

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Яцюк Катерини Михайлівни** «Розробка фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи», представлену до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми

Антибіотикорезистентність є однією з важливих проблем, над вирішенням якої працюють фахівці медичної і фармацевтичної галузі. Урологія є однією з ланок медицини, де широко застосовуються антибіотики, зокрема для лікування і профілактики пацієнтів з інфекціями сечовивідної системи (ІСС). Проте, терапія, а головне профілактика хворих із ІСС цими лікарськими засобами (ЛЗ) часто зумовлює розвиток до них резистентності патогенної мікрофлори, виникнення побічних реакцій чи алергії. Альтернативою антибіотикам і ЛЗ на синтетичній основі, таким як уроантисептики, є фітопрепарати, серед яких інтерес представляють ЛЗ із журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos* L.) плодів.

У своєму складі ця лікарська рослинна сировина (ЛРС) містить органічні кислоти, вітаміни (А, В₁, В₂, В₆, С, фолієву кислоту та ін.), мікроелементи (алюміній, залізо, калій, марганець, натрій, срібло, цинк та ін.), цукри, таніни, пектини тощо. Окремо слід виділити наявність у складі ЛРС проантоціанідинів (ПАЦ). На сьогоднішній день американськими вченими доведена властивість біологічно активних речовин (БАР) журавлини болотної плодів активно пригнічувати адгезивні властивості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів на епітеліальних клітинах сечовивідних шляхів. У досліджах *in vitro* доведено, що ЛРС журавлини за рахунок ПАЦ здатна інгібувати адгезію багатьох мікроорганізмів (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. typhimurium*, *Enterococcus faecalis*) на різноманітних поверхнях, у тому числі і синтетичних.

Європейська асоціація урологів для профілактики ІСС рекомендує вживати сік журавлини болотної плодів із вмістом ПАЦ у дозі 36 – 72 мг на день протягом 2–3 місяців. Проте під час уживання свіжого соку виникає низка проблем (через кислий смак і неприємні відчуття в кишково-шлунковому тракті хворі можуть припинити застосування засобу, доступність ЛРС коливається залежно від пори року, кількісний вміст БАР залежить від фази вегетації та заготівлі ЛРС). Ураховуючи вище викладене, перспективним є комплексна переробка ЛРС для отримання доступних і зручних у застосуванні фітосубстанцій і лікарської форми, а саме згущеного соку, жмиху і гранул із журавлини болотної плодів. Отже, дисертаційна робота Яцюк К. М. є актуальною для фармацевтичної і медичної галузі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи № 0113U004136 «Дослідження організаційно-маркетингових, фармакоєкономічних, технологічних, фармакологічних та якісних аспектів лікарських засобів природного та синтетичного походження» кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) 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.).

Обсяг і структура дисертації. Обсяг основного тексту дисертації становить 126 сторінок. Робота складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), чотирьох розділів експериментальної частини (розділи 2 – 5), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Роботу ілюстровано 39 таблицями, 41 рисунком, 8 формулами. Список використаних джерел містить 182 найменування літератури, з них – 113 кирилицею і 69 – латиною.

Аналіз основного змісту роботи.

У **вступі** наведено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, завдання і методи досліджень, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача і результати апробації дисертації.

У **першому розділі** дисертантом проведений аналіз й узагальнено дані літературних джерел у розрізі сучасних уявлень, що стосуються етіології, патогенезу, профілактики і лікування циститу. Описано наявні дані про журавлину болотну як перспективну рослину для створення препаратів, що використовуватимуться при ІСС. Проаналізовано інформацію про види ПАЦ і можливості їх використання для лікування різноманітних захворювань, у тому числі ІСС. Розглянуто можливість використання різних методів висушування з метою комплексної переробки журавлини болотної плодів.

У **другому розділі** авторкою запропоновано методологію розробки лікарського препарату (ЛП) для лікування і профілактики ІСС. Наведено характеристики активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин (ДР), які були використані у дисертаційній роботі. Визначено методики експериментальних досліджень, а саме: органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, фармакологічних і статистичних.

