітозасобів для лікування та профілактики інфекцій сечовидільної системи. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 3. С. 18–22.

105. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Біологічна дія рослинних проантоціанідинів у боротьбі з інфекціями сечовидільної системи. *Інновації в медицині* : тези доповідей 82-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 18-19 квітня 2013 р. Івано-Франківськ, 2013. С. 241.

106. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту біологічно активних речовин в гранулах для застосування в урології. *Інновації в медицині* : матеріали 87-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 117.

107. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту проантоціанідинів в гранулах для застосування в урології. *Науково-технічний прогрес і оптимізація*

технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 27-28 вересня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 146.

108. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Методи одержання і стандартизація субстанції з журавлини болотної для застосування в урологічній практиці. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі*: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю м. Луганськ, 27-28 березня 2014 р. Луганськ, 2014. С. 123.

109. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка складу гранул з соком журавлини болотної. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16-17 жовтня 2014 р. Харків: НФаУ, 2014. С. 343.

110. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка технології соку з плодів журавлини болотної, для подальшого виготовлення лікарських форм на його основі. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських*: матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. С. 171–172.

111. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Соціологічні опитування провізорів аптек м.Івано-Франківська щодо профілактичного та терапевтичного застосування препаратів журавлини болотної при інфекціях сечовидільної системи. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: тези доповідей наук.-практ. регіональної конф., м. Івано-Франківськ, 6-7 жовтня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 211.

112. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Ковальська Н. П. Журавлина болотна (*Oxycoccus palustris pers.L.*) як джерело для одержання лікарських засобів. *Фітотерапія часопис*. 2015. № 2. С. 26–28.

113. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Дослідження мікробіологічної чистоти фітосубстанцій та гранул з плодів журавлини болотної. *Збірник наукових праць НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2018. Том 30. С. 461–471.

114. A high molecular mass constituents of cranberry juice inhibits *Helicobacter*

pylori adhesion to human gastric mucus / O. Burger, I. Ofec, M. Tabak et al. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2002. Vol. 29. P. 295–301.

115. Activity of monomeric, dimeric, and trimeric flavonoids on NO production, TNF-alpha secretion, and NF-kappaB-dependent gene expression in RAW 264.7 macrophages / Y. C. Park, G. Rimbach, C. Saliou et al. *FEBS Lett.* 2000. Vol. 465 (2/3). P. 93–97.

116. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women / X. Albert, I. Huertas, I. Pereiro et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009. Vol. 3. P. 450-460.

117. Antimicrobial properties of phenolic compounds from berries / R. Puurponen-Pimiä, L. Nohynek, C. Meier, et al. *J. Appl. Microbiol.* 2001. Vol. 90 (4). P. 494–507.

118. Antioxidant properties of catechins and proanthocyanidins: effect of polymerisation, galloylation and glycosylation / G. W. Plumb, S. De Pascual-Teresa, C. Santos-Buelga et al. *Free Radic. Res.* 1998. Vol. 29 (4). P. 351–358.

119. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial / K. Valentova, D. Stejskal, P. Bednar et al. *J. Agric. Food Chem.* 2007. Vol. 55. P. 3217–3224.

120. Borowska I., Szajdek A. Antioxidant Activity of Berry Fruits and Beverages. *Pol. J. Natur. Sci.* 2003. Vol. 14. P. 521–528.

121. Bors W., Michel C., Stettmaier K. Electron paramagnetic resonance studies of radical species of proanthocyanidins and gallate esters. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. Vol. 374 (2). P. 347–355.

122. Butterweck V., Khan Saeed R. Herbal medicines in the management of urolithiasis: alternative or complementary? *Planta Med.* 2009. Vol. 75. P. 1095–1103.

123. Butterweck V., Saeed R. Khan Herbal medicines in the management of urolithiasis: alternative or complementary? *Planta Med.* 2009. Vol. 75. P. 1095–1103.

124. Catechins and their oligomers linked by C4 → C8 bonds are major cacao polyphenols and protect low-density lipoprotein from oxidation in vitro / N. Osakabe,

A. Yasuda, M. Natsume et al. *Exp. Biol. Med.* 2002. Vol. 227 (1). P. 51–56.

125. Cavanagh H. M. A., Hipwell M., Wilkinson J. M. Antibacterial activity of berry fruits used for culinary purposes. *J. Med. Food.* 2003. Vol. 6(1). P. 57–61.

126. Characterization of flavonols in cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) powder / I. O. Vvedenskaya, R. T. Rosen, J. E. Guido et al. *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52. P. 188–195.

127. Cho K. J., Yun C. H., Packer L. Inhibition mechanisms of bioflavonoids extracted from the bark of *Pinus maritima* on the expression of proinflammatory cytokines. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001. Vol. 928. P. 141–156.

128. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. C. Bacher, P. M. Olsen, P. Bertelsen, J. M. Sonnergaard. *Int. J. Pharm.* 2008. Vol. 358 (1/2). P. 69–74.

129. Content of the flavonols quercetin, myricetin, and kaempferol in 25 edible berries / S. H. Hakkinen, S. O. Karenlampi, I. M. Heinonen et al. *J. Agric. Food Chem.* 1999. Vol. 47 (6). P. 2274–2279.

130. Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. R. K. Ulrey, S. M. Barksdale, W. Zhou, M. L. Van Hoek. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014. Vol. 16. P. 414–499.

131. Cranberry proanthocyanidins: natural weapons against periodontal diseases / K. Feghali, M. Feldman, V. D. La et al. *J. Agric. Food Chem.* 2012. Vol. 60 (23). P. 5728–5735.

132. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. K. Gupta, M. Y. Chou, A. Howell et al. *J. Urol.* 2007. Vol. 177. P. 2357–2360.

133. Cranberry-derived proanthocyanidins prevent formation of *Candida albicans* biofilms in artificial urine through biofilm- and adherence-specific mechanisms / H. S. Rane., S. M. Bernardo, A. B. Howell, S. A. Lee. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014. Vol. 69 (2). P. 428–436.

134. Effect of procyanidins from *Pinus maritima* on glutathione levels in endothelial cells challenged by 3-morpholinosydnonimine or activated macrophages /

G. Rimbach, F. Virgili, Y. C. Park, L. Packer. *Redox Rep.* 1999. Vol. 4 (4). P. 171–177.

135. Effects of cranberry extracts on growth and biofilm production of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* species / K. L. LaPlante, S. A. Sarkisian, S. Woodmansee et al. *Phytother. Res.* 2012. Vol. 26 (9). P. 1371–1374.

136. Effects of cranberry extracts on growth and biofilm production of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* species / K. L. LaPlante, S. A. Sarkisian, S. Woodmansee et al. *Phytother. Res.* 2012. Vol. 26 (9). P. 1371–1374.

137. Fine A. M. Oligomeric proanthocyanidin complexes: history, structure, and phytopharmaceutical applications. *Altern. Med. Rev.* 2000. Vol. 5 (2). P. 144–151.

138. Form conversion of anhydrous lactose during wet granulation and its effect on compactibility / K. R. Shah, M. A. Hussain, M. Hubert, S. I. Farag Badawy. *Int. J. Pharm.* 2008. Vol. 357 (1/2). P. 228–234.

139. Formulation and evaluation of losartan potassium and hydrochlorthiazide conventional release tablets / S. Devareddy, D. Krishnarajan, R. Manivannan, N. Senthilkumar. *IRJP.* 2012. Vol. 3 (6), P. 159–164.

140. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action / R. M. Facino, M. Carini, G. Aldini et al. *Arzneimittelforschung.* 1994. Vol. 44 (5). P. 592–601.

141. Guay D. R. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009. Vol. 69 (7). P. 775–807.

142. Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J. Nat. Prod.* 1996. Vol. 59 (2). P. 205–215.

143. Hidalgo G., Chan M., Tufenkji N. Inhibition of *Escherichia coli* CFT073 *fliC* expression and motility by cranberry materials. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. Vol. 77 (19). P. 6852–6857.

144. Howell A. B. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007. Vol. 51 (6). P. 732–737.

145. Identification of procyanidins and anthocyanins in blueberries and cranberries using high-performance liquid chromatography/mass spectrometry / R. L.

Prior, S. A. Lazarus, G. Cao, et al. *J. Agric. Food Chem.* 2001. Vol. 49. P. 1270–1276.

146. In Vivo Consumption of Cranberry Exerts ex Vivo Antiadhesive Activity against FimH-Dominated Uropathogenic *Escherichia coli*: A Combined in Vivo, ex Vivo, and in Vitro Study of an Extract from *Vaccinium macrocarpon* / N. Rafsanjany, J. Senker, S. Brandt, et al. *Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63 (40). P. 8804–8818.

147. Influence of cranberry phenolics on glucan synthesis by glucosyltransferases and *Streptococcus mutans* acidogenicity / S. Gregoire, A. P. Singh, N. Vorsa, H. Koo. *Journal of Applied Microbiology*. 2007. Vol. 103. P. 1960–1968.

148. Influence of jam processing on the radical scavenging activity and phenolic content in berries / Y. Amakura, Y. Umino, S. Tsuji, Y. Tonogai *J. Agric. Food Chem.* 2000. Vol. 48. P. 6292–6297.

149. Influence of oligomer chain length on the antioxidant activity of procyanidins / S. B. Lotito, L. Actis-Goretti, M. L. Renart et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. Vol. 276 (3). P. 945–951.

150. Inhibition activity of wild berry juice fractions against *Streptococcus pneumoniae* binding to human bronchial cells / S. Huttunen, M. Toivanen, S. Arkko et al. *Phytotherapy Research*. 2011. Vol. 25. P. 122–127.

151. Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study / G. Tempera, S. Corsello, C. Genovese, et al. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010. Vol. 23 (2). P. 611–618.

152. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eukaryotic cells / D. Zafri, I. Ofek, R. Adar et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989. Vol. 33. P. 92–98.

153. Interactions between flavonoids and proteins: Effect on the total antioxidant capacity / M. Arts, G. Haenen, L.C. Wilms et al. *J. Agric. Food Chem.* 2002. Vol. 50 (5). P. 1184–1187.

154. In-vitro and in-vivo evidence of dose-decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules / J.-P. Lavigne, G. Bourg, C. Combescure et al. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2007.

155. Karen P. Hapgood, Rachel M. Smith. Wet Granulation and Mixing. Book Editor(s): P. J. Cullen, Rodolfo J. Románach, Nicolas Abatzoglou, Chris D. Rielly. First published: 15 May 2015.

156. LC – MS/MS and UPLC – UV evaluation of anthocyanins and anthocyanidins during rabbiteye blueberry juice processing / R. E. Stein-Chisholm, J. C. Beaulieu, C. C. Grimm, S. W. Li. *Beverages*. 2017. Vol. 3 (56). P. 56–73.

157. Li S. Hydrolytic degradation characteristic of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1999. Vol. 48 (3). P. 342–353.

158. Monograph of *Vaccinium macrocarpon* / G. Shaheen, I. Ahmad, A. Mehmood et al. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011. Vol. 5 (22). P. 5340–5346.

159. Multi-laboratory validation of a standard method for quantifying proanthocyanidins in cranberry powders / R. L. Prior, E. Fan, H. Ji et al. *J Sci Food Agric*. 2010. Vol. 90. P. 1473–1478.

160. Neto C. C., Amoroso J. W., Liberty A. M. Anticancer activities of cranberry phytochemicals: An update. *Mol. Nutr. Food Res*. 2008. Vol. 52 (1). P. 18–27.

161. Ofek I., Hasty D. L., Sharo N. Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003. Vol. 38. P. 181–191.

162. O'May C., Tufenkji N. The swarming motility of *Pseudomonas aeruginosa* is blocked by cranberry proanthocyanidins and other tannin-containing materials. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. Vol. 77 (9). P. 3061–3067.

163. Overview on roll compaction. Dry granulation process / A. Rana, S. L. Khokra, A. Chandel, et al. *Pharmacologyonline*. 2011. Vol. 3. P. 286–298.

164. Pine bark extract pycnogenol downregulates IFN-gamma-induced adhesion of T cells to human keratinocytes by inhibiting inducible ICAM-1 expression / T. Bito, S. Roy, C.K. Sen, L. Packer. *Free Radic. Biol. Med.* 2000. Vol. 28 (2). P. 219–227.

165. Potential oral health benefits of cranberry / C. Bodet, D. Grenier, F. Chandad. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2008. Vol. 48 (7). P. 672–680.

166. Prevention of urinary tract infections with vaccinium products / E. Davidson, B. F. Zimmermann, E. Jungfer, S. Chrubasik-Hausmann. *Phytother. Res.* 2014. Vol. 28 (3). P. 465–470.

167. Proanthocyanidin-rich extracts from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) selectively inhibit the growth of human pathogenic fungi *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*. / K. D. Patel, F. J. Scarano, M. Kondo et al. *J. Agric. Food. Chem.* 2011. Vol. 59 (24). P. 12864–12873.

168. Promising results of cranberry in the prevention of oral *Candida* biofilms / M. Girardot, A. Guerineau, L. Boudesocque, et al. *Pathog. Dis.* 2014. Vol. 70 (3). P. 432–439.

169. Raz R., Chazan B., Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 38 (10). P. 1413–1419.

170. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice / J. Avorn, M. Monane, J. H. Gurwitz, et al. *JAMA*. 1994. Vol. 271 (10). P. 751–754.

171. Roller Compaction Design and Critical Parameters in Drug Formulation and Development: Review / P. Srikant, J. Akash, D. Mahesh, S. Astik. *International Journal of pharmtech Research*. 2015. Vol. 7 (1). P. 90–98.

172. Santos-Buelga C., Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J. Sci. Food Agric.* 2000. Vol. 80 (7). P. 1094–1117.

173. Santos-Buelga C., Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J. Sci. Food Agric.* 2000. Vol. 80 (7). P. 1094–1117.

174. Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins, 5th edition. M. Goldman, J.-J. Guex, R. Weiss, et al. *Elsevier Saunders*. 2011. 401 p.

175. Shinde V., Dhalwal K., Mahadik K. R. Review on antioxidant potential of some important medicinal plants. *Pharmacologyonline*. 2007. № 2. P. 1–11.

176. Sparing effect of procyanidins from *Vitis vinifera* on vitamin E: in vitro studies / R. Maffei Facino, M. Carini, G. Aldini et al. *Planta Med.* 1998. Vol. 64 (4). P. 343–347.

177. Srinivasan S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *Bioimpacts*. 2015. Vol. 5 (1). P. 55–63.
178. The effect of *Nepeta cataria* extract on adherence and enzyme production of *Staphylococcus aureus* / A. Nostro, M. A. Cannatelli, G. Crisafi, V. Alonzo. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001. Vol. 18 (6). P. 583–585.
179. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area / D.J. Orgogozo, S. Lafont, L. Letenneur et. al. *Rev. Neurol.* 1997. Vol. 153 (3). P. 185–192.
180. Wine polyphenols improve cardiovascular remodeling and vascular function in NO-deficient hypertension / I. Bernatova, O. Pechanova, P. Babal et al. *J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* 2002. Vol. 282 (3). P. 942–948.
181. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. Vol. 4 (8). P. 29–30.
182. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Antymis O.V. Study of anti-inflammatory effect of concentrated juice and granules from *vaccinium oxycoccos* fruits on the model of bacterial cystitis in rats. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 6. Vol. 88–94.

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Яцюк К. М., Ковальська Н. П., Федоровська М. І. Журавлина болотна (*Oxycoccus palustris* Pers.) як джерело для одержання лікарських засобів. *Фітотерапія часопис*. 2015. № 2. С. 26–28. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу застосування журавлини болотної у народній і традиційній медицині, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

2. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. № 4 (8). Vol. 29–30. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

3. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С. 76–80. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

4. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Дослідження мікробіологічної чистоти фітосубстанцій та гранул з плодів журавлини болотної. *Збірник наукових праць НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. Том 30. С. 461–471. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

5. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К. М. Яцюк, М. І. Федоровська, С. М. Марчишин, Л. І. Будняк, Л. В. Слободянюк. *Медична та клінічна хімія*. 2019. № 2. С. 55–60. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

6. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Antymis O.V. Study of anti-inflammatory effect of concentrated juice and granules from *vaccinium oxycoccos* fruits on the model of bacterial cystitis in rats. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 6. Vol. 88–94. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

7. Яцюк К. М. Федоровська М. І. Аналіз вітчизняного ринку фітозасобів для лікування та профілактики інфекцій сечовидільної системи. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 3. С. 18–22. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу вітчизняного ринку ЛП та ДД, показаних для лікування та профілактики ІСС, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

Продовж. дод. А

8. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вивчення антимікробної дії згущеного соку з плодів журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos* L.) *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 84–92. Режим доступу: (Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

9. Засіб для застосування в урології : пат. 116426 У України. Яцюк К. М., Федоровська М. І. № у 201610598 ; заяв. 20.10.2016 ; опубл. 25.05.2017, Бюл. № 10. 4 с. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту)

10. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки: інформ. лист. № 103-2017. Київ, 2017. 4 с. (Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа).

11. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Характеристика фітозасобів на основі плодів журавлини болотної. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : тези доповідей 81-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 29-30 березня 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С. 229.

12. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Перспективи використання препаратів з плодів журавлини для лікування інфекційних захворювань сечовидільної системи. *Хімія природних сполук* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 жовтня 2012 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. С. 102.

13. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Шляхи раціональної переробки плодів журавлини болотної з метою створення фітопрепаратів на їх основі. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 21-23 листопада 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. С. 40–41.

14. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Біологічна дія рослинних проантоціанідинів у боротьбі з інфекціями сечовидільної системи. *Інновації в медицині* : тези доповідей 82-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 18-19 квітня 2013 р. Івано-Франківськ, 2013. С. 241.

15. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка технології соку з плодів журавлини болотної, для подальшого виготовлення лікарських форм на його основі. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських* : матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 171–172.

16. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Методи одержання і стандартизація субстанції з журавлини болотної для застосування в урологічній практиці. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю м. Луганськ, 27-28 березня 2014 р. Луганськ, 2014. С. 123.

Продовж. дод. А

17. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка складу гранул з соком журавлини болотної. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16-17 жовтня 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 343.

18. Яцюк К. М., Остапів О. П. Використання фітопрепаратів при лікуванні інфекцій сечовивідної системи у вагітних. *Інновації в медицині* : тези доповідей 85-тої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 265.

19. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Соціологічні опитування провізорів аптек м. Івано-Франківська щодо профілактичного та терапевтичного застосування препаратів журавлини болотної при інфекціях сечовидільної системи. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: тези доповідей наук.-практ. регіональної конф., м. Івано-Франківськ, 6-7 жовтня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 211.

20. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту біологічно активних речовин в гранулах для застосування в урології. *Інновації в медицині* : матеріали 87-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 117.

21. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту проантоціанідинів в гранулах для застосування в урології. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 27-28 вересня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 146.

22. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження гострої токсичності фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: тези доповідей наук.-практ. дист. конф. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 19-20 квітня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 111.

Додаток Б



Продовж. дод. Б

МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

*про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за
результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної
діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони
здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної
академії медичних наук України призначену для практичного
застосування у сфері охорони здоров'я*

м. Київ

Додаток В

ПАТ ХФЗ «Червона зірка»

«УЗГОДЖЕНО»

Голова Державної
Служби України з лікарських засобів

Наказ державної служби

Від «__» _____ 20__ р.

№ _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



І. В. Трутаєв

02 20 20 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ

на виробництво «Журавлин»,

гранул на основі згущеного соку з плодів журавлини болотної, призначених
для профілактики і лікування інфекцій сечовивідної системи, по
100 г у скляних банках

ТПР _____

(Чинний разом з ДВД)

Термін дії до «__» _____ 20__ р.

УЗГОДЖЕНО

Ректор Івано-Франківського
національного медичного університету

проф. Рожко М. М.

03.03. 2020 р.

Регламент є власністю ПАТ ХФЗ «Червона
зірка» і не може бути повністю або частково
відтворений, поширений без дозволу ПАТ
ХФЗ «Червона зірка»

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
ПАТ ХФЗ «Червона зірка», Україна
_____ В. Трутаєв
« 25 » _____ 2020 р.



АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ
В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА

Даний акт складено в тому, що в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка» Україна (м. Харків) було опрацьовано технологію гранул, виготовлених на основі згущеного соку з плодів журавлини болотної, призначених для профілактики і лікування інфекцій сечовивідної системи, під умовною назвою «Журавлин» та перевірено відтворюваність параметрів технологічного регламенту на виробництво препарату.

Директор з виробництва
ПАТ ХФЗ «Червона зірка»

 Г.О. Кропивка

Асистент кафедри ОЕФ і
технології ліків Івано-Франківського
національного медичного університету

 К. М. Яцюк

Продовж. дод. В

УПАКОВКА

Скляні банки по 100 г разом з інструкцією для медичного застосування із паперу етикеткового за ГОСТ 7625-86 поміщають у пачку з картону хромерзац за ГОСТ 1301-81 або 12303-80.

Групова і транспортна тара відповідно до ГОСТ 12301-2006.

МАРКУВАННЯ

На контурному пакуванні українською мовою вказують: «Україна», ПАТ ХФЗ «Червона зірка», товарний знак, назву препарату (додатково англійською мовою), об'єм препарату, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності.

На пачках та етикетках групової тари українською мовою вказують: «Україна», ПАТ ХФЗ «Червона зірка» товарний знак та адресу виробника, назву препарату (додатково англійською мовою), об'єм препарату, «Застосовувати за призначенням лікаря», умови зберігання, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності, штриховий код.

Додатково на пачці вказують: перелік допоміжних речовин, «Зберігати в недоступному для дітей місці», «не застосовувати після закінчення терміну придатності», умови відпуску – «Без рецепта».

Транспортне маркування відповідно до ГОСТ 14192-96, ДСТУ ISO 780-2001.

ЗБЕРІГАННЯ

У сухому, захищеному від світла місці при температурі 25 ± 2 С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Директор

ПАТ ХФЗ «Червона зірка»



І. В. Трутаєв

25.02 2020 р.

Продовж. дод. В

ПРОЄКТ

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

№ ____ від _____

Реєстраційне посвідчення

№

Заявник, країна _____

Виробник, країна _____

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ФІТОСУБСТАНЦІЇ**

Condensatione succus Oxycoccos

Згущений сік журавлини болотної плодів

Фітосубстанція по 100 г у скляних банках із темного скла

Продовж. дод. В

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ФІТОСУБСТАНЦІЙ**«Згущений сік журавлини болотної плодів»**

Темно-червона в'язка маса зі специфічним приємним запахом.

СПЕЦИФІКАЦІЯ**на «Згущений сік журавлини болотної плодів»**

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Темно-червона в'язка маса зі специфічним приємним запахом	Відповідає
Ідентифікація	Реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату; з'являється темно-зелене забарвлення;	Відповідає
<i>Поліфеноли</i>	Реакція з 1 % розчином хініну гідрохлориду; з'являється аморфний осад;	Відповідає
<i>Органічні кислоти</i>	ТШХ; з'являються жовті плями на блакитному фоні;	Відповідає
<i>Проантоціанідини</i>	Реакція Bates-Smith; утворюється інтенсивне червоне забарвлення	Відповідає
pH	Від 2,4 до 2,5	Відповідає
Сухий залишок	Не менше 25 %	Відповідає
Мікробіологічна чистота	У 1 г ЛП не $> 10^3$ аеробних бактерій і не $> 10^2$ грибів; відсутні <i>Enterobact.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Відповідає
Кількісне визначення БАР:		
<i>Поліфеноли</i>	Не менше 5,4 %;	Відповідає
<i>Органічні кислоти</i>	Не менше 2,4 %;	Відповідає
<i>Проантоціанідини</i>	Не менше 0,95 %	Відповідає

Продовж. дод. В

ПАКОВАННЯ

Скляні банки з темного скла по 100 г.

МАРКУВАННЯ

На етикетці українською або англійською мовою зазначають країну-виробник, фірму-виробник, назву субстанції, об'єм субстанції, умови зберігання, номер серії, термін придатності, штриховий код.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

У сухому захищеному від світла місці при температурі 5 ± 3 °С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Ректор Івано-Франківського
національного медичного
університету,
д.мед.н., проф.



Продовж. дод. В

ПРОЄКТ

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

№ ____ від _____

Реєстраційне посвідчення

№

Заявник, країна _____

Виробник, країна _____

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Granula «Zhuravlyn»

Гранули «Журавлин»

Лікарський засіб по 100 г у скляних банках із темного скла

Продовж. дод. В

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**«Гранули «Журавлин»»**

Гранули світло-рожевого кольору без запаху, солодко-кислого смаку.

СПЕЦИФІКАЦІЯ**на «Гранули «Журавлин»»**

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Гранули світло-рожевого кольору без запаху, солодко-кислого смаку	Відповідає
Ідентифікація	Реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату; з'являється темно-зелене забарвлення;	Відповідає
<i>Поліфеноли</i>	Реакція з 1 % розчином хініну гідрохлориду; з'являється аморфний осад;	Відповідає
<i>Органічні кислоти</i>	ТШХ; з'являються жовті плями на блакитному фоні;	Відповідає
<i>Проантоціанідини</i>	Реакція Bates-Smith; утворюється інтенсивне червоне забарвлення	Відповідає
Стираність	Не більше 1 %	Відповідає
Розпадання	Не більше 15 хв	Відповідає
Мікробіологічна чистота	У 1 г ЛП не $> 10^3$ аеробних бактерій і не $> 10^2$ грибів; відсутні <i>Enterobact.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Відповідає
Кількісне визначення БАР:		
<i>Поліфеноли</i>	Не менше 5,5 %;	Відповідає
<i>Органічні кислоти</i>	Не менше 1,7 %;	Відповідає
<i>Проантоціанідини</i>	Не менше 0,17 %	Відповідає

Продовж. дод. В

ПАКОВАННЯ

Скляні банки по 100 г разом з інструкцією для медичного застосування із паперу етикеткового за ГОСТ 7625-86 поміщають у пачку з картону хромерзац за ГОСТ 1301-81 або 12303-08.

Групова і транспортна тара відповідно до ГОСТ 12301-2006.

МАРКУВАННЯ

На етикетці українською або англійською мовою зазначають країну-виробник, фірму-виробник, назву субстанції, об'єм субстанції, умови зберігання, номер серії, термін придатності, штриховий код.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

У сухому захищеному від світла місці при температурі 25 ± 2 °С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Ректор Івано-Франківського
національного медичного
університету,
д.мед.н., проф.



Продовж. дод. В

ПРОЄКТ

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

№ ____ від _____

Реєстраційне посвідчення

№

Заявник, країна _____

Виробник, країна _____

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ФІТОСУБСТАНЦІЇ**

Farinam cum fructus Oxycoccos

Жмих журавлини болотної плодів

Фітосубстанція по 100 г у скляних банках із темного скла

Продовж. дод. В

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ФІТОСУБСТАНЦІЙ**«Жмих журавлини болотної плодів»**

Порошок темно-червоного кольору без запаху.

СПЕЦИФІКАЦІЯ**на «Жмих журавлини болотної плодів»**

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Порошок темно-червоного кольору без запаху	Відповідає
Ідентифікація	Реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату; з'являється темно-зелене забарвлення;	Відповідає
<i>Поліфеноли</i>	Реакція з 1 % розчином хініну гідрохлориду; з'являється аморфний осад;	Відповідає
<i>Органічні кислоти</i>	ТШХ; з'являються жовті плями на блакитному фоні;	Відповідає
<i>Проантоціанідини</i>	Реакція Bates-Smith; утворюється інтенсивне червоне забарвлення	Відповідає
Вологість	Не більше 10 %	Відповідає
Мікробіологічна чистота	У 1 г ЛП не $> 10^3$ аеробних бактерій і не $> 10^2$ грибів; відсутні <i>Enterobact.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Відповідає
Кількісне визначення БАР:		
<i>Поліфеноли</i>	Не менше 5,13 %;	Відповідає
<i>Органічні кислоти</i>	Не менше 1,23 %;	Відповідає
<i>Проантоціанідини</i>	Не менше 0,42 %	Відповідає

Продовж. дод. В

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

У сухому захищеному від світла місці при температурі 25 ± 2 °C.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Ректор Івано-Франківського
національного медичного
університету,
д.мед.н., проф.



М. Рожко
2020 р.

Додаток Г

Директор
ТОВ аптека «Центорія»
Я.І. Самборська
« 05 » « ЦЕНТОРІЯ » 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Інформаційний лист «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки».

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 124 К.

3. Укладачі:

Ящок К.М., к.фарм.н., доц. Федоровська М.І.

4. Джерело інформації:

Інформаційний лист «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки»// Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2017. – Вип. 30. – з проблеми «Фармація». – № 354-2017. – 3 с.

5. Ким і коли впроваджено:

ТОВ аптека «Центорія», 76019, м. Івано-Франківськ, Довга, 26.
– лютий - березень 2018 р.

6. Ефективність впровадження:

Впровадження запропонованого складу і технології гранул «Журавлин» дозволить більш ефективно використовувати фармакологічну дію згущеного соку журавлини болотної для профілактики та лікування інфекцій сечовивідної системи, забезпечить можливість якісного приготування лікарського препарату в умовах аптеки.

7. Зауваження, пропозиції:

Немає.

Відповідальний за впровадження:

Фармацевт ТОВ аптека «Центорія»

Кашевка О.М.

Продовж. дод. Г

Завідувач
Навчально-виробничої аптеки
ІФНМУ №1

 І.В. Гадяк
« 05 » « лютого » 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Інформаційний лист «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки».

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 124 К.

3. Укладачі:

Яцюк К.М., к.фарм.н., доц. Федоровська М.І.

4. Джерело інформації:

Інформаційний лист «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки»// Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2017. – Вип. 30. – з проблеми «Фармація». – № 354-2017. – 3 с.

5. Ким і коли впроваджено:

Навчально-виробнича аптека ІФНМУ №1, м. Івано-Франківськ – лютий - березень 2018 р.

6. Ефективність впровадження:

Впровадження запропонованого складу і технології гранул «Журавлин» дозволить більш ефективно використовувати фармакологічну дію згущеного соку журавлини болотної для профілактики та лікування інфекцій сечовивідної системи, забезпечить можливість якісного приготування лікарського препарату в умовах аптеки.

7. Зауваження, пропозиції:

Немає.

Відповідальний за впровадження:

Провізор навчально-виробничої
аптеки ІФНМУ №1


Михайлів А.А.

Продовж. дод. Г


 Директор ТЗОВ «Іва-Фарм»
 І. М. Венгрінюк
 _____ 2020 р.
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптек.

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; К. М. Яцюк, М. І. Федоровська.

3. Джерело інформації: Яцюк К.М., Федоровська М. І. Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптек : інформ. лист. № 354-2017. Київ, 2017. 2 с.

4. Впроваджено: У виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів ТЗОВ «Іва-Фарм»: аптека №5 «Екстемпоральна», аптека №2 «Гомеопатична»; м. Івано-Франківськ

5. Термін впровадження: _____ 2020 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні твердих лікарських форм.		

Відповідальний за впровадження: _____

Венгрінюк І.М.

Додаток Д

Затверджую



Професор
з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»
Давидчак О.Р.
« 02 » 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології фітосубстанцій з плодів журавлини болотної та гранул на їх основі.

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; к.фарм.н., асист. Яцюк К.М., доц. М.І. Федоровська.

3. Джерела інформації:

3.1. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К.М. Яцюк, М. І. Федоровська, С. М. Марчишин, та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. №2. С. 55-60.

3.2. Yatsyuk K. M, Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use K.M. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. №4(8). 29-30.

3.3. Яцюк К.М., Федоровська М.І., Куцик Р.В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С.76-80.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» при вивченні таких дисциплін «Технологія фармацевтичних препаратів» і «Належні практики у фармації».

5. Термін впровадження: 2019-2020 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації		
Результати наукових досліджень використовуються в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при проведенні лабораторних та семінарських занять для магістрів та аспірантів.		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології

біологічно активних сполук,

фармації та біотехнології,

професор, д. х. н.,

Заслужений діяч науки і техніки України

В.П. Новіков

Продовж. дод. Д



«Затверджую»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету, д. біол. н., проф.
А. Л. Загайко
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології фітосубстанцій з плодів журавлини болотної та гранул на їх основі.

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; к.фарм.н., асист. Яцюк К.М., доц. М.І. Федоровська.

3. Джерела інформації:

3.1. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К.М. Яцюк, М. І. Федоровська, С. М. Марчишин, та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. №2. С. 55-60.

3.2. Yatsyuk K. M, Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use K.M. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. №4(8). 29-30.

3.3. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С.76-80.

3.4. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки. Інформ. лист. Затв. ПК «Фармація» НАМН та МОЗ України (протокол №103 від 25.10.17 р.). К. 2017. 4 с.

4. Впроваджено: в навчальний процес на кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету, у лекційний курс при вивченні тем «Тверді лікарські форми».

Затверджено на засіданні кафедри, протокол № 10 від 20.02.2020

5. Термін впровадження: *безперервно* 2020 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків		

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедрою аптечної технології ліків,
д.фарм.н., проф.

Л.І. Вишнеvsька

Лідиjsа Вишнеvsької *Л.І. засвідоую*
зав. аптекою ВК *В.І. Девриш* 2021/2/22 12:31

Продовж. дод. Д

«Затверджую»
 Професор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного
 університету, д. біол. н., проф.
 А. Л. Загайко
 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології фітосубстанцій з плодів журавлини болотної та гранул на їх основі.

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; к.фарм.н., асист. Яцюк К.М., доц. М.І. Федоровська.

3. Джерела інформації:
 3.1. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К.М. Яцюк, М.І. Федоровська, С.М. Марчишин, та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. №2. С. 55-60.
 3.2. Yatsyuk K. M, Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use K.M. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. №4(8). 29-30.
 3.3. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С.76-80.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету у лекційний курс при вивченні тем «Тверді лікарські форми».

5. Термін впровадження: березень 2020 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі промислової фармації		

Відповідальний за впровадження:
 завідувачка кафедрою ЗТЛ,
 д. фарм. н., проф.


 О.А. Рубан

Людмила Рубан О.А. засвідчую
Зроб. архівув. ВК ред. В. 2021/2/22 12:31

Продовж. дод. Д



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету,

д.м.н., професор. Візір В.А.

20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології фітосубстанцій з плодів журавлини болотної та гранул на їх основі.

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; к.фарм.н., асист. Яцюк К.М., доц. М.І. Федоровська.

3. Джерела інформації:

3.1. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К.М. Яцюк, М.І. Федоровська, С.М. Марчишин, та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. №2. С. 55-60.

3.2. Yatsyuk K. M, Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use K.M. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. №4(8). 29-30.

3.3. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С.76-80.

4. Впроваджено: в навчальний процес на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету, у лекційний курс при вивченні теми «Тверді лікарські форми» згідно протоколу № 9 засідання кафедри від «05» 02 2020 р.

5. Термін впровадження: 2020 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків,
доктор фармацевтичних наук, професор

В.В.Гладишев

Продовж. дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
д. біол. н. проф.
Кліщ І.М.
«05» 02 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження гранул «Журавлин» на основі згущеного соку з плодів журавлин болотної.

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; к.фарм.н., асист. Яцюк К.М., доц. М.І. Федоровська.

3. Джерела інформації:

3.1. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К.М. Яцюк, М.І. Федоровська, С.М. Марчишин, та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. №2. С. 55-60.

3.2. Yatsyuk K. M, Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use K.M. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. №4(8). 29-30.

3.3. Яцюк К.М., Федоровська М.І., Куцик Р.В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С.76-80.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, у лекційний курс при вивченні тем «Тверді лікарські форми».

5. Термін впровадження: _____ 2020 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі організації та економіки фармації з технологією		

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри управління та
економіки фармації з технологією ліків,
д. фарм. н., проф.

Грошовий Т.А.

Продовж. дод. Д

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор
 з науково-педагогічної роботи
 Львівського національного
 медичного університету
 імені Данила Галицького
 чл. кор. НАМН України М. Р. Гжегоцький

« 05 » 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології фітосубстанцій з плодів журавлини болотної та гранул на їх основі

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; к.фарм.н., асист. Яцюк К.М., доц. М.І. Федоровська.

3. Джерела інформації:

3.1. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К.М. Яцюк, М.І. Федоровська, С.М. Марчишин та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. №2. С. 55-60.

3.2. Yatsyuk K.M, Fedorovska M.I., Barna O.M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use K.M. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. №4(8). 29-30.

3.3. Яцюк К.М., Федоровська М.І., Куцик Р.В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С.76-80.

4. Впроваджено: в навчальний процес на кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, у лекційний курс при вивченні теми «Тверді лікарські форми».

5. Термін впровадження: з 9.01.2020 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків і біофармації		

Відповідальні за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації
 ЛНМУ імені Данила Галицького



К. Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
 ЛНМУ імені Данила Галицького, доцент



С. Б. Білоус

Продовж. дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи та інновацій
Національного медичного
університету імені О. О.

Богомольця,
д. мед. н., проф. С. В. Земсков



« 24 » 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу і технології фітосубстанцій з плодів журавлини болотної та гранул на їх основі

2. Установа, її адреса, виконавці: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, 76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 2; к.фарм.н., асист. Яцюк К.М., доц. М.І. Федоровська.

3. Джерела інформації:

3.1. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К.М. Яцюк, М. І. Федоровська, С. М. Марчишин, та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. №2. С. 55-60.

3.2. Yatsyuk K. M, Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use K.M. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. №4(8). 29-30.

