

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Яцюк Катерини Михайлівни
«Розробка фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для
профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи», яка
представлена до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при
Національному університеті охорони здоров'я 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 дисертації. В Україні щорічно реєструється від 26 до 36 млн. випадків гострого циститу у жінок, що ставить цю патологію в ряд найбільш поширених. Для зменшення кількості рецидивів і покращення результатів лікування з успіхом використовуються алгоритми лікування інфекцій сечовивідної системи, які розроблені Європейською асоціацією урологів (EAU). Однак, після адекватно проведеної терапії цього захворювання, з метою збільшення періоду ремісії, потрібна тривала профілактика. В рекомендаціях EAU показане довготривале використання таких препаратів, як антибіотиків в низьких дозах, імуноактивних засобів, пробіотиків, фітопрепаратів. Серед рослинних ліків особливої уваги заслуговують засоби на основі журавлини болотної плодів. Проантоціанідини, що містяться в цій лікарській рослинній сировині, здатні блокувати фімбрії бактерій і таким чином інгібувати адгезію багатьох мікроорганізмів, у тому числі і більшості збудників інфекцій сечовидільної системи. Тому, розробка нових активних засобів вітчизняного виробництва - фітосубстанцій (згущений сік, жмих) і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи з безвідходною технологією, є актуальною для фармацевтичної науки та медичної практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом 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» (номер державної реєстрації 0113U004136) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 80 від 17.04.2013 року).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних

літературних джерел і 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.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. Основний зміст і положення представленої роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові роботи. Наявний патент України на корисну модель, що підтверджує оригінальність досліджень.

Кількість фахових публікацій відповідає вимогам до кандидатських дисертацій. Зміст роботи повністю розкрито в наукових публікаціях.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність. Експериментальні дослідження проведені з використанням сучасних фізичних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних, біологічних, фармакологічних методів та статистичної обробки одержаних результатів.

Усі наукові положення і висновки, що сформульовані в дисертації, логічно витікають з отриманих результатів. Висновки викладені чітко, коректно і є експериментально обґрунтованими. Достовірність результатів і висновків не викликає сумніву.

Основний зміст роботи. У *вступі* обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету й основні завдання дисертаційної роботи, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо впровадження результатів досліджень, представлено структуру роботи та зазначено особистий внесок дисертанта та ступінь апробації одержаних результатів.

У *розділі 1* «Перспективи використання журавлини болотної для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи» наведено аналіз сучасних даних щодо етіології, класифікації, діагностики і лікування інфекцій сечовидільної системи в цілому та циститу зокрема.

Узагальнено дані літературних джерел щодо ботанічної характеристики, особливостей зростання, хімічного складу і використання журавлини болотної плодів у народній та офіційній медицині. Охарактеризовано види проантоціанідинів і можливості їх використання для лікування різних захворювань. Встановлено, що завдяки багатому вмісту біологічно активних речовин, ця лікарська сировина є перспективним джерелом для розробки нових лікарських препаратів для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи. З метою розробки безвідходної переробки журавлини болотної плодів систематизовано дані про різні методи висушування. Охарактеризовано теплове,

мікрохвильове, ліофільне, інфрачервоне висушування у сушарці «Індиго», переваги і недоліки цих методів.

Розділ 2 «Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти і методи досліджень» містить загальну методологію досліджень, яка відображає сутність роботи і полягає у виконанні низки наукових завдань з метою створення фітосубстанцій і лікарських препаратів із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи. Обґрунтована методологія базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень.

У *розділі 3 «Маркетинговий аналіз ринку лікарських препаратів і дієтичних добавок рослинного походження для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи»* проаналізовано асортимент лікарських препаратів і дієтичних добавок, що використовувались при інфекціях сечовидільної системи та були зареєстровані в Україні станом на грудень 2019 року встановлено, що кількість рослинних лікарських препаратів становила 38 препаратів, які належали до 3 груп згідно АТС-класифікації. Кількість дієтичних добавок на фармацевтичному ринку України, які використовують при інфекціях сечовидільної системи, у 2,6 рази перевищувала кількість лікарських препаратів і становила 99 засобів.

За складом компонентів 87 % досліджуваних лікарських препаратів – алопатичні засоби, 13 % – гомеопатичні засоби. Серед рослин, що найчастіше входили у склад лікарських препаратів, 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). Найчастіше у складі дієтичних добавок зустрічались такі рослини як журавлина болотна (30 препаратів), хвощ польовий (26 препаратів), спориш пташиний (19 препаратів), мучниця звичайна (17 препаратів), ромашка лікарська (13 препаратів). Проведено розрахунок коефіцієнтів ліквідності й адекватності платоспроможності лікарських препаратів.