У **третьому розділі** проведено аналіз асортименту ЛП і дієтичних добавок (ДД), що використовувались при ІСС та зареєстровані в Україні. Встановлено, що на вітчизняному ринку реалізують 38 рослинних ЛП для профілактики і лікування ІСС, що належать до 3 груп згідно з АТС класифікацією. З них вітчизняні препарати складала 64 %, решту 36 % представлено виробниками з Німеччини, Австрії, Швейцарії, Індії і Польщі. За формою випуску переважали краплі (31,5 %), по 21,2 % становили капсули й таблетки, 13 % становили збори, решту ЛП були представлені іншими лікарськими формами, а саме: сиропом, травою, пастою і гелем. Кількість ДД на фармацевтичному ринку України, що призначались для профілактики ІСС, становила 99 засобів. До них належали ДД для підтримання функцій і зниження ризику загострень запальних захворювань сечостатевої системи і ДД, що покращують функцію сечовивідної системи і з сечогінним ефектом. ДД вітчизняного виробництва складала 58 %, іноземного походження – 42 % препаратів.

Вивчення структури фармацевтичного ринку показало, що журавлини болотної плоди використовуються лише у складі ДД для профілактики ІСС, проте повністю відсутні у ЛП. З огляду на вище зазначене, перспективним є розробка

фітосубстанцій і ЛП із журавлини болотної плодів для лікування і профілактики ІСС.

У **четвертому розділі** автором обґрунтовано оптимальний метод отримання свіжого соку з журавлини болотної плодів і визначено його критерії якості: зовнішній вигляд, рН, ідентифікація методами ТШХ, кольоровими реакціями та кількісне визначення методами титрометрії і УФ спектрофотометрії (органічні кислоти – не менше 0,78 %, поліфеноли – не менше 1,8 %, таніни – не менше 0,38 %, ПАЦ – не менше 0,33 %).

Встановлено оптимальні параметри отримання згущеного соку журавлини болотної плодів, а саме ступінь (30 % від початкової маси свіжого соку) і метод згущування (інфрачервоне висушування при 40 ± 3 °С). Визначено основні показники якості отриманої фітосубстанції, а саме: опис, рН від 2,4 до 2,5 та кількісний вміст органічних кислот – не менше 2,4 %, поліфенолів – не менше 5,4 %, танінів – не менше 1,06 %, ПАЦ – не менше 0,95 %. Розроблено технологічну схему отримання згущеного соку журавлини болотної плодів (ЗСЖБП).

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 експериментальні зразків рецептур, які вміщували однакову кількість ЗСЖБП і наповнювачів з групи цукрів. 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) – натрію альгінат і гуарову камедь. На підставі визначення органолептичних і фармакотехнологічних показників (вільний насипний об'єм, вільна насипна густина, текучість, стираність, розпадання та ін.) встановлено, що найкращими властивостями володіли зразки гранул із сумішшю лактози і гуарової камеді. За результатами проведених досліджень 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». Згідно з вимогами ДФУ 2.0 визначено основні органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні показники якості гранул «Журавлин», а саме: опис, ідентифікація БАР, стираність, розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення БАР.

З метою безвідходної переробки ЛРС журавлини болотної автором визначено оптимальний метод висушування жмиху, що залишився після відтискання соку. Для цього в отриманих зразках жмиху, висушених різними методами (у сушильній шафі, мікрохвильове, ліофільне й інфрачервоне висушування), визначали вміст поліфенолів, органічних кислот і ПАЦ, а також проводили дослідження протимікробної активності спиртових витягів зразків 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 у сушарці «Індиго». Дослідження протимікробної активності спиртових витягів з жмиху, висушеного цим методом і у сушильній шафі, показало високі результати зі збереження у ЛРС комплексу БАР з протимікробними властивостями.