3.3. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С.76-80.

4. Впроваджено: У навчальний та науковий процес кафедри аптечної та промислової технології ліків за темою «Виробництво твердих лікарських засобів» (протокол засідання кафедри №2 від 10.02.2020 р.).

5. Термін впровадження: 2019-2020 н.р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри аптечної та
промислової технології ліків
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, д. фарм. н., доц.

Ж. М. Полова

Додаток Е

Лікарські препарати, що застосовують для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи

№ РП	Термін дії з/по	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник	Заявник
1	2	3	4	5	6
<u>UA/10026/01/01</u>	18.09.2014 18.09.2019	ГЕНТОС® таблетки по 20 таблеток у блістері; по 1, 2 або 3 блістери у картонній коробці	1 таблетка містить: Populus D1 25,0 мг; Sabal D6 37,2 мг; Conium D6 37,2 мг; Kalium iodatum D12 37,2 мг; Ferrum picricum D12 37,2 мг	Ріхард Бітнер АГ, Австрія	Ріхард Бітнер АГ, Австрія
<u>UA/1971/02/01</u>	необмежений з 21.02.2017	ГЕНТОС® краплі оральні по 20 мл, або по 50 мл, або по 100 мл у флаконах- крапельницях; по 1 флакону в картонній упаковці	100 мл препарату містить: Populus D1 7 мл, Sabal D6 10 мл, Conium D6 10 мл, Kalium iodatum D12 10 мл, Ferrum picricum D12 10 мл	Ріхард Бітнер АГ, Австрія	Ріхард Бітнер АГ, Австрія
<u>UA/16305/01/01</u>	20.09.2017 20.09.2022	ГЕНТОС® ФОРТЕ капсули тверді по 10 капсул у блістері; по 3 або 6, або 12 блістерів у картонній коробці	1 капсула містить: олія гарбузового насіння (Cucurbita pepo L. convar. citrullina I. Greb. var. styriaca I. Greb) – 227,3 мг, сухий нативний екстракт кори сумаху ароматного (Rhus aromatica Aiton) (5–7 : 1) (екстрагент – вода) - 56 мг, сухий нативний екстракт шишок хмелю (Humulus lupulus L.) (5,5–6,5: 1) (екстрагент – вода) – 18 мг	Омега Фарма Меньюфекчерінг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	ТОВ «ОМЕГА ФАРМА Україна», Україна
<u>UA/4708/01/01</u>	22.12.2016 22.12.2021	КАНЕФРОН®Н краплі оральні по 100 мл у флаконі № 1	100 г крапель містять 29 г екстракту (1:16) (екстрагент етанол 59 % (об/об) з лікарських рослин: трави золототисячника (Herba Centaurii) 0,6 г, кореня любистка (Radix Levistici) 0,6 г, листя розмарину (Folia Rosmarini) 0,6 г	Біонорика Німеччина	Біонорика Німеччина

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>UA/4708/02/01</u>	22.12.2016 22.12.2021	КАНЕФРОН®Н таблетки, вкриті оболонкою, по 20 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці	1 таблетка містить висушені лікарські рослини у вигляді порошку: трави золототисячника (Herba Centaurii) 18 мг, кореня любистка (Radix Levistici) 18 мг, листя розмарину (Folia Rosmarini) 18 мг	Біонорика СЕ, Німеччина	Біонорика СЕ, Німеччина
<u>UA/0471/01/01</u>	необмежений з 22.10.2018	ФІТОЛІЗИН® паста для приготування суспензії для орального застосування по 100 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці	100 г пасти містять екстракту згущеного з суміші лікарської рослинної сировини [кореневища пирію (Agropyron repens (L.) Beauv., rhizoma) – 12,5 г, лушпиння цибулі (Allium cepa L., squama) – 5 г, листя берези (Betula pendula Roth; Betula pubescens Ehrh., folium) – 10 г, насіння пажитнику (Trigonella foenum – graecum L., semen) – 15 г, коріння петрушки (Petroselinum sativum Hoffm., radix) – 17,5 г, трави золотарнику (Solidago virgaurea L., herba) – 5 г, трави хвоща польового (Equisetum arvense L., herba) – 10 г, коріння любистку (Levisticum officinale Koch, radix) – 10 г, трави гірчака пташиного (Polygonum aviculare L., herba) – 15 г] (1:1,3–1,6) (екстрагент – етанол 45 %) – 67,2 г	ТОВ Гербаполь Варшава, Польща	ТОВ Гербаполь Варшава, Польща

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>551/01/01</u>	26.10.2015 26.10.2020	НЕФРОФІТ збір, по 50 г або по 100 г у пакеті, вкладеному в пачку; по 1,5 г у фільтр-пакеті; по 20 фільтр-пакетів у пачці	1 упаковка (50 г) містить суміш лікарської рослинної сировини: бузини квіток (<i>Sambuci flos</i>) 4,5 г, подорожника великого листа (<i>Plantaginis majoris folium</i>) 4,5 г, споришу трави (<i>Polygoni avicularis herba</i>) 4,5 г, хвоща трави (<i>Equiseti herba</i>) 4,5 г, грициків звичайних трави (<i>Bursae pastoris herba</i>) 4 г, кукурудзи стовпчиків з приймочками (<i>Zea mays styli cum stigmatis</i>) 4 г, кульбаби лікарської коренів (<i>Taraxaci officinalis radix</i>) 4 г, лопуха коренів (<i>Arctii radix</i>) 4 г, мучниці листа (<i>Uvae ursi folium</i>) 4 г, м'яти перцевої листа (<i>Menthae piperitae folium</i>) 4 г, ромашки квіток (<i>Matricariae flos</i>) 4 г, череди трави (<i>Bidentis herba</i>) 4 г	ТОВ Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм», Україна	ТОВ Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм», Україна
<u>UA/10393/01/01</u>	необмежений з 15.01.2015	УРОЛЕСАН® капсули по 10 капсул у блістері; по 4 блістери в пачці	1 капсула містить уролесану екстракту густого, в перерахуванні на вологу 10 % – 10,70 мг (містить сухий залишок: моркви дикої плодів (<i>Fructi Dauci carotae</i>) (1:1) – 1,84 мг (екстрагент етанол 96%), хмелю шишок (<i>Fructi Strobuli lupuli</i>) (1:1) – 6,33 мг (екстрагент етанол 96%), материнки трави (<i>Herba Origani</i>) (1:1) – 1,46 мг (екстрагент етанол 96%)); олії м'яти перцевої – 7,46 мг; олії ялиці – 25,50 мг	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>UA/2727/01/01</u>	необмежений з 18.02.2015	УРОЛЕСАН® сироп по 90 мл у банці; по 1 банці у пачці; по 90 мл або по 180 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці	100 мл сиропу містять ялиці олії – 0,419 г, м'яти перцевої олії – 0,105 г, моркви дикої плодів екстракту рідкого <i>Extractum fructum</i> <i>Dauci sativi fluidum</i> (1:1) (екстрагент 96 % етанол) – 1,204 г, хмелю шишок екстракту рідкого <i>Extractum fructum Strobili lupuli</i> <i>fluidum</i> (1:1) (екстрагент 96 % етанол) – 1,726 г, материнки трави екстракту рідкого <i>Extractum herbae Origani fluidum</i> (1:1) (екстрагент 96 % етанол) – 1,195 г	ПАТ «Галичфарм», Україна	ПАТ «Галичфарм», Україна
<u>UA/2727/02/01</u>	06.04.2016 06.04.2021	УРОЛЕСАН® краплі оральні по 25 мл у флаконі- крапельниці, по 1 флакону- крапельниці в пачці; по 25 мл у флаконі- крапельниці, закритому кришкою з контролем першого розкриття, по 1 флакону- крапельниці в пачці	1 мл препарату містить ялиці олії (<i>oleum</i> <i>Abies</i>) – 67,60 мг; олії м'яти перцевої (<i>oleum</i> <i>Menthae piperitae</i>) – 16,90 мг; моркви дикої плодів екстракту рідкого (<i>extractum</i> <i>fructuum Dauci sativi fluidum</i>) (1:1) – 194,35 мг; хмелю шишок екстракту рідкого (<i>extractum fructuum Strobili lupuli fluidum</i>) (1:1) – 278,80 мг; материнки трави екстракту рідкого (<i>extractum herbae Origani</i> <i>fluidum</i>) (1:1) – 192,95 мг	ПАТ «Галичфарм», Україна	ПАТ «Галичфарм», Україна
<u>UA/3650/02/01</u>	06.11.2014 06.11.2019	ФІТОЛІТ капсули № 30 (10x3), № 60 (10x6) у блістерах	1 капсула містить споришу звичайного екстракту сухого (7,69:1) (екстрагент – вода очищена) 50 мг, звіробою екстракту сухого (9,26:1) (екстрагент – етанол 50 %) 30 мг, хвоща польового екстракту сухого (9,17:1) (екстрагент – етанол 50 %) 25 мг, авісану (12,5:1) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мг	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>UA/3650/02/03</u>	06.11.2014 06.11.2019	ФІТОЛІТ ФОРТЕ Н капсули по 10 капсул у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній коробці	1 капсула містить споришу звичайного екстракту сухого (7,69:1) (екстрагент – вода очищена) 75 мг, звіробою екстракту сухого (9,26:1) (екстрагент – етанол 50 %) 45 мг, хвоща польового екстракту сухого (9,17:1) (екстрагент – етанол 50 %) 37,5 мг, авісану (12,5:1) (екстрагент – етанол 70 %) 37,5 мг	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
<u>UA/2451/01/01</u>	01.12.2014 01.12.2019	ЦИСТОН® таблетки № 100 у флаконах № 1	1 таблетка містить: екстракти: листя дідимокарпусу стеблового (<i>Didymocarpus</i> <i>pedicellata</i>) – 65 мг, коренів ломикаменя язичкового (<i>Saxifraga ligulata</i>) – 49 мг, коренів марени серцелистої (<i>Rubia</i> <i>cordifolia</i>) – 16 мг, кореневищ смикавця плівчастого (<i>Cyperus scariosus</i>) – 16 мг, насіння соломоцвіту шорсткуватого (<i>Achyranthes aspera</i>) – 16 мг, надземної частини оносми приквіткової (<i>Onosma</i> <i>bracteatum</i>) – 16 мг, вернонії попелястої (<i>Vernonia cinerea</i>) – 16 мг; порошки: вапна кремнієвого (<i>Hajrul yahood bhasma</i>) – 16 мг; смоли мінеральної очищеної (<i>Shilajeet</i> <i>purified</i>) – 13 мг; які оброблені водним екстрактом із: трави васильків справжніх (<i>Ocimum basilicum</i>), плодів якірців сланких (<i>Tribulus terrestris</i>), насіння мімози сором'язливої (<i>Mimosa pudica</i>), насіння доліхосу двоквіткового (<i>Dolichos biflorus</i>), півонії запашної (<i>Pavonia odorata</i>), хвощу польового (<i>Equisetum arvense</i>), насіння дерева тикового (<i>Tectona grandis seed</i>)	Хімалая Драг Компані, Індія	Хімалая Драг Компані, Індія

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>UA/11689/01/01</u>	26.08.2016 26.08.2021	ТРИНЕФРОН- ЗДОРОВ'Я краплі оральні по 50 мл та по 100 мл у флаконі № 1	1 г (27 крапель) препарату містить екстракту рідкого з лікарської рослинної сировини: золототисячника трави (Herba Centaurii), розмарину лікарського листя (Folia Rosmarini officinalis), любистку лікарського кореня (Radix Levistici officinalis) (1:1:1) (1:16) (екстрагент: етанол 59 %) – 290 мг	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
<u>UA/11689/02/01</u>	необмежений з 22.12.2016	ТРИНЕФРОН- ЗДОРОВ'Я капсули по 10 капсул у блістері; по 3 або по 6 блістерів у коробці	1 капсула містить подрібненої лікарської рослинної сировини: золототисячника (Centaurii herba) 18 мг; розмарину листя (Rosmarini folium) 18 мг; любистку кореня (Levistici radix) 18 мг	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
<u>UA/11100/01/01</u>	18.11.2015 18.11.2020	УРОНЕФРОН® сироп по 100 мл у флаконі, по 1 флакону у пачці	5 мл сиропу містять 0,6 г фітоекстракту густого (в перерахуванні на сухий залишок 65 %) із суміші: лушпиння цибулі (Allium Cera L.), коріння пирію (Rhizoma Agropyri), листя берези (Betulae folium), насіння пажитнику (Foenigraeci semen), коріння петрушки (Radix Petroselini), трави золотарника (Solidaginis herba), трави хвоща польового (Equiseti herba), трави гірчака пташиного (Polygoni avicularis herba), коріння любистку (Radix Levistici) (1- 3) :1, екстрагент – етанол 45 %;	ПАТ «Фармак», Україна	ПАТ «Фармак», Україна

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>UA/11226/01/01</u>	18.12.2015 18.12.2020	УРОНЕФРОН® гель по 100 г у тубі № 1	100 г гелю містять фітоекстракту густого з консервантом (1-3):1 (в перерахунку на сухий залишок 65 %) – 12 г, із суміші лікарської рослинної сировини: лущиння цибулі (<i>Allium Cera L.</i>), коріння пирію (<i>Rhizoma Agropyri</i>), листя берези (<i>Betulae folium</i>), насіння пажитнику (<i>Foenigraeci semen</i>), коріння петрушки (<i>Radix Petroselini</i>), трави золотарника (<i>Solidaginis herba</i>), трави хвоща польового (<i>Equiseti herba</i>), трави гірчака пташиного (<i>Polygoni avicularis herba</i>), коріння любистку (<i>Radix Levistici</i>), консерванту етилпарагідро-ксибензоат (Е 214), (екстрагент – етанол 45 %)	ПАТ «Фармак», Україна	ПАТ «Фармак», Україна
<u>UA/11226/02/01</u>	18.11.2015 18.11.2020	УРОНЕФРОН® краплі по 25 мл або по 50 мл у флаконі, по 1 флакону в пачці	1 мл розчину містить фітоекстракту рідкого (1:5,8) – 1 мл, із суміші лікарської рослинної сировини: лущиння цибулі (<i>Allium Cera L.</i>), коріння пирію (<i>Rhizoma Agropyri</i>), листя берези (<i>Betulae folium</i>), насіння пажитнику (<i>Foenigraeci semen</i>), коріння петрушки (<i>Radix Petroselini</i>), трави золотарника (<i>Solidaginis herba</i>), трави хвоща польового (<i>Equiseti herba</i>), трави гірчака пташиного (<i>Polygoni avicularis herba</i>), коріння любистку (<i>Radix Levistici</i>) (екстрагент 45 % етанол);	ПАТ «Фармак», Україна	ПАТ «Фармак», Україна

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>UA/14570/01/01</u>	19.08.2015 19.08.2020	УРОНЕФРОН® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток в блістері по 3 або 6 блістерів у пачці з картону	1 таблетка містить 188 мг сухого екстракту з 9 рослин: цибулі ріпчастої лушпиння (Allium sera), берези повислої листя (Betula alba), пирію повзучого кореневища (Agropyron repens), петрушки кучерявої коріння (Petroselinum sativum), гуньби сінної насіння (Trigonella foenum graecum), золотушника звичайного трава (Solidago virgaurea), хвоща польового стебла (Equisetum arvense), спориша звичайного трава (Polygonum aviculare), любистку лікарського корені (Levisticum officinale)	ПАТ «Фармак», Україна	ПАТ «Фармак», Україна
<u>UA/11755/01/01</u>	необмежений з 13.03.2018	УРОХОЛУМ краплі оральні по 25 мл або по 40 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці	1 мл препарату містить водно-спиртовий екстракт (1:1) (екстрагент – етанол 40 %) із суміші: моркви дикої плодів (Dauci carotae fructus) 200 мг, ортосифону тичинкового листя (Orthosiphonis staminei folia) 180 мг, споришу трави (Polygoni avicularis herba) 150 мг, кукурудзи стовпчиків з приймочками (Zeaе maydis styli cum stigmatis) 120 мг, бузини чорної квіток (Sambuci nigrae flores) 100 мг, хвоща трави (Equiseti herba) 100 мг, хмелю шишок (Lupuli flos) 50 мг, берези бруньок (Betulae gemmae) 50 мг, звіробою трави (Hyperici herba) 40 мг, м'яти листя (Menthae piperitae folia) 10 мг	ТОВ ДКП «Фармацевти чна фабрика», Україна	ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
<u>UA/11171/01/01</u>	12.11.2015 12.11.2020	АФЛАЗИН® капсули по 200 мг по 10 капсул у блістері; 3 блістери в упаковці	1 капсула містить 200 мг гібіскусу екстракту сухого (Hibisci extractum siccum)	ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна	ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>UA/14188/01/01</u>	15.01.2015 15.01.2020	ФІТОЦИСТОЛ збір по 1,5 г у фільтр-пакеті, по 20 фільтр-пакетів у пачці, по 1,5 г у фільтр-пакеті, по 20 фільтр-пакетів у пачці з внутрішнім пакетом	1 г збору містить брусниці листя (<i>Vitis idaeae folia</i>) 500 мг, звіробою трави (<i>Hyperici herba</i>) 200 мг, шипшини плодів (<i>Rosae fructus</i>) 200 мг, причепи трави (<i>Bidentis herba</i>) 100 мг	ПрАТ «Ліктрави», Україна	ПрАТ «Ліктрави», Україна
<u>UA/13795/01/01</u>	19.08.2014 19.08.2019	СОЛІДАГОРЕН краплі оральні по 20 мл, або по 50 мл, або по 100 мл у флаконі з крапельницею; по 1 флакону в коробці з картоном	10 мл препарату містять 7,9 мл рідкого екстракту (1 : 1,5 – 2,1) із суміші трави золотушника звичайного (<i>Solidago virgaurea</i> L.), трави перстачу гусячого (<i>Potentilla anserina</i> L.), трави хвоща польового (<i>Equisetum arvense</i> L.) (4,2 : 1,4 : 1), екстрагент: етанол 50 % (об/об)	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
<u>UA/14132/01/01</u>	06.03.2015 06.03.2020	ФІТОНЕФРОЛ збір по 50 г у пачках з внутрішнім пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті, по 20 фільтр-пакетів у пачці, по 1,5 г у фільтр-пакеті, по 20 фільтр-пакетів у пачці з внутрішнім пакетом	1 г збору містить мучниці листя (<i>Uvae ursi folia</i>) 400 мг, календули квіток (<i>Calendulae flores</i>) 200 мг, кропу пахучого плодів (<i>Anethi graveolentis fructus</i>) 200 мг, елеутерококу колючого кореневищ з коренями (<i>Eleuterococci senticosi rhizomata et radices</i>) 100 мг, м'яти перцевої листя (<i>Menthae piperitae folia</i>) 100 мг	ПрАТ «Ліктрави», Україна	ПрАТ «Ліктрави», Україна
<u>UA/15033/01/01</u>	31.03.2016 31.03.2021	НЕФРОДОЛ таблетки, вкриті оболонкою, по 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у пачці із картоном	1 таблетка містить висушені лікарські рослини у вигляді порошку: трави золототисячника (<i>Herba Centaurii</i>) 18 мг, кореня любистку (<i>Radix Levistici</i>) 18 мг, листя розмарину (<i>Folia Rosmarini</i>) 18 мг	ПрАТ «Технолог», Україна	ТОВ Фармацевтична компанія «САЛЮТАРІС», Україна