Встановлено, що більшість лікарських препаратів, які використовують при інфекціях сечовидільної системи, представлено рідкою формою випуску, а вітчизняні препарати, що мають найнижчий коефіцієнт адекватності платоспроможності, – у формі зборів. Ці лікарські форми мають певні незручності у застосуванні, наприклад: дозування для крапель чи заварювання для зборів. Тверді лікарські форми зручні у застосуванні і готові до вживання одразу. З огляду на відсутність лікарських препаратів із журавлини болотної плодів, а дієтичні добавки не відсукаються у формі гранул, перспективною є розробка фітосубстанцій і лікарських препаратів у формі гранул із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи.

У розділі 4 «Розробка складу і технології гранул на основі фітосубстанцій із журавлини болотної плодів» наведено результати теоретичних і експериментальних досліджень розробки складу і технології фітосубстанцій та гранул із журавлини болотної плодів. Встановлено, що найбільший вихід соку отримано шляхом відтискання сировини, попередньо подрібненої електричним шнековим подрібнювачем (фірми Bosch), за допомогою механічного пресу. Отриманий сік аналізували за органолептичними і фізико-хімічними показниками, після чого піддавали згущуванню. Вибір кратності згущення свіжого соку обґрунтовувався потребою в отриманні концентрованого продукту, який за оптимальних затрат енергії, вміщував би необхідну кількість біологічно активних речовин і одночасно виконував функцію зв'язувальної речовини. Встановлено, що оптимальним є використання соку, згущеного до 30 % від його початкової маси, з використанням інфрачервоної сушки «Індиго». Опрацьовано технологічну схему виготовлення згущеного соку журавлини болотної плодів і визначено його основні показники якості.

Для розробки оптимального складу і технології гранул на основі згущеного соку журавлини болотної плодів експериментально визначили вплив допоміжних речовин на органолептичні і фармакотехнологічні властивості грануляційної суміші. Гранули виготовляли методом вологої грануляції. Згущений сік журавлини болотної плодів виконував функцію активного фармацевтичного інгредієнту і зволожувача. Встановлено, що оптимальний склад отримували при використанні наповнювачів лактози і гуарової камеді. За результатами проведених випробувань (органолептична проба грануляційної маси, відсотковий вміст допоміжних речовин, вільний насипний об'єм, вільна насипна густина, здатність до ущільнення, текучість, стираність, розпадання та ін.) розроблено оптимальний склад гранул під умовною назвою «Журавлин»: згущеного соку журавлини болотної плодів 39,0 г (активний інгредієнт, зволожувач), лактози 43,5 г (наповнювач, коригент смаку), гуарової камеді 17,5 г (наповнювач, розпушувач). Опрацьовано технологію гранул «Журавлин» в умовах аптеки і промислового виробництва, за якою отримано інформаційний лист «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки» і розроблено проект технологічного регламенту.

Розроблено проект методів контролю якості на гранули «Журавлин» відповідно до вимог ДФУ 2,0, який включав оцінку таких параметрів: опис, ідентифікація біологічно активних речовин, стираність, розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення біологічно активних речовин (органічні кислоти – не менше 1,9 %, поліфеноли – не менше 5,8 %, проантоціанідини – не менше 0,19 %). Експериментально встановлено, що протягом двох років зберігання за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ гранули «Журавлин» відповідали критеріям якості згідно з проектом методів контролю якості.

Для зберігання і подальшого дослідження жмих, отриманий після відтискання соку із журавлини болотної плодів, піддавали висушуванню різними методами (у сушильній шафі, мікрохвильове, ліофільне й інфрачервоне висушування). Для визначення оптимального методу висушування в отриманих зразках визначали вміст біологічно активних речовин, а також проводили дослідження протимікробної активності спиртових витягів жмиху. Встановлено, що найбільша концентрація біологічно активних речовин зберігалася при використанні інфрачервоного висушування у сушарці «Індиго». Також спиртові витяги зі жмиху, висушеного цим методом, показали найкращі результати протимікробної активності щодо клінічних штамів *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, виділених від пацієнтів з урологічними інфекціями. Для жмиху було опрацьовано основні показники якості, які внесено у проєкт методів контролю якості (опис, ідентифікація біологічно активних речовин, вологість, МБЧ, кількісне визначення біологічно активних речовин: органічні кислоти – не менше 1,23 %, поліфеноли – не менше 5,13 %, проантоціанідини – не менше 0,42 %) і встановлено його термін зберігання – 2 роки в сухому місці, у щільно закритій тарі за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

П'ятий розділ «Вивчення антимікробних і фармакологічних властивостей фітосубстанцій журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин»» містить результати дослідження мікробіологічної активності згущеного соку журавлини болотної плодів, а також вплив цієї фітосубстанції та гранул «Журавлин» на перебіг бактеріального циститу у щурів.