Для визначення терміну придатності фітосубстанцій і гранул «Журавлин» проводили визначення часу, протягом якого вони не змінювали своїх органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних і мікробіологічних характеристик. Експериментально встановлено, що протягом 2-ох років за температури зберігання $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ жмих і гранули «Журавлин», а за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ – ЗСЖБП відповідали встановленим критеріям якості, що були внесені у проекти МКЯ.

У п'ятому розділі представлено дослідження специфічної фармакологічної активності і безпечності застосування розроблених фітосубстанцій і гранул

«Журавлин». На моделі бактерійного циститу у щурів, викликаного триразовим трансуретральним введенням *Escherichia coli*, доведено, що позитивний вплив ЗСЖБП і гранул «Журавлин» не поступається впливу препарату порівняння «Канефрон Н». Підтверджено виражену антимікробну дію ЗСЖБП відносно *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. oxytoca* і *P. Aeruginosa*. Визначено, що БАР згущеного соку ефективно пригнічували адгезію уропатогенних мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. epidermidis* і *K. oxytoca*), а також знижували інтенсивність біоплівкоутворення на полімерних поверхнях.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі запропоновано комплексний підхід до переробки журавлини болотної плодів з метою отримання фітосубстанцій і ЛП на їх основі для використання проти ІСС. Вперше з цією метою запропоновано і обґрунтовано перспективи використання методу інфрачервоного висушування в сушарці «Індиго». Опрацьовано раціональну технологію ЗСЖБП.

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

Уперше вивчено вплив методів висушування на кількісний уміст БАР, антимікробні властивості і мікробіологічну чистоту жмиху журавлини болотної плодів.

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».

Патентом України на корисну модель № 116426 від 25.05.2017 р. «Засіб для застосування в урології» підтверджена наукова новизна проведених досліджень.

Практична значимість отриманих результатів. Розроблено та видано Укрмедпатентом МОЗ України інформаційний лист № 103-2017 «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки», що впроваджений в практичну

діяльність аптек міста Івано-Франківська. Технологія фармацевтичної розробки апробована в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна, м. Харків).

Окремі фрагменти наукових досліджень роботи впроваджено в науково-педагогічний процес низки закладів вищої освіти України.

Результати наукових випробувань широко представлено до обговорення на багатьох Міжнародних наукових конференціях; опубліковано 8 статей у наукових виданнях (з них 6 – у фахових виданнях, в т. ч. 2 – у закордонних виданнях).

Наукові положення, висновки і рекомендації достатньо обґрунтовані. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Основні положення дисертації повністю викладені в матеріалах публікацій. Разом з тим є деякі зауваження.

Зауваження.

1. При проведенні фармакотехнологічних досліджень доцільно було б розширити асортимент допоміжних речовин, що використовували для розробки складу гранул.

2. Для упакування розробленого препарату запропоновано флакони, варто було б розглянути інші види упакування (наприклад, саше).

3. Кількість компонентів у рецептурі гранул вказана з розрахунку на вихід 100,0 г продукту до процесу його висушування. Варто було б подати дані про масу готового лікарського препарату.

4. При висушуванні жмиху журавлини болотної плодів у сушильній шафі раціонально було б вивчити вплив температурного режиму на вміст біологічно активних речовин у готовому продукті.

5. У тексті дисертаційної роботи є неточні вирази й одруківки.

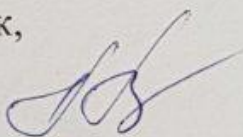
Висновок.

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Яцюк Катерини Михайлівни на тему «Розробка фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи» є завершеною науковою працею і за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень повністю відповідає вимогам

постанови № 567 Кабінету міністрів України від 24.07.2013 (зі змінами) пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри
аптечної технології ліків, д. фарм. наук,
професорка



Лілія ВИШНЕВСЬКА

Підпис Лілії ВИШНЕВСЬКОЇ засвідчую.

Фахівець з питань кадрової роботи

відділу кадрів Т. М. Богатир