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6
<u>UA/2155/01/01</u>	необмежений з 13.05.2017	ГІРЧАКА ПТАШИНОГО ТРАВА трава по 50 г у пачках з внутрішнім пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті; по 20 фільтр-пакетів у пачці	1 пачка містить гірчака пташиного трава (<i>Polygoni Avicularis Herba</i>) – 50 г; 1 фільтр-пакет містить гірчака пташиного трава (<i>Polygoni Avicularis</i> <i>Herba</i>) – 1,5 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна
<u>UA/12599/01/01</u>	необмежений з 13.10.2017	УРО-ВАКСОМ капсули по 6 мг, по 10 капсул у блістері; по 3 блістери у картонній коробці	1 капсула містить лізату бактерій <i>Escherichia coli</i> (ліофілізованого) 6 мг	ОМ Фарма СА, Швейцарія	Астеллас Фарма Юроп Б. В., Нідерланди
<u>13325/01/01</u>	необмежений з 02.01.2019	ЦИСТО-АУРИН® таблетки по 300 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 або по 6 блістерів у картонній коробці	1 таблетка містить сухого екстракту трави золотарника звичайного (<i>Extractum Herbae Solidaginis virgaureae</i> <i>siccum</i>) (5-7:1) (екстрагент – етанол 60 %) 300 мг	Фарма Вернігероде ГмбХ Німеччина еспарма Фарма Сервісез ГмбХ (первинне пакування, вторинне пакування), Німеччина	Еспарма ГмбХ, Німеччина
<u>UA/12007/01/01</u>	необмежений з 15.12.2016	ЦИСТИНОЛ АКУТ таблетки, вкриті оболонкою, по 15 таблеток у блістері; по 2 блістера у картонній коробці, по 20 таблеток у блістері, по 2 або 3, або 5 блістерів у картонній коробці	1 таблетка містить сухого екстракту листя мучниці звичайної (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>) (3,5 – 5,5:1) 238,7-297,5 мг, що відповідає 70 мг похідних гідрохінону, у перерахуванні на арбутин безводний; екстрагент: етанол 60 % (об/об)	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина

Додаток Є

Дієтичні добавки, що покращують функцію сечовидільної системи і з сечогінним ефектом

Назва ДД, форма випуску, фірма виробник, країна	Склад дієтичної добавки	Призначення
1	2	3
Діурол, капс. №30, ТОВ «Валартін Фарма», Київ, Україна	Екстракт цільних ягід журавлини 250 мг, екстракт гібіскусу 100 мг	Рекомендований для профілактики бактеріальних інфекцій і рецидивів хронічних неспецифічних інфекцій сечовивідних шляхів: циститів; пієлонефритів; гломерулонефритів
Фіточай Фітовіол №10, фільтр-пакетики №10, ФФ Віола, Запоріжжя, Україна	Трава споришу пташиного – 13,3 %, квітки ромашки лікарської – 13,3 %, трава звіробою продірявленого – 13,3 %, трава деревію звичайного – 13,3 %, листя брусниці звичайної – 13,3 %, трава ниркового чаю – 10,0%, стовпчики з приймочками кукурудзи звичайної – 6,7 %, плоди кизилу звичайного – 6,7 %, трава хвощу польового – 6,7 %, плоди шипшини травневої – 3,4 %	Дієтична добавка до раціону харчування, яка може бути рекомендована для нормалізації функціонування нирок та сечовивідних шляхів; сприяє нормалізації сольового обміну та запобігає виникненню набряків; має м'які сечогінні властивості
Активіум рендесмол-окса, табл. №60, ТОВ Гаммафарм, Харків, Україна	Екстракт десмодіуму стираксолісного – 200 мг, екстракт ортосифону тичинкового – 100 мг	Рекомендовано до раціону харчування як джерело біологічно активних речовин рослинного походження для поліпшення функцій сечовивідної системи. Може використовуватися як допоміжний засіб в комплексній терапії при запальних захворюваннях сечовивідної системи, сечокам'яної і жовчнокам'яної хвороби
Анеза, капс №30, ТОВ «Біхелс», Київ, Україна	Екстракт коренів і кореневищ лопуха справжнього порошкоподібний – 50,00 мг; екстракт трави мучниці звичайної – 30,00 мг; екстракт плодових тіл березового гриба – 30,00 мг; екстракт плодів шипшини травневої – 20,00 мг; екстракт коренеплодів і листя петрушки городньої – 20,00 мг; екстракт коренів з кореневищами пирію повзучого – 20,00 мг; лікопін з насіння плодів томатів їстівних – 20,00 мг; екстракт незрілих плодів чорного – 10,00 мг	Комплекс біологічно активних сполук, які входять до складу активних інгредієнтів «Анезі» має антиоксидантні, спазмолітичні, протизапальні, протибактеріальні і протигельмінтні властивості, виявляє діуретичний і протинабряковий ефекти, сприяє запобіганню зростання кістозних утворень в нирках

Продовж. дод. Є

1	2	3
Бангшил, табл. №100, Alarsin, Індія	мумійо – 60 мг; камедь коміфори – 40 мг; сульфат заліза – 30 мг; кориця цейлонська – 12 мг; кориця малабарська – 12 мг; баліоспермум гірський – 12 мг; корінь турпети – 12 мг; кардамон – 9 мг; бамбук – 6 мг; біле сандалове дерево – 3 мг; гідрохлорид натрію – 3 мг; хлорид натрію – 3 мг; карбонат натрію – 3 мг; карбонат калію – 3 мг; перець довгий – 3 мг; перець чорний – 3 мг; імбир – 3 мг; тіноспора серцелиста – 3 мг; ембелія кисла – 3 мг; сциндапус лікарський – 3 мг; перець чаба – 3 мг; індійський агрус – 3 мг; терміналія чебула – 3 мг; терміналія белеріка – 3 мг; свинчатка цейлонська – 3 мг; перець довгий – 3 мг; куркума довга – 3 мг; барбарис остистий – 3 мг; кедр гімалайський – 3 мг; сить кругла – 3 мг; свертія – 3 мг; аїр звичайний – 3 мг, куркума біла – 3 мг; лонея периста – 3 мг; сарсапарілла – 3 мг; огірок – 3 мг; кора кротеви – 3 мг; бомбакс малабарський – 3 мг; перець помаранчевий – 3 мг; солодка гола – 3 мг; елефантопус – 3 мг; перець Кубеба – 3 мг; якірці сланкі – 3 мг; екліпта біла – 3 мг; моринга олійна – 3 мг.; допоміжні речовини: гуміарабік – 1 мг; бензоат натрію – 1,2 мг; оксидований крохмаль та натрію тетраборат – 86,8 мг	Має бактеріостатичну дію і бактерицидний ефект. Сприяє нормалізації сечовипускання, поліпшенню стану органів малого тазу. Тонізує функції і механізм захисту сечостатевої системи. Підвищує загальну опірність організму. Продукт застосовується при уретриті, простатиті, циститі, кристалурії, розладах сечовипускання, кандидозі та вагініті
Листя брусниці, пачки 50 г, «Алтай», Росія	Листя брусниці – 100 %	Виявляє протизапальні та антисептичні властивості. Використовується як один із елементів комплексної терапії, лікувальні властивості відвару листя корисні при проблемах із сечостатевою системою. Цей засіб знімає запалення при: циститі; пієлонефриті; простатиті. Призначають при сечокам'яній хворобі.

Продовж. дод. Є

1	2	3
Екстракт гортензії, табл. №80, ТОВ «Еліт-фарм», Дніпро, Україна	Аскорбінова кислота – 0,01 г., екстракт кореня гортензії – 0,2 г	Біодобавка рекомендована з метою корекції раціону харчування, як допоміжний засіб при: хронічних запаленнях органів сечовиділення (хронічний пієлонефрит та цистит); жовчно та сечокам'яній хворобі; сольовому діатезі; дегенеративних порушеннях функцій суглобів; остеохондрозі
Фіточай «Урофіт», збір в пакетиках по 1,5 г № 20, Dr. Фіто, Житомир, Україна	Фітосуміш сушених і подрібнених: корінь любистку лікарського, ромашки квітки, хвощ польовий, листя берези, стулки плодів квасолі, листя м'яти перцевої	Може бути рекомендований як дієтична добавка для використання в раціонах дієтичного харчування, як додаткове джерело біологічно активних речовин, що сприяють: нормалізації роботи та функціонуванню нирок, сечового міхура, сечовивідних шляхів. Має м'яку сечогінну, протизапальну дію
Канефофіт ультра, капс. №30, ТОВ "Аптека №283", Волчанськ, Україна	Екстракти споришу, розмарину, золототисячника, любистку	Сприяє нормалізації функціонування сечовидільної системи, має м'яку сечогінну, протизапальну, спазмолітичну, антимікробну дію. Рекомендується для профілактики утворення сечових конкрементів, зняття симптомів циститу, нефриту
Екстракт журавлини, табл. №60, Енджи, Харків, Україна	Сухий екстракт ягід (плодів) журавлини – 100 мг, ретинолу ацетат (вітамін А–550 МО), аскорбінова кислота (вітамін С – 10 мг), сухий екстракт цитрусових біофлавоноїдів (гесперидин – 3 мг) – 12 мг, dl-альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е – 2 мг), сухий екстракт кореня цикорію (інулін – 30 мг) – 35 мг	Застосовується при циститах, неприємному запаху сечі, для запобігання рецидивам хвороб сечостатевої системи, для попередження утворення каменів в нирках
Екстракт журавлини, капс. №20 + саше №6, ТОВ «Ірис Фарм», Бровари, Україна	Екстракт з плодів журавлини PACRAN®, що містить – 250 мг, ПАЦ, не менше – 3,75 мг	Засіб може бути застосовано для пом'якшення перебігу циститу і сприяння одужанню, запобігання ризику розвитку циститів
Екстракт журавлини, табл. №60, Solgar, США	Порошок журавлини звичайної (плоди) – 400 мг, вітамін С – 60 мг	Профілактика циститу. Зниження кількості повторних загострень хронічних захворювань сечових шляхів. Усунення симптомів циститу в складі комплексної терапії. Як додаткове джерело вітаміну С

Продовж. дод. Є

1	2	3
Фітолізін Актив, капс. №10, Polpharma, Польща	Екстракт плодів журавлини великоплідної (300: 1) (<i>Vaccinium macrocarpon</i>), ліофілізовані пробіотичні молочнокислі бактерії <i>Lactobacillus acidophilus</i> SD-5212 (2,5x10 ⁹ КУО), крохмаль кукурудзяний, стеарат магнію, гіпромелоза	Застосовують для нормалізації порушень мікрофлори і рН піхви: при комплексній терапії бактеріального вагінозу, неспецифічних кольпітах, підгострих і хронічних стадіях запальних процесів жіночої статеві системи, гормонально-залежних кольпітах, в тому числі атрофічних, в складі комплексної терапії рецидивуючих циститів
Паста Журавлини, паста 1 кг, Лікбері, Київ, Україна	100 % натуральної журавлини, включаючи вміст подрібненої журавлинною кісточки	Рекомендується при наступних станах: атеросклерозі, гіпертензії, аритмії, підвищеному холестерині, подагрі, ревматизмі, цукровому діабеті, ожирінні, ГРВІ, грипі, пневмоніях, бронхітах, бронхіальній астмі, дисбактеріозі, ентериті, виразковому коліті, туберкульозі, стафілококовій інфекції, хронічних інфекційних захворюваннях, пієло-, гломерулонефриті, уретриті, простаті, циститі
Журавлина-комплекс проти сечових розладів у жінок NutriExpert, капс. №60, Lab. Mayoly Spindler, Франція	Екстракт журавлини, хлорид калію, оксид магнію, екстракти кореня кропиви, хвоща, порошок хрону	Підтримує нормальну функцію сечовипускання, полегшує виведення води нирками, усуває дискомфорт при сечовипусканні
Екстракт марени красильної, таб. №60, Енджи, Харків, Україна	Сухий екстракт кореневища і коренів марени красильної – 100 мг, сухий екстракт кореня цикорію (інулін – 60 мг) – 70 мг	Може бути рекомендований для нормалізації рівня цукру в крові і поліпшення функціонування сечовидільної системи. Сприяє нормалізації сольового обміну
Фіточай Organic Herbs Марена, чай 50 г, ФітоБіоТехнології, Київ, Україна	Подрібнені кореневища і коріння марени красильної (<i>Rubia tinctorum</i> L.) 100 %	Рекомендовано вживати як дієтичну добавку до раціону харчування для покращення функцій нирок, сечовидільної системи та нормалізації сольового обміну, для усунення каменів в нирках і супутніх симптомах, при запаленні селезінки, затримці менструації

Продовж. дод. Є

1	2	3
Краплі Organic Herbs Марена, краплі 50 мл, ФітоБіоТехнології, Київ, Україна	Екстракт водно-спиртовий кореневищ і коренів марени красильної (<i>Rubia tinctorum</i> L.) – 60 %, вода очищена – до 100 %	Рекомендовано вживати як дієтичну добавку до раціону харчування для покращення функцій нирок, сечовидільної системи та нормалізації сольового обміну, для усунення каменів в нирках і супутніх симптомах, при запаленні селезінки, затримці менструації
Краплі Марена красильна, краплі 50 мл, Енджи, Харків, Україна	Екстракт марени красильної (<i>Rubia tinctorum</i> L.) – 2 г, вітамін С – 3 г	Сприяє розчиненню і виведенню фосфорнокислий, щавлевої та інших солей з організму проявляє спазмолітичну, сечогінну і бактерицидну дію підсилює перистальтичні скорочення м'язових волокон нормалізує водно-сольовий обмін знижує набряклість
Кренфорс, капс. №30, SOLEPHARM LLC, Латвія	Сухий концентрат журавлини (10: 1) – 265 мг	Рекомендований з метою нормалізації функціонального стану сечовидільної системи у дорослих, в т. ч. вагітних жінок, при інфекціях сечового міхура (цистит) і нирок (пієлонефрит), безсимптомній бактеріурії, сечокам'яній хвороби; може вживатися з профілактичною метою
Лекран, капс. № 10, 20, 30, ТОВ "Універсальне агентство "Про-Фарма", Київ, Україна	Комбінація пробіотичних живих бактерій (включаючи <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> і <i>Streptococcus thermophilus</i>) – не менше 1×10^9 КУО / г; Екстракту ягід журавлини – 100 мг; Вітаміну С – 60 мг	Застосовують як профілактичний і лікувальний засіб при дисбактеріозі, обумовленому застосуванням антибіотиків в гінекологічній і урологічній практиці. Може бути призначений в комплексній терапії пацієнтів, які страждають на інфекційні захворювання сечовивідної системи, а також запальними гінекологічними захворюваннями, які супроводжуються дисбіозом
Лекран 500, капс. №15, Laboratorios Virens S. L., Іспанія	Комбінація живих пробіотичних бактерій (<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>) не менше 1.0×10^9 КУО / г, екстракт журавлини 100 мг, вітамін С 60 мг	Профілактичний і лікувальний засіб при порушенні мікрофлори, може бути застосовано в комплексному лікуванні інфекційних захворювань сечовивідної системи і запальних гінекологічних захворювань
Леспефлюфит, капс. №30, ТОВ "Аптека №283", Волчанськ, Україна	Екстракт леспедези головчатої – 200 мг	Застосовується при сечокам'яній хворобі (розчиненні каменів), пієлонефритах, гломерулонефритах. Як ефективний протизапальний, гіпоазотемічний, діуретичний засіб

Продовж. дод. Є

1	2	3
Міксифіт нирковий, табл. № 45, Енджи, Харків, Україна	Плоди ялівцю, трава хвоща польового, корінь аїру болотного, плоди шипшини, трава золотарника, трава споришу, листя берези	Застосовують для профілактики і в комплексі при: пієлонефриті, гломерулонефриті, циститі, сечокислому діатезі, нирковокам'яній хворобі, набряках
Ниркофіт фітокомпозиція, краплі 30 мл, ТОВ «Скарбниця здоров'я», Кіровоград, Україна	Водно-спиртові екстракти бруньок берези – 6 мл, листя мучниці – 6 мл, квітів бузини чорної – 3 мл, стовпчиків з рильцями кукурудзи – 3 мл, плодів шипшини – 3 мл, трави хвоща польового – 3 мл, трави фіалки триколірної – 3 мл, трави звіробою – 3 мл	Застосовується для поліпшення функціонування сечовидільної системи при нефриті, пієлонефриті, гломерулонефриті, нефроптоз, простатиті, циститі, уретриті і нефролітіазі різної природи
Нефролес, розчин 100 мл, ERBA VITA, Італія	Екстракт леспедези головчатої – 15 мл, есенція Аніса зірчастого – 0,1 мл	Показаннями є: гострі та хронічні нефрити, гостра і хронічна ниркова недостатність, запальні захворювання сечовивідних шляхів, сечокам'яна хвороба, нефропатія (викликана вагітністю)
Нефроліт, капс. №30, ТОВ «Аптека №283», Волчанськ, Україна	Екстракт споришу – 75,0 мг, хмелю – 60,0 мг, звіробою – 45,0 мг, ортосифону – 42,0 мг, хвоща польового – 38,0 мг, амі зубної – 38,0 мг, розмарину – 30,0 мг, любисток – 30,0 мг, золототисячник – 30,0 мг	Сприяє нормалізації функціонування сечовидільної системи, посиленню кровообігу нирок, має сечогінну, протизапальну, літолітичну дію
Нефролесан, краплі 30 мл, ТОВ «Фітопродукт», Харків, Україна	Екстракт шишок хмелю, екстракт плодів моркви дикої, екстракт трави материнки, масло ялиці, масло рицинове, екстракт хвоща польового і мучниці	Використовують для лікування запальних процесів сечовивідних шляхів, комплексної терапії сечокам'яної хвороби і захворювань нирок
Нефропатин, краплі 30 мл, Екомед, Київ, Україна	Фітоконцентрат містить водно-спиртові екстракти: чаю зеленого, листя мучниці, брусниці, трави горця пташиного (споришу), суниці, фіалки, хвоща польового, квіток волошки, цмину піскового	Пієлонефрит, гломерулонефрит, ниркова і серцева недостатність, гіпертонічна хвороба, стани, що супроводжуються явищами інтоксикації, сечокислий діатез