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 фітосубстанції, ніж грам-негативні (*E. coli* і *P. aeruginosa*) мікроорганізми. Доведено, що біологічно активні речовини 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. Результати досліджень перебігу бактерійного циститу у щурів свідчать про позитивний ефект згущеного соку журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин» на тканини стінок сечового міхура, а саме: десквамації поверхневих шарів перехідного епітелію, нормалізацію гістологічної картини судинних сплетень у стінці сечового міхура. Встановлено, що позитивний вплив не поступається за ефективністю референтному препарату «Канефрон®Н». Експериментально підтверджено, що у разі перорального уведення у відповідних дозах згущений сік журавлини болотної плодів, жмих і гранули «Журавлин» не викликали загибелі щурів, змін маси тіла і біохімічних показників крові, тому належать до малотоксичних речовин IV класу токсичності.

Висновки до дисертації об'єктивні, чіткі та належним чином аргументовані. У них висвітлено усі основні результати проведеної роботи.

Наукова і практична значущість отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше запропонована методика комплексної безвідходної переробки журавлини болотної плодів і використання інфрачервоного висушування для отримання фітосубстанцій із зазначеної лікарської рослинної сировини. 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» із згущеного соку журавлини болотної плодів для профілактики і лікування.

Вивчено вплив методів висушування на кількісний уміст біологічно активних речовин (поліфенолів, танінів, органічних кислот, проантоціанідинів), антимікробні властивості і мікробіологічну чистоту жмиху журавлини болотної плодів.

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

Вивчено антимікробні властивості і здатність зменшувати адгезивні властивості мікроорганізмів згущеного соку журавлини болотної плодів. Вивчено здатність фітосубстанцій і гранул «Журавлин» позитивно впливати на перебіг бактерійного циститу у щурів.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 116426 від 25.05.2017 року «Засіб для застосування в урології».

Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво гранул «Журавлин». Технологію фармацевтичної розробки апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». 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», навчально-виробничої аптеки ІФНМУ №1, ТОВ «Іва-Фарм».

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

Рекомендації щодо використання одержаних результатів. Результати дисертаційного дослідження рекомендується впровадити для комплексного безвідходного використання журавлини болотної плодів у аптечне виготовлення та промислове виробництво нових вітчизняних лікарських препаратів та дієтичних добавок.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота Яцюк Катерини Михайлівни в цілому є завершеною науковою працею, викладена чітко, добре оформлена та структурована.

Аutoreферат дисертації як за структурою так і за змістом відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

При загальній позитивній оцінці дисертації, відмічаючи її безперечну актуальність, наукову новизну та практичну значимість, є деякі зауваження :

1. У розділі 2.2.2 при характеристиці допоміжних речовин використано застарілі нормативно-технічні документи (ГОСТ).
2. Розділ 4 містить недостатньо логічно та обгрунтовано викладені переходи від одного етапу досліджень до іншого.
3. У розділі 4.2 не зовсім вдале використання кількостей $1/2$, $1/3$, $1/4$ згущеного соку журавлини від його початкової маси.
4. Не всі критичні параметри виробництва згущеного соку журавлини відображені в табл. 4.5 та виробництва гранул «Журавлин» в табл. 4.12.
5. У розділі 4.3 є значне переобтяження рисунками з визначення впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики гранул (рис.4.2-4.10) та є неточності в описанні стадій технологічного процесу промислового виробництва гранул «Журавлин».
6. У роботі зустрічаються окремі граматичні помилки, невдалі та неточні вирази, переклади, скорочення та складні речення, що важко сприймаються.

Проте, зазначені зауваження, побажання та недоліки не мають принципового характеру і не знижують загальної позитивної оцінки та значення дисертаційної роботи, її наукової та практичної цінності.

Висновок про відповідність дисертації вимогам. Дисертаційна робота *«Розробка фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи»* є завершеною науковою працею, яка за своєю актуальністю, ступенем обгрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, достовірністю і науковою новизною одержаних результатів, обсягом виконаних досліджень, теоретичним і практичним значенням, впровадженням, повнотою висвітлення у опублікованих працях повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», зі змінами і доповненнями, а її автор *Яцюк Катерина Михайлівна* заслуговує присудження наукового ступеня кандидата

фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

ГОЛОВНИЙ ТЕХНОЛОГ

ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ»

доктор фармацевтичних наук, доцент

[Signature]

В.П. Попович

Підпис В.П.Поповича засвідчую :

інспектор з кадрів ТОВ «ВТФ «ЕКМІ»



Kyazh

I.B. Кушнір