Продовж. дод. Є

1	2	3
Нокамен, табл. №60, Ananta-medikar- limited, Індія	Кора кротеви (<i>Crataeva nurvala</i>) – 100 мг; кореневище ломикаменю язичкової (<i>Saxifraga ligulata</i>) – 60 мг; квітки бутеї (<i>Butea frondosa</i>) – 40 мг; насіння Доліхос двоколірного (<i>Dolichos biflorus</i>) – 40 мг; карбонат натрію – 20 мг; корінь берхавії розлогою (<i>Boerhavia diffusa</i>) – 70 мг; муміє гімалайське (<i>Asphaltum</i>) – 70 мг; плоди якірців сланких (<i>Tribulus terrestris</i>) – 100 мг; екстракт розмарину лікарського (<i>Rosmarinus officinalis</i>) – 20 мг; екстракт кореня марени серцелистої (<i>Rubia cordifolia</i>) – 20 мг	При інфекціях сечовивідних шляхів гострого і хронічного перебігу – таких як цистит, уретрит, пієлонефрит та ін.; при захворюваннях нирок хронічного перебігу неінфекційного генезу – таких як гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит; як додатковий засіб у складі комплексного лікування сечокам'яної хвороби і в профілактичних цілях (після видалення сечових конкрементів)
Ортосифону екстракт, табл. №60, Енджи, Харків, Україна	Сухий екстракт листя ортосифону тичинкового – 100,0 мг, сухий екстракт кореня цикорію (інулін – 60,0 мг) – 70,0 мг,	Може бути рекомендований для нормалізації рівня цукру в крові і поліпшення функціонування сечовидільної системи
Ортостили нирковий, чай 20 пакетиків, ТОВ «Фітофарм», Київ, Україна	Трава ортосифону, кукурудзяні рильця, трава артишоку, корінь солодки	Захворюваннях нирок і сечостатевої системи (нефрит, цистити, нирково- та сечокам'яна хвороби). Захворюваннях печінки (холецистит, гепатит, панкреатит, дискінезії жовчних шляхів, жовчнокам'яна хвороба). Атеросклерозі, ревматизмі, запаленні суглобів, подагрі. Як сечогінний при набряках різної етіології
Проліт, табл. №100, Indastri dzhamu dorobudur, Індонезія	Екстракти листя ниркового чаю (<i>Orthosiphonis Folium</i>) – 27,038 мг; листя осоту городнього (<i>Sonchi Folium</i>) – 27,038 мг; листя шовковочашечнику кучерявого (<i>Sericocalycis Folium</i>) – 24,58 мг; трави Філантус нірурі (<i>Phyllanthi Herba</i>) – 24,58 мг; кореневищ імперати циліндричної (<i>Imperatae Rhizoma</i>) – 12,29; плодів перцю кубеби (<i>Cubebae Fructus</i>) – 3,687 мг; листя папайї (динного дерева) (<i>Caricae Folium</i>) – 3,687 мг	Для лікування і профілактики та в комплексній терапії неспецифічних інфекцій сечовивідних шляхів (уретриту, циститу); при сечокам'яній хворобі для розм'якшення і виведення невеликих сечових конкрементів; для купірування нападів ниркової коліки, профілактики виникнення каменеутворення

Продовж. дод. Є

1	2	3
Проліт супер, капс. №60, Indastri dzhamu dorobudur, Індонезія	Екстракти листя шовковочашечнику кучерявого (Strobilanthes Folium) – 80 мг, листя ниркового чаю (Orthosiphonis Folium) – 6 мг, коренів женьшеню справжнього (Ginseng Radix) – 5 мг, морського коника (Sea Horse) – 5 мг, кореневищ імперати циліндричної (Imperatae Rhizoma) – 2 мг, коренів солодки голої (Glycyrrhizae Radix) – 2 мг	Для лікування і профілактики та в комплексній терапії неспецифічних інфекцій сечовивідних шляхів (уретриту, циститу); при сечокам'яній хворобі для розм'якшення і виведення невеликих сечових конкрементів; для купірування нападів ниркової коліки, профілактики виникнення каменеутворення
Сісталка, табл. №60, Elson-farma, Індія	Корінь ломикаменю язичкового (Saxifraga ligulata) – 100,0 мг, насіння долихос анголського (Dolichos biflorus) – 100,0 мг, корінь берхавії великої (Boerhavia diffusa) – 100,0 мг, кора кратеви (Crataeva nurvala) – 100,0 мг, карбонат натрію – 50,0 мг, корінь цукрового очерету (Saccharum spontum) – 25,0 мг, Світ парпаті (Swet Parpati) – 25,0 мг	Допомагає при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів, розщеплює і виводить сечові і ниркові камені, є ефективним допоміжним засобом при лікуванні неспецифічного уретриту і циститу, зменшує печіння при сечовипусканні, а також усуває ниркові коліки і збільшення простати
Стоунхілс, табл. №30, №60 Isha Agro Developers Pvt. Ltd. India	Бадан язичковий (Bergenia ligulata), боерхавія (Boerhavia diffusa), буге односімейний (Butea monosperma), швета Парпаті (classic ayurvedic preparation), каперс трилистковий (Crataeva nurvala), дрібнопелюстник (Vernonia cinerea), соломоцвіт шорсткий (Achyranthes aspera), якірці сланкі (Tribulus terrestris), мумію очищене (Purified asphaltum), мімоза сором'язлива (Mimosa pudica), ячмінь розтертий (Hordeum vulgare)	Камені в нирках; інфекції сечовивідних шляхів; відчуття печіння при сечовипусканні; збільшення простати супутні симптоми; цистит; підтримує здорові функції нирок і сечовивідних шляхів
Уриклар, капс. №30 ADIPHARM LTD, Болгарія	Подрібнене лушпиння квасолі звичайної (Faseolus vulgaris) – 80 мг; сухі екстракти: листя берези плосколистої (Betula platyphylla) – 60 мг, кореню петрушки кучерявої (Petroselinum crispum) – 60 мг, листя брусниці звичайної (Vaccinium vitis-idaea) – 30 мг, трави ромашки лікарської (Matricaria chamomilla) – 10 мг, натрію цитрат – 20 мг, калію цитрат – 20 мг	Має сечогінні та протизапальні властивості; сприяє попередженню утворення каменів у нирках і сечовидільних шляхах

Продовж. дод. Є

1	2	3
Уринон-Д, капс. №30, Efarma Ilac Sanayi Ve Ticaret Lim., Туреччина	Пакран 250 мг (Pacran – стандартизований екстракт журавлини великоплідної), Д- маноза 200 мг	Комплексне лікування гострих і хронічних інфекцій сечових шляхів (пієлонефрит, цистит, уретрит), включаючи цукровий діабет; комплексне лікування захворювань нирок
Урисан, капс. №60, Ikong-farmaceutikal, Індонезія	Екстракт кореневищ імбиру лікарського (<i>Zingiber officinale</i> Rose); екстракт кореневищ Альпіни лікарської (<i>Alpinia</i> <i>officinarum</i>); екстракт листя ортосифону тичинкового (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.); екстракт кореневищ імбиру ароматного (<i>Zingiber aromatica</i>); екстракт трави хвоща польового (<i>Equisetum arvense</i> L.); екстракт кореневищ куркуми довгої (<i>Curcuma longa</i> L.)	Має сечогінний ефект; перешкоджає відкладенню солей в суглобах і нирках; має протизапальний ефект; нормалізує рівень сечової кислоти в сироватці крові
Урогол, капс. №30, Biohealth International GmbH, Німеччина	Порошок листя мучниці звичайної (<i>Arctostaphylos uva-</i> <i>ursi</i>) – 130 мг; екстракт плодів якірців сланких (<i>Tribulus</i> <i>terrestris</i>) – 50,0 мг; порошок плодів фенхелю звичайного (<i>Foeniculum vulgare</i>) – 50,0 мг; порошок плодів лавра благородного (<i>Laurus nobilis</i>) – 50,0 мг; порошок плодів куміна (Ситтіпит сутіпит) – 50,0 мг; порошок із соку плодів дині звичайної (<i>Cucumis melo</i>) – 45,0 мг; екстракт листя мучниці звичайної (<i>Arctostaphylos uva-</i> <i>ursi</i>) – 20,0 мг; концентрований сік дині звичайної (<i>Cucumis melo</i>) – 5,0 мг	Може бути рекомендована лікарем для використання в раціонах дієтичного харчування як джерело комплексу біологічно активних речовин рослинного походження, що сприяють полегшенню симптомів легких інфекцій сечовивідних шляхів (таких як почуття печіння та часте сечовипускання), полегшенню спазмів сечовивідних шляхів та виведенню ниркових каменів
Уроклін, капс. №60, ТОВ "НДУ" Квант М", Київ, Україна	Трава череди 92 мг, трава з квітками золотушника звичайного 92 мг, корінь кропиви двodomної 76 мг, листя мучниці звичайної 72 мг, листя м'яти перцевої 64 мг, бурштинова кислота 4 мг	Рекомендовано як дієтичну добавку для нормалізації функціонування сечовидільної системи при запальних захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів
Уроксин, табл. №15, PharmaSuisse Laboratories S. r. l., Мілан	500 мг д-маннози; 125 мг екстракту соку журавлини – брусниці; 100 мг Utirose ТМ – екстракт гібіскусу	Використання препарату рекомендується при гострих та рецидивуючих інфекціях сечових шляхів та для профілактики рецидивів

Продовж. дод. Є

1	2	3
Уроконтрол, табл. №30, Eckhart Corp, США	Екстракт ягід журавлини (<i>Vaccinium macrocarpum</i>) – 250 мг, екстракт листя ехінацеї (<i>Echinacea purpurea</i>) – 6,25 мг, екстракт листя бучу (<i>Barosma crenulata</i>) – 3,125 мг, екстракт ягід ялівцю (<i>Juniperus communis</i>) – 3,125 мг, екстракт листя ведмежого вушка (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>) – 3,125 мг, вітамін С (<i>Acidum Ascorbinicum</i>) – 50 мг	Рекомендується вживати при інфекціях нирок і сечового міхура (гострих і хронічних)
УроПак-36, капс. №30, ТОВ «Біхелс», Київ, Україна	144 мг концентрованого екстракту журавлини (<i>Vaccinium macrocarpum</i>)	В комплексному лікуванні циститу, пієлонефриту, безсимптомної бактеріурії. Для запобігання інфекцій сечовивідних шляхів, під час дії факторів ризику
Уропрев, капс. №30, LECIFARMA- LABORATORIO, Португалія	Аскорбінова кислота (вітамін С) – 100 мг, сухий екстракт журавлини (50%) ПАЦ – 72 мг	Рекомендується з метою нормалізації функціонального стану сечостатевої системи і поліпшення імунітету
Уроренал, капс. №40, Енджи, Харків, Україна	Масло ялиці – 0,00666 г; масло м'яти перцевої – 0,0036 г; екстракт шишок хмелю – 0,0036 г; масло евкаліпта – 0,0031 г; екстракт квітів ромашки – 0,00182 г; екстракт насіння моркви – 0,0013 г; екстракт материнки – 0,0012 г; екстракт ялівцю – 0,0003 г; екстракт м'яти перцевої – 0,0001 г	Підходять для лікування і профілактики захворювань сечових шляхів і нирок. Надають діуретичну дію, мають антибактеріальну і жовчогінні властивості
Уроренал, краплі 25 мл, Енджи, Харків, Україна	Масло ялівцю – 0,0375 г; масло м'яти перцевої – 0,0125 г; гідрогенізована касторова олія – 0,0075 г; екстракт шишок хмелю – 0,00175 г; екстракт материнки – 0,0075 г; екстракт квітів ромашки – 0,002 г; екстракт насіння моркви – 0,00125 г; ефірне масло ялівцю – 0,000625 г; ефірне масло м'яти перцевої – 0,00015 г	Підходять для лікування і профілактики захворювань сечовивідних шляхів, а також нирок. Надають діуретичну дію, мають антибактеріальну і жовчогінним ефектом
Уроренал, сироп 25 мл, Енджи, Харків, Україна	Екстракт ялівцю – 0,0425 г, гідрогенізована касторова олія – 0,025 г, екстракт моркви – 0,02375 г, екстракт материнки – 0,0225 г, екстракт ромашки – 0,02125 г, екстракт м'яти перцевої – 0,02 г, шишок хмелю – 0,01663 г, ефірне масло ялівцю – 0,01045 г, ефірну олію евкаліпта – 0,0054 г, ефірну олію м'яти перцевої – 0,00265 г	Підходять для лікування і профілактики захворювань сечовивідних шляхів, а також нирок. Надають діуретичну дію, мають антибактеріальну і жовчогінним ефектом

Продовж. дод. Є

1	2	3
Уростин, капс. №40, Erba Vita (Сан Марино)	Верхівки золототисячника (<i>Centaurium erythrae</i>), 382,5 мл стеарат магнію, листя розмарину (<i>Rosmarinus officinalis</i>), мікронізовані порошки кореня зорі лікарської (<i>Levisticum officinalis</i>)	Застосовується в медичній сфері для лікування хронічного гломеруло- нефриту, хронічного циститу, хронічного і гострого пієлонефриту, хронічного інтерстиціального нефриту, для профілактики сечокам'яної хвороби
Уроцист, капс. №40, El Compañy, Італія	Золототисячника – 25 мг, любистку – 25 мг, розмарину – 25 мг	Рекомендований при: інфекційно- запальних захворюваннях нирок (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит); профілактиці та лікуванні сечокам'яної хвороби; з метою попередження ускладнень після літотрипсії
Урофіт, табл. №120, Tomil Herb, Болгарія	Хвощ польовий, мучниця звичайна, кукурудзяні рильця, миколайчики польові, свиной пальчастий, безсмертник піщаний, ехінацея, марена фарбувальна, лопух великий, золотарник звичайний, вишня, ліщина звичайна, ялівець звичайний, репешок звичайний, петрушка, галега лікарська, стальник, грижник гладкий	Застосовується при лікуванні всіх захворювань нирок і сечовивідних шляхів: гострі та хронічні пієлонефрити, цистит, уретрит, хронічний гломерулонефрит, сечокам'яної хвороби і набряків ниркової етіології
Урофіт плюс, капс. №40, Астра-ІНК, Краматорськ, Україна	Порошок і екстракт ягід журавлини, екстракти мучниці, хвоща, кісточок винограду, лимонна кислота, вітамін С і Е	Призначений для створення оптимальних дієтологічних умов для нормалізації функціонування сечовидільної системи
Фітолізин Нефрокапсули, капс. №30, Herbapol, Польща	Екстракт трави споришу – 160 мг, екстракт листя берези – 13,40 мг, екстракт кореневища пірію – 20,10 мг, екстракт коренів петрушки – 10,05 мг, екстракт трави хвоща польового – 6,7 мг, екстракт коренів любистку – 6,7 мг, екстракт трави золотушника – 5,75 мг	Підтримує правильне функціонува- ння нирок, покращує функціонування сечовивідних шляхів, сприяє видаленню води з організму, допомагає видалити з сечею небажані продукти обміну речовин, допомагає усунути патогенних бактерій з сечовивідних шляхів, має протизапальні, спазмолітичні, антибактеріальними і сечогінні властивості

Продовж. дод. Є

1	2	3
Фітоліт, капс. №30, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Харків, Україна	Споришу звичайного екстракту сухого (7,69:1) (екстрагент – вода очищена) 50 мг, звіробою екстракту сухого (9,26:1) (екстрагент – етанол 50 %) 30 мг, хвоща польового екстракту сухого (9,17:1) (екстрагент – етанол 50 %) 25 мг, авісану (12,5:1) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мг	Лікування і профілактика сечокам'яної; ускладнення, спричинені проходженням фрагментів каменів; при нирковій коліці; профілактика утворення сечових конкрементів після їх оперативного видалення і/або самостійного виходу; у складі комплексної підтримуючої терапії хронічних пієлонефритів, хронічних запальних захворювань нижніх сечовивідних шляхів (цистит, уретрит) і при хронічному простатиті
Фітоліт форте Н, капс. №30 та №60, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Харків, Україна	Споришу звичайного екстракту сухого 150 мг, звіробою екстракту сухого 90 мг, хвоща польового екстракту сухого 75 мг, авісану 75 мг	Лікування і профілактика сечокам'яної; ускладнення, спричинені проходженням фрагментів каменів; при нирковій коліці; профілактика утворення сечових конкрементів після їх оперативного видалення і/або самостійного виходу; у складі комплексної підтримуючої терапії хронічних пієлонефритів, хронічних запальних захворювань нижніх сечовивідних шляхів (цистит, уретрит) та при хронічному простатиті
Фітолітон, капс. №40, екстракт 200 мл, Fito Pharma, В'єтнам	Трава десмодіуму (<i>herba Desmodii styracifolii</i>), трава лімнофіли (<i>herba Limnophila aromatica</i>), трава ортосифону (<i>herba Orthosiphonis spiralis</i>)	Застосовується з метою: профілактики утворення каменів, їх розчинення і виведення; зняття запалення при циститі, пієлонефриті, гострих і хронічних формах запальних захворювань сечостатевої системи, жовчовивідних шляхів і печінки
Флавія, капс. №30, ТОВ ПРО-ФАРМА, Київ, Україна	Рицинова олія – 112,0 мг, соснова олія – 75,0 мг, екстракт амі зубної – 60,0 мг, олія м'яти перцевої – 37,5 мг, олія ягід ялівцю – 7,5 мг, екстракт трави пустирника звичайного – 6,0 мг, екстракт квітів ромашки аптечної – 2,0 мг	Чинить на організм протимікробну, діуретичну, протизапальну, спазмолітичну і жовчогінну дію
Фітокапс Урокомплекс, капс. №90, Фітоканс, Харків, Україна	Трава золотушника, трава хвоща польового, кукурудзяні рильця, стулки плодів квасолі, квіти бузини чорної, листя берези звичайної, плоди моркви дикої	Сприяє нормалізації функціонування сечовидільної системи; перешкоджає кристалізації солей в сечовивідних шляхах і стабілізує рівень рН сечі; має загальнозміцнювальну дію; проявляє уросептичну, протизапальну, спазмолітичну і сечогінну дії

Продовж. дод. Є

1	2	3
Циститофіт, краплі 30 мл, Екомед, Київ, Україна	Водно-спиртові екстракти квітів волошки синьої – 4 мл, трави горця пташиного (споришу) – 4 мл, бруньок берези – 4 мл, трави фіалки триколірної – 3 мл, стовпчиків з рильцями кукурудзи – 3 мл, пагонів (листя) брусниці – 3 мл, квітів цмину піскового – 3 мл, плодів ялівцю – 3 мл, коренів переступня білого – 3 мл	Фітопрепарат може застосовуватися при будь-яких запальних захворюваннях сечовивідної системи, при гострому і хронічному циститі, простатиті, уретриті, вагініті, при нетриманні сечі у дітей і дорослих, а також з метою профілактики запальних захворювань сечостатевої системи
Циститофіт фітокомпозиція, краплі 30 мл, ТОВ «Скарбниця здоров'я», Кіровоград, Україна	Водно-спиртові екстракти квітів волошки синьої – 4 мл, трави горця пташиного – 4 мл, бруньок берези – 4 мл, трави фіалки триколірної – 3 мл, стовпчиків з рильцями кукурудзи – 3 мл, пагонів (листя) брусниці – 3 мл, квітів цмину піскового – 3 мл, плодів ялівцю – 3 мл, коренів переступня білого – 3 мл	Володіє антибактеріальними, знеболюючими, протизапальними, спазмолітичними властивостями сприяє у відновленні слизової оболонки сечового міхура, знімає запальний процес сечовивідних шляхів, ліквідує спазм сфінктера сечовипускального каналу, бере активну участь в розчиненні сечокислих конкрементів, забезпечує регрес дизуретичної симптоматики

Додаток Ж

**Дієтичні добавки для підтримання функцій і зниження ризику загострень
запальних захворювань сечостатевої системи**

Назва ДД, форма випуску, фірма виробник, країна	Діючі речовини	Призначення
1	2	3
Мануро, порошок для приготування розчину по 5.8 г №14 в саше, Альпіфлор с. р. л., Італія Імпортёр: ТОВ "Фармюніон БСВ Девелопмент", Україна	D-маноза – 1,2 г, інулін – 2,9 г, калію цитат триосновний – 0,37 г, магnezії цитрат двохосновний – 0,34 г, гесперидин – 0,12 г, діосмін – 0,03 г, аеросил 200, сукралоза, ароматична цитрусова суміш, ерітрітол	Дієтична добавка до раціону харчування – джерело моно – та полісахаридів, флавоноїдів, цитратних солей магнію та калію. Сприяє нормалізації функціонування сечовидільної системи
Нефрокеа, таблетки №20, Delta Medical Promotions, Швейцарія	Екстракт ягід журавлини – 250 мг, вітамін С – 100 мг, порошок насіння селери – 25 мг, калію цитрат – 50 мг, порошок трави і листя жерухи лікарської – 25 мг, порошок листя петрушки – 25 мг, вітамін В6 – 5 мг	Застосовують як профілактичний і лікувальний засіб при дисбактеріозі, гінекологічній і урологічній практиці. У комплексній терапії пацієнтів, які страждають інфекційними захворюваннями сечовивідної системи
Сальвірен, капсули № 30, Laboratorios Liconsal, Іспанія, Імпортёр ТОВ "Фармюніон БСВ Девелопмент", Україна	Екстракт журавлини (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) – 175 мг, екстракт шавлії (<i>Salvia officinalis</i> L.) – 50 мг, аскорбінову кислоту (вітамін С) – 40 мг	Рекомендовано як додаткове джерело флавоноїдів, органічних кислот, вітаміну С, сальвіну з метою запобігання проникненню бактерій в слизові оболонки сечовивідних шляхів та профілактиці розвитку бактеріальних інфекцій і рецидивів хронічних неспецифічних інфекцій сечовивідних шляхів
Матка борова, фіточай по 50 г №1 в пачці, Ліктрави, Житомир, Україна	Матки борової трава 100 %	Рекомендована у жінок для нормалізації функціонального стану сечостатевої та репродуктивної системи, запобігає розвитку гінекологічних захворювань; у чоловіків для нормалізації функціонального стану сечостатевої та репродуктивної системи, запобігає розвитку захворювань передміхурової залози, знижує ризик розвитку простатиту

Продовж. дод. Ж

1	2	2
Вале віта нефро-віт, сироп по 100 мл, SILVANOLS, Латвія	Сік журавлини, цукор	Нормалізує функції сечостатевої системи. Має виражені антибактеріальні властивості. Знижує інтенсивність запального процесу в нирках і сечовому міхурі, зменшує больові відчуття. Усуває спазм сечовивідних шляхів
Золота розга, трава по 50 г в упаковці, ТОВ ФітоБіоТехнології, Київ, Україна	Трава золотої розги (<i>Solidago virgaurea</i> L.) 100 %	Нормалізує роботу нирок, м'який сечогінний засіб, має протизапальний ефект, сприяє нормалізації функцій водно-сольового обміну
Мареліт захист нирок, капсули № 24, Вертекс, Харків, Україна	Сухий екстракт кореневищ з корінням марени красильної – 0,02 г, сухий екстракт трави золотушника звичайного – 0,01 г, сухий екстракт трави хвоща польового – 0,01 г, сухий екстракт плодів амі зубної – 0,01 г, сухий екстракт трави гадючника в'язолистого – 0,02 г	Дієтична добавка до раціону харчування - сприяє нормалізації функціонування нирок і регуляції кислотно-лужної рівноваги (pH) сечі
Нефровід, капсули № 30, сироп Indian Herbs Research & Supply, Індія	90 мг Бурхава (<i>Boerhaavia diffusa</i>); 50 мг бадана язичкового (<i>Bergenia ligulata</i>); 10 мг очищеного екстракту муміє; 50 мг кори кратеви (<i>Crataeva nurvala</i>); 90 мг амріти (<i>Tinospora cordifolia</i>); 25 мг харітакі (<i>Terminalia chebula</i>); 180 мг якірців сланких (<i>Tribulus terrestris</i>); 25 мг амлі (<i>Emblica officinalis</i>)	Показаннями до вживання препарату є: нефрити і нефротичний синдроми; хронічна ниркова недостатність; виражена протеїнурія; кристалурія; мікроальбумінурія; камені в нирках; хронічні захворювання в нирках; болісне сечовипускання; простатит; інфекції сечовивідних шляхів
Нефрогрін, табл. № 60, Isha Agro Developers PVT. LTD, Індія	Екстракти: бадан язичковий (коріння) <i>Bergenia ligulata</i> 150 мг, пунарнава (ціла рослина) <i>Boerhavia diffusa</i> 100 мг, якірці сланкі (плоди) <i>Tribulus terrestris</i> 100 мг, варун (кора) <i>Crataeva nurvala</i> 100 мг, муміє очищене (ексудат) <i>Purified asphaltum</i> 50 мг, натрію бікарбонат <i>Sodium bicarbonate</i> 45 мг	Містить збалансований комплекс екстрактів аюрведичних рослин, для виведення каменів з органів сечовидільної системи та нормалізації її роботи

Продовж. дод. Ж

1	2	3
Нефродез екстракт концентрат, рідина 50 мл, Медагропром, Ювілейний, Україна	Суміш екстрактів концентратів леспедеци, кропиви, журавлини, календули	Призначають при: гіперазотемічному нефриті, циститі, пієлонефриті, гломерулонефриті, гідронефрозі, сечокам'яній хворобі, сольовому діатезі, діабетичній нефропатії
Нефрокапс, капс. №30, Еліт-фарм, Дніпро, Україна	Екстракт кореня петрушки – 50,0 мг, екстракт листя берези – 50,0 мг, екстракт плодів ялівцю – 50,0 мг, екстракт трави споришу – 50, мг,	Використовують для зменшення запальних явищ в сечовивідних шляхах і нирках, для сприяння посиленому кровопостачанню нирок, має діуретичну дію, перешкоджає утворенню в організмі конкрементів
Нутранекст уринакейр, табл. №30, Vardhman Healthcare, Індія	Вітаміни: С – 40 мг, А – 500 мг; Екстракт журавлини і D- маноза – по 200 мг, фруктоолігосахариди	Профілактика і лікування інфекційних захворювань сечовивідних шляхів, загальнозміцнююча дія на організм
Пол-пала, чай по 50 г, 100 г у пакетах № 1, "Jafferjee Brothers", Шрі-Ланка	Трава ерви шерстистої (пол- пала) – 100 %	Хронічний пієлонефрит, цистит, уретрит; сечокам'яна хвороба; діабетична нефропатія; артеріальна гіпертензія; набряки різного походження
Пол-пала, трава по 50 г у пачках ЗАТ "Ліктрави", Житомир, Україна	Трава ерви шерстистої (пол- пала) – 100 %	Початкові стадії сечокам'яної хвороби; період після видалення сечових конкрементів; запальні захворювання нирок і сечовивідних шляхів; захворювання, що супроводжуються порушенням сольового обміну
Причепи трава, трава по 50 г у пачках ПАТ «Лубнифарм», Лубни, Україна	Причепи трава (Bidentis herba) – 100 %	Захворювання шкіри алергічного характеру, діатези, піодермії, псоріаз, екземи, нейродерміти. Захворювання сечовивідних шляхів, порушення обміну речовин, алергії, застудні захворювання (у комплексному лікуванні)
Санклін, капс. №30, ТОВ "ЧОЙС", Київ Україна	Прозери (пророщені зерна вівса, пшениці, кукурудзи), листя мучниці звичайної, плодоніжки вишні, трава та плоди талабану польового, трава грициків звичайних, трава споришу звичайного, ортосифон, трава хвоща польового, квітки ромашки лікарської, листя брусниці, трава кропиви дводомної, насіння льону звичайного, корінь кульбаби, трава подорожника, таурин	Володіє антисептичними, протизапальними, антимікробними та бактерицидними властивостями; має сечогінні властивості; чинить сприятливий вплив на роботу нирок та сечовивідних шляхів; перешкоджає утворенню каміння; сприяє розчиненню каміння та виведенню їх з органів сечовидільної системи; перешкоджає затримці і нагромадженню рідини в організмі

Продовж. дод. Ж

1	2	3
Уривак, капс. №30, Bioveta, Чеська республіка, Імпортёр ТОВ «ЗДРАВО», Київ, Україна	Інактивовані мікроорганізми в вигляді заморожених ліофілізованих форм – 5 мг, включає: <i>Propioni bacterium</i> <i>acnes lysatum cryodessicatum</i> (CCM 7083) – 1,66 мг, <i>Klebsiella pneumoniae lysatum</i> <i>cryodessicatum</i> (CCM 7589) – 0,67 мг, <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa lysatum</i> <i>cryodessicatum</i> CCM (7590) – 0,67 мг, <i>Enterococcus faecalis</i> <i>lysatum cryodessicatum</i> (CCM7591) – 0,67 мг, <i>Escherichia coli lysatum</i> <i>cryodessicatum</i> (CCM 7593) – 0,67 мг, <i>Proteus mirabilis</i> <i>lysatum cryodessicatum</i> (CCM 7592) – 0,67 мг	Вживають як додаткове джерело інактивованих мікроорганізмів, які викликають гострі та хронічні запальні захворювання сечовивідної системи, що сприяє підвищенню резистентності (опірності) організму до цих збудників
Уримісол, капс. №30, Новалік-Фарм, Мила, Україна	Екстракт ягід журавлини Расран® – 250 мг, екстракт трави пол-пали – 60 мг, екстракт толокнянки звичайної – 40 мг	Рекомендується при гострих і хронічних запальних захворюваннях сечовивідних шляхів для поліпшення функціонального стану сечостатевої системи, зменшення запальних реакцій, поліпшення сечовипускання і попередження рецидивів хронічних запальних захворювань
Уринал, капс. №30, Valmark, Чеська республіка	Стандартизований екстракт журавлини (<i>Vaccinium</i> <i>macrocarpon</i>) NutriCranTM 25: 1 – 200 мг	Призначають для покращення стану сечовидільної системи (при захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів). Профілактики інфекційних захворювань сечовивідних шляхів (уретриту, циститу) а також простатиту у чоловіків. Для посилення дії протимікробних препаратів, профілактики рецидиву інфекційних захворювань сечовидільної системи
Уропровіт, капс. №30, ТОВ "БОВІОС ФАРМ", Київ, Україна	Екстракт журавлини – 250 мг, екстракт толокнянки (Мучниці) – 100 мг, екстракт хвоща польового – 100 мг;	Для полегшення процесу інфекційно- запальних захворювань сечовивідної системи, таких як цистит, простатит, пієлонефрит та уретрит. Збільшення протимікробної дії проти збудників інфекції. Профілактики утворення сечового або ниркового каменю

Продовж. дод. Ж

1	2	3
Уростон, табл. №100, Lobster Overseas, Індія, Імпорттер ПП «Прогресфарм», Великий Дальник, Україна	Стеблин ломикаменю язичкового – 100 мг, стеблин марени серцелистої – 35 мг, кореневища ситі– 35 мг, насіння ахірантесу – 35 мг, надземної частини оноосми приквіткової – 35 мг, вернонії попільняної – 35 мг, асафетиди – 30 мг, плодів якірців сланких – 15 мг, мумійо очищеного – 15 мг; 5 мг суміші екстрактів рослинної сировини: надземна частина базилика духмяного, насіння доліхосу, насіння мімози, павонія ароматна, хвощ польовий, насіння тікового дерева	Літоліз оксалатних, фосфатних каменів та каменів, які утворені сечовий кислотою і уратами; профілактика появи каменів після операції; як допоміжний засіб при інфекціях сечових шляхів; неспецифічні уретрити, цистити, пієлонефрити; порушення сечовиділення
Фіточай Березові бруньки, бруньки по 50 г у пачках, ЗАТ "Ліктрави", Житомир, Україна	Бруньки берези – 100 %	Набряки ниркового і серцевого походження; запальні захворювання нирок і сечового міхура; нирковокам'яна хвороба; в комплексній терапії при захворюваннях печінки; ларингіти, трахеїти, бронхіти
Фітогра Ф, капс. №30, FITO PHARMA, В'єтнам, Імпорттер ПП "Вікторія", Київ, Україна	Екстракт морського коника (Hippocampus sp.) – 0,33 г; екстракт пантів оленя (Cornu Cervi Pantotrichum) – 0,33 г; екстракт кореня женьшеню (radix Ginseng) – 0,33 г; екстракт якірців сланких (Tribulus terrestris) – 0,5 г; екстракт кори кориці (Cortex Cinnamomi) – 0,1 г	Для підвищення ефективності терапії та профілактики запальних захворювань сечостатевої системи у чоловіків і жінок, в т. ч. простатитів; для нормалізації рівня статевих гормонів: у чоловіків – відновлення ерекції, збільшення тривалості статевого акту, якості і кількості вироблюваної сперми; у жінок – затримує настання клімаксу, підсилює чутливість, лібідо, задоволеність; для поліпшення процесів кровотворення, підвищення рівня еритроцитів і гемоглобіну в крові, поліпшення кровонаповнення органів і тканин
Фіточай Нефролесан №5, чай 20 пакетиків по 1,5 г, Фітопродукт, Київ, Україна	Трава хвоща, квіти бузини, трава споришу, плоди шипшини, коріння кульбаби, трава звіробою, кукурудзяні рильця, квіти ромашки і коріння айру	Застосовують в складі комплексного лікування різних патологічних процесів сечовидільної системи, включаючи запальні, а також як самостійний засіб з метою профілактики порушень роботи сечовидільної системи

Продовж. дод. Ж

1	2	3
Нирковий чай, листя по 50 г у пачках з внутрішнім пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакетах № 20 ЗАТ "Ліктрави", Житомир, Україна	Листя ниркового чаю (Orthosiphonis staminei folia)	Гострі і хронічні захворювання нирок; набряки, обумовлені порушенням функції нирок, серцевою недостатністю; холецистити
Фіточай Для нирок, ТМ "Naturalis", листя по 50 г у пачках, Житомир, Україна	Шипшини плоди, брусниці листя, споришу трава, лепехи кореневища, ромашки квітки, мучниці листя, ерви шерстистої трава, хвоща польового трава, звіробою трава, золотушника трава, кульбаби коріння, берези бруньки, льону насіння, петрушки листя, суниці листя, кропу насіння, лопуха коріння, хмелю супліддя, безсмертника квітки, бузини квітки, сосни бруньки, фенхеля насіння, чай зелений, меліси трава	Дорослим в раціон харчування як загальнозміцнюючий засіб, що сприяє нормалізації функції нирок і сечовивідної системи. Має м'яку сечогінну, протизапальну, антисептичну дію
Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10 Від захворювань сечового міхура чай у пакетиках №20, ТОВ «Нова Фармація», Черкаси, Україна	Трава звіробою, плоди чорниці, лист суниці, трава деревію, трава фіалки триколірної, трава шавлії, листя мучниці, коріння цикорію, пагоні вересу, листя мати-й- мачухи, квіти ромашки, плоди глоду криваво-червоного, трава споришу, трава пустирника, кореневище валеріани	Фіточай має сечогінну, жарознижувальну, протизапальну антибактеріальним і заспокійливу дію; дезінфікує сечові шляхи
Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститонік», 20 фільтр-пакетиків по 1,5 г, ТОВ «Ключі здоров'я», Харків, Україна	Суданська троянда пелюстки, солодка коріння, спориш трава, звіробій трава, шипшина плоди, бузина квітки, кизил плоди, журавлина плоди	Рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування. Сприяє покращенню функції сечовивідної системи, нормалізації артеріального тиску, має м'яку сечогінну дію
Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», 20 фільтр-пакетиків по 1,5 г, ТОВ «Ключі здоров'я», Харків, Україна	Суданська троянда пелюстки подрібнені спориш трава, шипшина плоди, звіробій трава, хвощ трава, солодка гола коріння, брусниця листя, кизил плоди, ромашка квітки, кукурудзяні рильця	Рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування. Сприяє покращенню функції сечовивідної системи, нормалізації артеріального тиску, має м'яку сечогінну дію

Продовж. дод. Ж

1	2	3
Фіточай Ключі Здоров'я №65 «Нефротонік (нирковий)», 20 фільтр-пакетиків по 1,5 г, ТОВ «Ключі здоров'я», Харків, Україна	Суданська троянда пелюстки, спориш трава, хвощ трава, солодка коріння, шипшина плоди, кизил плоди, журавлина плоди	Рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування. Сприяє нормалізації сольового обміну, функцій нирок і сечовивідних шляхів, має м'який сечогінним, протизапальну, спазмолітичну і загальнозміцнюючу дію
Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ», 20 фільтр-пакетиків по 1,5 г, ТОВ «Ключі здоров'я», Харків, Україна	Аір коріння, солодка коріння, звіробій трава, спориш трава, хвощ трава, брусниця листя, кизил плоди, шипшина плоди, ромашка квітки, кукурудзяні рильця	Рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування. Сприяє нормалізації сольового обміну, функції нирок і сечовивідних шляхів, має протизапальну, сечогінну і спазмолітичну дію
Фіточай Пол-Пала, по 50 г у пачках, ФітоБіоТехнології, Київ, Україна	Трава ерви шерстистої (Herba Aervae lanatae) – 100 %	У складі комплексної терапії запальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів (хронічний пієлонефрит, цистит, уретрит), сечокислового діатезу (початкові стадії сечокам'яної хвороби), а також як сечогінний засіб при діабетичної нефропатії, артеріальної гіпертензії та набряках різного походження
Фіточай «Едель – 15» з трави череди трироздільної, трава по 50 г у пачках ТОВ «NATURE LIFE», Чернівці, Україна	Причепа трава (Bidentis herba) – 100 %	Захворювання шкіри алергічного характеру, діатези, піодермії, псоріаз, екземи, нейродерміти. Захворювання сечовивідних шляхів, порушення обміну речовин, алергії, застудні захворювання (у комплексному лікуванні)
Фіточай Причепа по 50 г у пачках, ФітоБіоТехнології, Київ, Україна	Причепа трава (Bidentis herba) – 100 %	Захворювання шкіри алергічного характеру, діатези, піодермії, псоріаз, екземи, нейродерміти. Захворювання сечовивідних шляхів, порушення обміну речовин, алергії, застудні захворювання (у комплексному лікуванні)
Цистоліберин, капс. №30, Grand Medical Poland, Польща, Представництво “Гранд Медикал Груп АГ”, Київ, Україна	D-маннози 250 мг; сухого екстракту плодів журавлини великоплідної (Vaccinium macrocarpon) 100 мг, стандартизованого (25 %) за вмістом 25 мг ПАЦ, сухого екстракту листя мучниці звичайної (Arctostaphylos uva-ursi) 250 мг, стандартизованого (20 %) за вмістом 50 мг арбутину	Як дієтична добавка до раціону харчування з метою: попередження рецидивів хронічних інфекцій сечовивідних шляхів, таких як цистит, уретрит або пієлонефрит; попередження загострення хронічних інфекцій у пацієнтів з сечокам'яною хворобою; зменшення симптомів запалення під час гострих та рецидивуючих інфекцій нижніх сечовивідних шляхів та ін.

Продовж. дод. Ж

1	2	3
Цистоліберин адванс, Суспензія 125 мл, Grand Medical Poland, Польща, Представництво “Гранд Медикал Груп АГ”, Київ, Україна	1 доза (10 мл) містить – активні речовини: 8,19 г гідролата отриманого з суміші трав ялівцю звичайного (<i>Juniperus communis</i>) 0,075 г, хвощ польовий (<i>Equisetum arvense</i>) 0,055 г, ясеня звичайного (<i>Fraxinus excelsior</i>) 0,37 г сухого екстракту листя мучниці звичайної (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>) 0,67 г сухого екстракту плодів журавлини великоплідної (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) 0,36 г D- Маннози 1 г	Як дієтична добавка до раціону харчування для усунення симптомів запалення при гострих і хронічних інфекціях сечових шляхів, таких як печіння при сечовипусканні, часте сечовипускання для профілактики рецидивів хронічних інфекцій сечовивідних шляхів, таких як цистит, уретрит або пієлонефрит, в тому числі у пацієнтів з сечокам'яною хворобою; для попередження появи інфекцій сечовивідних шляхів у результаті хірургічних втручань і трансуретральних діагностичних досліджень (катетеризації)
Цистоплюс, порошок в пакетиках по 5,6 г, №6 Pharmascience Inc., Канада	Натрію цитрат	Вживати даний препарат необхідно при таких захворюваннях: хронічне запалення сечовивідних шляхів, біль при сечовипусканні, печіння при сечовипусканні, хронічне запалення сечового міхура
Цисторенал, капс. №30, ТОВ Юніверс Фарм, Київ, Україна	Екстракт журавлини (<i>Oxycoccus quadripetalus</i>) – 200 мг, аскорбінова кислота – 90 мг, екстракт ведмежих вушок (мучниці) (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>) – 75 мг, екстракт польового хвоща (<i>Equisetum arvense</i>) – 50 мг,	Препарат показаний для лікування урологічних захворювань, а саме запальних процесів (уретрит, цистит), обмінних порушень (сечокам'яна хвороба). Використовується як дієтична добавка для поліпшення функціонування сечостатевої системи, в комплексній терапії урологічної патології
Цунамі, капс. №60, World Medicine Europe, Болгарія	Сухий концентрат соку плодів журавлини великоплідної (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) – 200 мг; сухий екстракт плодів журавлини великоплідної (<i>Vaccinium macrocarpon</i>), стандартизований за вмістом ПАЦ 40 % – 3 мг	Рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування, як додаткове джерело флавоноїдів (антоціанідинів, ПАЦ), макро- та мікроелементів (калій, магній, фосфор, залізо), органічних кислот (лимонної, хінної, бензойної, урсолової), які сприяють поліпшенню функціонального стану сечовидільної системи та протидіють прилипанню (адгезії) патогенних мікроорганізмів до слизових оболонок стінок сечового міхура та сечовивідних шляхів; з метою запобігання бактеріального циститу, бактеріального уретровезикального синдрому, бактеріального неспеци- фічного уретриту та ін.

Додаток 3

Лікарські рослини, що входять у склад ЛП для профілактики і лікування ІСС

Назва рослини	Сировина	ЛП, форма випуску	Частота зустрічання
1	2	3	4
Гарбуз (Cucurbita pepo L.)	Олія з насіння	Гентос [®] Форте капсули	1
Сумах ароматний (Rhus aromatica L.)	Кора екстракт	Гентос [®] Форте капсули	1
Золототисячник (Centaureum erythrea Rafn)	Трава	Канефрон [®] Н краплі, Канефрон [®] Н таблетки, Тринефрон-Здоров'я краплі, Тринефрон-Здоров'я капсули Нефродол таблетки	5
Любисток лікарський (Levisticum officinale Koch)	Корені	Канефрон [®] Н краплі, Канефрон [®] Н таблетки, Фітолізин [®] паста, Тринефрон-Здоров'я краплі, Тринефрон-Здоров'я капсули, Уронефрон [®] сироп, Уронефрон [®] гель, Уронефрон [®] краплі, Уронефрон [®] таблетки, Нефродол таблетки	10
Розмарин (Rosmarinus L.)	Листя	Канефрон [®] Н краплі, Канефрон [®] Н таблетки, Тринефрон-Здоров'я краплі, Тринефрон-Здоров'я капсули, Нефродол таблетки	5
Бузина чорна (Sambucus nigra L.)	Квіти	Нефрофіт збір, Урохолум краплі	2
Подорожник великий (Plantagini majoris L.)	Листя	Нефрофіт збір	1
Спориш звичайний (Polygonum aviculare L.)	Трава	Нефрофіт збір, Фітоліт розчин, Фітоліт капсули, Фітоліт Форте Н капсули, Уронефрон [®] краплі, Уронефрон [®] таблетки, Урохолум краплі	7
Хвощ польовий (Equisetum arvense L.)	Трава	Нефрофіт збір, Фітолізин [®] паста, Фітоліт розчин, Фітоліт капсули, Фітоліт Форте Н капсули, Уронефрон [®] сироп, Уронефрон [®] гель, Уронефрон [®] краплі, Уронефрон [®] таблетки, Урохолум краплі, Солідагорен краплі	11
	Насіння	Цистон [®] таблетки	1
Грицики звичайні (Bursa pastoris L.)	Трава	Нефрофіт збір	1
Кукурудза (Zea mays L.)	Стовпчики з приймочками	Нефрофіт збір, Урохолум краплі	2

Продовж. дод. 3

1	2	3	4
Кульбаба лікарська (<i>Taraxacum officinalis</i> L.)	Корені	Нефрофіт збір	1
Лопух звичайний (<i>Arctium lappa</i> L.)	Корені	Нефрофіт збір	1
Мучниця (<i>Arctostaphylos uva ursi</i> L.)	Листя	Нефрофіт збір, Фітонефрол збір, , Цистинол Акут таблетки	3
М'ята перцева (<i>Mentha piperita</i> L.)	Листя	Нефрофіт збір, Урохолум краплі, Фітонефрол збір	3
	Ефірна олія	Уролесан [®] капсули, Уролесан [®] сироп, Уролесан [®] краплі	3
Ромашка лікарська (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Квіти	Нефрофіт збір	1
Череда трироздільна (<i>Bidens tripartita</i> L.)	Трава	Нефрофіт збір, Фітоцистол збір	2
Береза (<i>Betula</i> L.)	Бруньки	Урохолум краплі	1
	Листя	Фітолізін [®] паста, Уронефрон [®] сироп, Уронефрон [®] гель, Уронефрон [®] краплі, Уронефрон [®] таблетки	5
Морква дика (<i>Daucus carota</i> L.)	Плоди	Уролесан [®] капсули, Уролесан [®] сироп, Уролесан [®] краплі, Урохолум краплі	4
Хміль звичайний (<i>Strobulus lupulus</i> L.)	Шишки	Уролесан [®] капсули, Уролесан [®] сироп, Уролесан [®] краплі, Урохолум краплі	4
Материнка звичайна (<i>Origanum vulgare</i> L.)	Трава	Уролесан [®] капсули, Уролесан [®] сироп, Уролесан [®] краплі	3
Ялиця (<i>Abies sibirica</i> Ledeb.)	Ефірна олія	Уролесан [®] капсули, Уролесан [®] сироп, Уролесан [®] краплі	3
Цибуля ріпчаста (<i>Allium sera</i> L.)	Лущиння	Фітолізін [®] паста, Уронефрон [®] сироп, Уронефрон [®] гель, Уронефрон [®] краплі, Уронефрон [®] таблетки	5
Пирій повзучий (<i>Agropyron repens</i> L.)	Кореневища	Фітолізін [®] паста, Уронефрон [®] сироп, Уронефрон [®] гель, Уронефрон [®] краплі, Уронефрон [®] таблетки	5
Петрушка кучерява (<i>Petroselinum crispum</i> Mill.)	Коріння	Фітолізін [®] паста, Уронефрон [®] сироп, Уронефрон [®] гель, Уронефрон [®] краплі, Уронефрон [®] таблетки	5
Гульба сінна (<i>Trigonella foenum graecum</i> L.)	Насіння	Уронефрон [®] таблетки	1
Золотушник звичайний (<i>Solidago virgaurea</i> L.)	Трава	Фітолізін [®] паста, Уронефрон [®] сироп, Уронефрон [®] гель, Уронефрон [®] краплі, Уронефрон [®] таблетки, Солідагорен краплі, Цисто-Аурин [®] таблетки	7
Спориш звичайний (<i>Polygonum aviculare</i> L.)	Трава	Фітоліт розчин, Фітоліт капсули, Фітоліт Форте Н капсули, Уронефрон [®] краплі	4

Продовж. дод. 3

1	2	3	4
Пажитник (<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.)	Насіння	Фітолізин® паста, Уронефрон® сироп, Уронефрон® гель, Уронефрон® краплі	4
Гірчак пташиний (<i>Polygonum aviculare</i> L.)	Трава	Фітолізин® паста, Уронефрон® сироп, Уронефрон® гель, Гірчака Пташиного Трава «Віола»	4
Амі зубна (<i>Ammi visnaga</i> L.)	Плоди	Фітоліт розчин	1
Звіробій продірявлений (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Трава	Фітоліт розчин, Фітоліт капсули, Фітоліт Форте Н капсули, Урохолум краплі, Фітоцистол збір	5
Дідимокарпус стебловий (<i>Didymocarpus pedicellata</i> L.)	Листя	Цистон® таблетки	1
Ломикамінь язичковий (<i>Saxifraga ligulata</i> L.)	Корені	Цистон® таблетки	1
Марена серцелиста (<i>Rubia cordifolia</i> L.)	Корені	Цистон® таблетки	1
Смикавець плівчастий (<i>Cyperus scariosus</i> L.)	Кореневища	Цистон® таблетки	1
Соломоцвіт шорсткуватий (<i>Achyranthes aspera</i> L.)	Насіння	Цистон® таблетки	1
Оносма приквіткова (<i>Onosma bracteatum</i> L.)	Надземна частина	Цистон® таблетки	1
Вернонія попеляста (<i>Vernonia cinerea</i> L.)	Трава	Цистон® таблетки	1
Васильки справжні (<i>Ocimum basilicum</i> L.)	Трава	Цистон® таблетки	1
Якірці сланкі (<i>Tribulus terrestris</i> L.)	Плоди	Цистон® таблетки	1
Мімоза сором'язлива (<i>Mimosa pudica</i> L.)	Насіння	Цистон® таблетки	1
Доліхос двоквітковий (<i>Dolichos biflorus</i> L.)	Насіння	Цистон® таблетки	1
Доліхос двоквітковий (<i>Dolichos biflorus</i> L.)	Насіння	Цистон® таблетки	1
Дерево тикове (<i>Tectona grandis</i> seed L.)	Насіння	Цистон® таблетки	1
Ортосифон тичинковий (<i>Orthosiphonis staminei</i> Benth.)	Листя	Урохолум краплі	1
Гібіскус (<i>Hibisci</i> L.)	Квіти	Афлазин® капсули	1
Брусниця (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	Листя	Фітоцистол збір	1
Шипшина собача (<i>Rosa canina</i> L.)	Плоди	Фітоцистол збір	1

Продовж. дод. 3

1	2	3	4
Перстач гусячий (<i>Potentilla anserina</i> L.),	Трава	Солідагорен краплі	1
Нагідки лікарські (<i>Calendula officinalis</i> L.)	Квіти	Фітонефрол збір	1
Кріп пахучий (<i>Anethum graveolens</i> L.)	Плоди	Фітонефрол збір	1
Елеутерокок колючий (<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. & Maxim.)	Кореневища з коренями	Фітонефрол збір	1

Додаток И

Лікарські рослини, що входять у склад ДД для профілактики ІСС

Назва рослини	Сировина	Препарати	Частота зустрічання
1	2	3	4
Журавлина болотна (<i>Vaccinium oxycoccos</i> , <i>Oxycoccus palustris</i> Pers.)	Плоди	Діурол капс., Екстракт журавлини таб., Екстракт журавлини капс., Екстракт журавлини таб. США, Фітолізин Актив капс., паста Журавлини, Журавлина-комплекс проти сечових розладів у жінок NutriExpert, Кренфорс капс., Лекран капс., Лекран 500 капс., Уринон-Д капс., Уроксин табл., Уроконтрол табл., УроПак-36 капс., Уропрев капс., Урофит плюс капс., Нефрокеа табл., Сальвірен капс., Вале віта нефро-віт сироп, Нефродез екстракт концентрат рідина, Нутранекст уринакейр табл., Уриміксол капс., Уринал капс., Уропровіт капс., Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститтонік», Фіточай Ключі Здоров'я №65 «Нефротонік (нирковий)», Цистоліберин капс., Цистоліберин адванс сусп., Цисторенал капс., Цунамі, капс.	30
Гібіскус (<i>Hibiscus</i> L.)	Квіти	Діурол капс., Уроксин табл.	2
Спориш пташиний (<i>Polygonum aviculare</i> L.)	Трава	Фіточай Фітовіол, Канефоліт ультра капс., Міксоліт нирковий табл., Нефроліт капс., Нефропатин кр., Фітолізин Нефрокапсули капс., Фітоліт капс., Фітоліт форте Н капс., Циститоліт кр., Циститоліт фітокомпозиція кр., Нефрокапс капс., Санклін капс., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Для нирок, Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10, Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститтонік», Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №65 «Нефротонік (нирковий)», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ»	19
Ромашка лікарська (<i>Chamomilla recutita</i> L.)	Квіти	Фіточай Фітовіол, Фіточай «Урофит», Уриклар капс., Уроренал капс., Уроренал кр., Уроренал сироп, Флавія капс., Санклін капс., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Для нирок, Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10, Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ»	13
Звіробій продірявлений (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Трава	Фіточай Фітовіол, Ниркофіт фітокомпозиція кр., Нефроліт капс., Фітоліт капс., Фітоліт форте Н капс., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Для нирок, Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10, Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститтонік», Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ»	10

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Деревій звичайний (<i>Achillea millefolium</i> L.)	Трава	Фіточай Фітовіол, Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	2
Брусниця звичайна (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	Листя	Фіточай Фітовіол, листя брусниці пачки, Нефропатин кр., Уриклар капс., Уроксин табл., Циститофіт кр., Циститофіт фітокомпозиція кр., Санклін капс., Фіточай Для нирок, Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ»	11
Ортосифон тичинковий (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.)	Листя	Фіточай Фітовіол, Активіум рендесмол-окса табл., Нефроліт капс., Ортосифону екстракт табл., Ортостили нирковий чай, Проліт табл., Проліт супер капс., Урисан капс., Фітолітон капс., Санклін капс., Нирковий чай «Ліктрави»	11
Кукурудза звичайна (<i>Zea mays</i> L.)	Стовпчи- ки з приймоч- ками	Фіточай Фітовіол, Ниркофіт фітокомпозиція кр., Ортостили нирковий чай, Урофіт табл., Фітокапс Урокомплекс капс., Циститофіт кр., Циститофіт фітокомпозиція кр., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ»	10
Кизил звичайний (<i>Córnus mas</i> L.)	Плоди	Фіточай Фітовіол, Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститтонік», Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №65 «Нефротонік (нирковий)», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ»	5
Хвощ польовий (<i>Equisetum arvense</i> L.)	Трава	Фіточай Фітовіол, Фіточай «Урофіт», Журавлина-комплекс проти сечових розладів у жінок NutriExpert, капс., Міксофіт нирковий табл., Ниркофіт фітокомпозиція кр., Нефроліт капс., Нефролесан кр., Нефропатин кр., Урисан капс., Урофіт табл., Урофіт плюс капс., Фітолізин Нефрокапсули капс., Фітоліт капс., Фітоліт форте Н капс., Фітокапс Урокомплекс капс., Мареліт захист нирок капс., Санклін капс., Уропрівіт капс., Уростон табл., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Для нирок, Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №65 «Нефротонік (нирковий)», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ», Цистоліберин адванс сусп., Цисторенал капс.	26

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Шипшина травнева (<i>Rosa majalis</i> Herm., <i>Rosa</i> <i>cinnamomea</i> sensu L.)	Плоди	Фіточай Фітовіол, Анеза капс., Міксофіт нирковий табл., Ниркофіт фітокомпозиція кр., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Для нирок, Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститтонік», Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №65 «Нефротонік (нирковий)», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ»	10
Десмодіум стіраксолістний (<i>Desmodium</i> <i>canadense</i> L.)	Трава	Активіум рендесмол-окса табл., Фітолітон капс.	2
Лопух справжній (<i>Arctium lappa</i> L.)	Корені з корене- вищами	Анеза капс., Урофіт табл., Фіточай Для нирок	3
Мучниця звичайної (<i>Arctostaphylos uva-</i> <i>ursi</i> L.)	Трава	Анеза капс., Ниркофіт фітокомпозиція кр., Нефролесан кр., Нефропатин кр., Урогол капс., Уроклін капс., Уроконтрол табл., Урофіт табл., Урофіт плюс капс., Санклін капс., Уриміксол капс., Уропровіт капс., Фіточай Для нирок, Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10, Цистоліберин капс., Цистоліберин адванс сусп., Цисторенал капс.	17
Петрушка городня (<i>Petroselinum</i> <i>crispum</i> Mill.)	Коріння	Анеза капс., Уриклар капс., Урофіт табл., Фітолізин Нефрокапсули капс.	4
	Листя	Анеза капс., Нефрокеа табл., Нефрокапс капс., Фіточай Для нирок	4
Пирій повзучий (<i>Elytrigia repens</i> L.)	Корені з корене- вищами	Анеза капс., Фітолізин Нефрокапсули капс.	2
Томат звичайний (<i>Solanum</i> <i>lycopersicum</i> L.)	Плоди	Анеза капс.	1
Кориця (<i>Cinnamomum</i> <i>verum</i> J. Presl.)	Кора	Бангшил табл., Фітогра Ф капс.	2
Баліоспермум гірський (<i>Baliospermum</i> <i>montana</i> Muell.)	Корінь	Бангшил табл.	1
Кардамон справжній (<i>Elettaria</i> <i>cardamomum</i> L.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Бамбук (<i>Bambusa</i> <i>vulgaris</i> Schrad.)	Листя	Бангшил табл.	1
Біле сандалове дерево (<i>Santalum</i> <i>album</i> L.)	Кора	Бангшил табл.	1
Перець довгий (<i>Piper longum</i> L.)	Плоди	Бангшил табл.	1

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Перець чорний (<i>Piper nigrum</i> L.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Імбир лікарський (<i>Zingiber officinale</i> Roscoe)	Корене- вище	Бангшил табл., Урисан капс.	2
Імбир ароматний (<i>Zingiber aromatica</i> Noronha)	Кореневи- ще	Урисан капс.	1
Тіноспора серцелиста (<i>Tinospora</i> <i>cordifolia</i> L.)	Трава	Бангшил табл.	1
Ембелія кисла (<i>Embelia ribes</i> Burm. f.)	Трава	Бангшил табл.	1
Сциндапус лікарський (<i>Scindapsus</i> L.)	Трава	Бангшил табл.	1
Перець чаба (<i>Piper</i> <i>chaba</i> L.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Індійський агрус (<i>Emblica</i> <i>officinalis</i> L.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Терміналія чебула (<i>Terminalia</i> <i>Chebula</i> Retz.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Терміналія белеріка (<i>Terminalia</i> <i>belerica</i> Retz.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Свинчатка цейлонська (<i>Plumbago</i> <i>Zeylanica</i> L.)	Квіти	Бангшил табл.	1
Куркума довга (<i>Curcuma longa</i> L.)	Корене- вища	Бангшил табл., Урисан капс.	2
Куркума біла (<i>Curcuma</i> <i>Zedoaria</i> Christm.)	Корене- вища	Бангшил табл.	1
Барбарис остистий (<i>Berberis asiatica</i> Roxb.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Кедр гімалайський (<i>Cedrus</i> <i>deodara</i> Roxb.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Аір звичайний (<i>Acorus calamus</i> L.)	Корінь	Бангшил табл., Міксофіт нирковий табл., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Для нирок, Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ»	5

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Сить кругла (<i>Cyperus rotundus</i> L.)	Трава	Бангшил табл.	1
Сарсапарілла (<i>Sarsaparilla</i> L.)	Корінь	Бангшил табл.	1
Огірок звичайний (<i>Cucumis sativus</i> L.)	Плоди	Бангшил табл.	1
Кратева (<i>Crateva purvala</i> Buch.-Ham.)	Кора	Бангшил табл., Нефровід капс. та сироп	3
Бомбакс малабарський (<i>Bombax ceiba</i> L.)	Квіти	Бангшил табл.	1
Перець помаранчевий (<i>Capricum annuum</i>)	Плоди	Бангшил табл.	1
Перець Кубеба (<i>Piper cubeba</i> L.)	Плоди	Бангшил табл., Проліт табл.	2
Солодка гола (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	Корінь	Бангшил табл., Ортостили нирковий чай, Проліт супер капс., Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №65 «Нефротонік (нирковий)», Фіточай Ключі Здоров'я №12 «Фіто НИРКОВИЙ», Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститтонік»	7
Якірці сланкі (<i>Tribulus terrestris</i> L.)	Трава	Бангшил табл., Стоунхілс табл., Урогол капс., Нефровід капс. та сироп, Нефрогрін табл., Нокамен табл., Уростон табл., Фітогра Ф капс.	9
Екліпта біла (<i>Eclipta alba</i> L.)	Трава	Бангшил табл.	1
Моринга олійна (<i>Moringa oleifera</i> Lam.)	Квіти	Бангшил табл.	1
Гортензія (<i>Hydrangea</i> L.)	Квіти	Екстракт гортензії табл.	1
Любисток лікарський (<i>Levisticum officinale</i> W. D. J. Koch)	Корінь	Фіточай «Урофіт», Канефофіт ультра капс., Нефроліт капс., Уроцист капс., Фітолізин Нефрокапсули капс.	5
Береза бородавчаста (<i>Betula verrucosa</i> L.)	Листя	Фіточай «Урофіт», Міксофіт нирковий табл., Уриклар капс., Фітолізин Нефрокапсули капс., Фітокапс Урокомплекс капс., Нефрокапс капс., Фіточай Для нирок	7
	Бруньки	Ниркофіт фітокомпозиція кр., Циститофіт кр., Циститофіт фітокомпозиція кр., Фіточай Березові бруньки	4
Квасоля звичайна (<i>Faseolus vulgaris</i> L.)	Стулки плодів	Фіточай «Урофіт», Уриклар капс., Фітокапс Урокомплекс капс.	3

Продовж. дод. И

1	2	3	4
М'ята перцева (<i>Mentha piperita</i> L.)	Листя	Фіточай «Урофіт», Уроклін капс.	2
	Ефірна оля	Уроренал капс., Уроренал кр., Уроренал сироп, Флавія капс.	4
Розмарин лікарський (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	Трава	Канефоліт ультра капс., Нефроліт капс., Нокамен табл., Уростин капс., Уроцист капс.	5
Золототисячник малий (<i>Centaureum erythraea</i> Rafn)	Трава	Канефоліт ультра капс., Міксоліт нирковий табл., Нефроліт капс., Уростин капс., Уроцист капс.	5
Цикорій (<i>Cichorium</i> L.)	Корінь	Екстракт журавлини таб. Екстракт марени красильної таб., Ортосифону екстракт табл., Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	4
Кропива дводомна (<i>Urtica dioica</i> L.)	Корінь	Журавлина-комплекс проти сечових розладів у жінок NutriExpert капс., Нефродез екстракт концентрат рідина, Уроклін капс., Санклін капс.	4
Хрін звичайний (<i>Armoracia rusticana</i> G. Gaertn.)	Корінь	Журавлина-комплекс проти сечових розладів у жінок NutriExpert, капс.	1
Марена красильна (<i>Rubia tinctorum</i> L.)	Корене- вища і корені	Екстракт марени красильної таб. Фіточай Organic Herbs Марена, краплі Organic Herbs Марена, краплі Марена красильна, Нокамен табл., Урофіт табл., Мареліт захист нирок капс., Уростон табл.	8
Леспедеза головчаста (<i>Lespedeza capitata</i> Michx.)	Листя	Леспефоліт капс., Нефролес розчин, Нефродез екстракт концентрат рідина	3
Ялівець звичайний (<i>Juniperus communis</i> L.)	Плоди	Міксоліт нирковий табл., Уроконтрол табл., Уроренал капс., Уроренал кр., Уроренал сироп, Урофіт табл., Флавія капс., Циститоліт кр., Циститоліт фітокомпозиція кр., Нефрокапс капс., Цистоліберин адванс сусп.	11
Бузина чорна (<i>Sambucus nigra</i> L.)	Квіти	Ниркофіт фітокомпозиція кр., Фітокапс Урокомплекс капс., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Для нирок, Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститонік»	5
Фіалка триколірна (<i>Viola tricolor</i> L.)	Трава	Ниркофіт фітокомпозиція кр., Циститоліт кр., Циститоліт фітокомпозиція кр., Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	4
Аніс зірчастий (<i>Illicium verum</i> Hook. f.)	Плоди	Нефролес розчин	1
Хміль звичайний (<i>Humulus lupulus</i> L.)	Шишки	Нефроліт капс., Нефролесан кр., Уроренал капс., Уроренал кр., Уроренал сироп, Фіточай Для нирок	6
Амі зубна (<i>Ammi visnaga</i> L.)	Насіння	Нефроліт капс., Флавія капс., Мареліт захист нирок капс., Мареліт захист нирок капс.	4
Морква дика (<i>Daucus carota</i> L.)	Плоди	Нефролесан кр., Уроренал капс., Уроренал кр., Уроренал сироп, Фітокапс Урокомплекс капс.	5

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Материнка звичайна (<i>Origanum vulgare</i> L.)	Трава	Нефролесан кр., Уроренал капс., Уроренал кр., Уроренал сироп	4
Ялиця (<i>Abies</i> Mill.)	Олія	Нефролесан кр.	1
Рицина звичайна (<i>Ricinus communis</i> L.)	Олія	Нефролесан кр., Уроренал кр., Уроренал сироп, Флавія капс.	4
Чай зелений (<i>Camellia sinensis</i> L.)	Листя	Нефропатин кр., Фіточай Для нирок	2
Волошка синя (<i>Centaurea cyanus</i> L.)	Квіти	Нефропатин кр., Циститофіт кр., Циститофіт фітокомпозиція кр.	3
Цмин пісковий (<i>Elichrysium arenarium</i> L.)	Квіти	Нефропатин кр., Урофіт табл., Циститофіт кр., Циститофіт фітокомпозиція кр., Фіточай Для нирок	5
Суниця лісова (<i>Fragaria vesca</i> L.)	Листя	Нефропатин кр., Фіточай Для нирок, Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	3
Фіалка триколірна (<i>Viola tricolor</i> L.)	Трава	Нефропатин кр.	1
Кратева (<i>Crataeva nurvala</i> Buch.-Ham.)	Кора	Нокамен табл., Сісталка табл.	2
Ломикамінь язичковий (<i>Saxifraga ligulata</i> L.)	Кореневище	Нокамен табл., Сісталка табл., Уростон табл.	3
Бутея односімейна (<i>Butea frondosa</i> Lam.)	Квіти	Нокамен табл., Стоунхілс табл.	2
Доліхос двоколірний (<i>Dolichos biflorus</i> L.)	Насіння	Нокамен табл., Сісталка табл., Уростон табл.	3
Берхавія розлога (<i>Boerhavia diffusa</i> L.)	Корінь	Нокамен табл., Сісталка табл., Стоунхілс табл., Нефровід капс. та сироп	5
Артишок (<i>Cynara</i> L.)	Трава	Ортостили нирковий чай	1
Осот городній (<i>Sonchus oleraceus</i> L.)	Листя	Проліт табл.	1
Шовковочашечник кучерявий (<i>Sericocalycis</i> L.)	Листя	Проліт табл., Проліт супер капс.	2
Філлантаус ніпурі (<i>Phyllanthi</i> L.)	Трава	Проліт табл.	1
Імперата циліндрична (<i>Imperatae</i> L.)	Кореневища	Проліт табл., Проліт супер капс.	1

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Папайя (динне дерево) (<i>Caricae L.</i>)	Листя	Проліт табл.	1
Женьшень справжній (<i>Panax ginseng C. A. Mey.</i>)	Корінь	Проліт супер капс, Фітогра Ф капс.	2
Очерет цукровий (<i>Saccharum spontum Cav.</i>)	Корінь	Сісталка табл.	1
Світ парпаті (<i>Swet Parpati L.</i>)	Квіти	Сісталка табл., Стоунхілс табл.	2
Бадан язичковий (<i>Bergenia ligulata L.</i>)	Корінь	Стоунхілс табл., Нефровід капс. та сироп, Нефрогрін табл.	4
Каперс трілистковий (<i>Crataeva nurvala L.</i>)	Трава	Стоунхілс табл.	1
Дрібнопелюстник (<i>Vernonia cinerea L.</i>)	Трава	Стоунхілс табл.	1
Соломоцвіт шорсткий (<i>Achyranthes aspera L.</i>)	Насіння	Стоунхілс табл., Уростон табл.	2
Мімоза сором'язлива (<i>Mimosa pudica L.</i>)	Квіти	Стоунхілс табл., Уростон табл.	2
Ячмінь (<i>Hordeum vulgare L.</i>)	Насіння	Стоунхілс табл.	1
Альпіна лікарська (<i>Alpinia officinarum L.</i>)	Корене-вища	Урисан капс.	1
Фенхель звичайний (<i>Foeniculum vulgare Mill.</i>)	Насіння	Урогол капс., Фіточай Для нирок	2
Лавр благородний (<i>Laurus nobilis L.</i>)	Плоди	Урогол капс.	1
Кумин (Зіра) (<i>Cuminum cumīnum L.</i>)	Насіння	Урогол капс.	11
Диня звичайна (<i>Cucumis melo L.</i>)	Плоди	Урогол капс.	1
Черета трироздільна (<i>Bidens tripartita L.</i>)	Трава	Уроклін капс., Причепи трава «Лубнифарм», Фіточай «Едель – 15», Фіточай Причепи «ФітоБіоТехнології»	4
Золотушник (золотарник) звичайний (<i>Solidago virgaurea L.</i>)	Трава	Уроклін капс., Урофіт табл., Фітолізин Нефрокапсули капс., Фітокапс Урокомплекс капс., Мареліт захист нирок капс., Фіточай Для нирок	6
Ехінацея пурпурова (<i>Echinacea purpurea Moench.</i>)	Листя	Уроконтрол табл., Урофіт табл.	2

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Буча (Barosma crenulata L.)	Листя	Уроконтрол табл.	1
Евкаліпт прутковидний (Eucalyptus viminalis L.)	Ефірна олія	Уроренал капс., Уроренал сироп	2
Зорі лікарська (Levisticum officinalis L'Hér.)	Корінь	Уростин капс.	1
Миколайчики польові (Eryngium campestre L.)	Трава	Урофіт табл	1
Свинорій пальчастий (Cynodon dactylon L.)	Трава	Урофіт табл.	1
Вишня (Cerasus L.)	Листя	Урофіт табл.	1
	Плодоніжки	Санклін капс.	1
Ліщина звичайна (Corylus avellana L.)	Кора	Урофіт табл.	1
Парило звичайне (Agrimonia eupatoria L.)	Трава	Урофіт табл.	1
Галега лікарська (Galega officinalis L.)	Трава	Урофіт табл.	1
Стальник польовий (Ononis arvensis L.)	Трава	Урофіт табл.	1
Грижник гладкий (Herniaria Glabra L.)	Трава	Урофіт табл.	1
Виноград культурний (Vitis vinífera L.)	Насіння	Урофіт плюс капс.	1
Лімнoфіла (Limnophila aromatica Lam.)	Трава	Фітолітон капс.	1
Сосна (Pinus L.)	Ефірна олія	Флавія капс., Фіточай Для нирок	2
Пустирник звичайний (Leonurus L.)	Трава	Флавія капс., Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	2
Переступень білий (Bryonia alba L.)	Корінь	Циститофіт кр., Циститофіт фітокомпозиція кр.	2
Селера пахуча (Apium graveolens L.)	Насіння	Нефрокеа табл.	1
Жеруха лікарська (Nastúrtium officinále R. Br.)	Трава	Нефрокеа табл.	1
Шавлія лікарська (Salvia officinalis L.)	Листя	Сальвірен капс., Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	2

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Матка борова (<i>Orthilia secunda</i> L.)	Трава	Матки борової фіточай	1
Розга золота (<i>Solidago virgaurea</i> L.)	Трава	Золота розга трава	1
Гадючник в'язолистий (<i>Filipendula ulmaria</i> L.)	Трава	Мареліт захист нирок капс.	1
Амріта (<i>Tinospora cordifolia</i> L.)	Трава	Нефровід капс. та сироп	2
Амла (<i>Emblica officinalis</i> L.)	Трава	Нефровід капс. та сироп	1
Харітакі (<i>Terminalia chebula</i> Retz.)	Трава	Нефровід капс. та сироп	1
Пунарнава (<i>Boerhavia diffusa</i> L.)	Трава	Нефрогрін табл.	1
Варун (<i>Crataeva nurvala</i> Buch.-Ham.)	Кора	Нефрогрін табл.	1
Нагідки лікарські (<i>Calendula officinalis</i> L.)	Квіти	Нефродез екстракт концентрат рідина	1
Ерва шерстиста (<i>Aerva lanata</i> L.)	Трава	Пол-пала чай «Jafferjee Brothers», Пол-пала чай «Ліктрави», Уриміксол капс., Фіточай Для нирок, Фіточай Пол-Пала «ФітоБіоТехнології»	5
Талабан польовий (<i>Thlaspi arvense</i> L.)	Трава та плоди	Санклін капс.	1
Грицики звичайні (<i>Capsella bursa- pastoris</i> L.)	Трава	Санклін капс.	1
Льон довгунець (<i>Linum usitatissimum</i> L.)	Насіння	Санклін капс., Фіточай Для нирок	2
Кульбаба лікарська (<i>Taraxacum officinale</i> Wigg.)	Коріння	Санклін капс., Фіточай Нефролесан №5, Фіточай Для нирок	3
Подорожник ланцетолистий (<i>Plantago lanceolata</i> L.)	Трава	Санклін капс.	1
Оносма приквіткова (<i>Onosma bracteatum</i> L.)	Трава	Уростон табл.	1
Вернонія попільняна (<i>Vernonia cineria</i> L.)	Трава	Уростон табл.	1

Продовж. дод. И

1	2	3	4
Ситі (Cyperus scariosus L., Nagarmusta)	Кореневища	Уростон табл.	1
Ферула вонюча (Férula assa-fóetida L.)	Корінь	Уростон табл.	1
Базилік духмянний (Ocimum basilicum L.)	Трава	Уростон табл.	1
Павонія ароматна (Pavonia odorata L.)	Насіння	Уростон табл.	1
Тікове дерево (Tectona grandis seed L.)	Насіння	Уростон табл.	1
Кріп запашний (Anethum graveolens L.)	Насіння	Фіточай Для нирок	1
Меліса лікарська (лат. Melissa officinalis L.)	Трава	Фіточай Для нирок	1
Чорниця звичайна (Vaccinium myrtillus L.)	Плоди	Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	1
Верес звичайний (Calluna vulgaris (L.) Hill.)	Трава	Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	1
Підбіл звичайний, мати-й-мачуха (Tussilago farfara L.)	Трава	Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	1
Глід криваво-червоний (Crataegus sanguinea Pall.)	Плоди	Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	1
Валер'яна лікарська (Valeriana officinalis L.)	Корені з кореневищами	Чай трав'яний ДОКТОРА СЕЛЕЗНЕВА №10	1
Суданська троянда (Hibiscus sabdariffa L.)	Квіти	Фіточай Ключі Здоров'я №73 «Циститтонік», Фіточай Ключі Здоров'я «Нефрин норма», Фіточай Ключі Здоров'я №65 «Нефротонік (нирковий)»	3
Ясень звичайний (Fráxinus excélsior L.)	Листя	Цистоліберин адванс сусп.	1