

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту  
кафедра біотехнології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ М'ЯКОЇ  
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З АНТИБІОТИКОМ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти 2 курсу, групи ПБТ621(1,5д)-01 спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія освітньої програми Промислова біотехнологія Катерина БІДОСЬ

**Керівник:** Професор закладу вищої освіти кафедри біотехнології, д. фарм. н., професор Оксана СТРИЛЕЦЬ

**Рецензенти:** Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів, д.фарм.н., професор Олександр КУХТЕНКО  
Доцент кафедри загальної і клінічної патології ХНУ ім. В.Н. Каразіна, д.біол.н., с.н.с. Наталія БРЕЧКА

## АНОТАЦІЯ

В роботі проведено експериментальні дослідження з вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком. Проведено визначення культуральних та морфологічних властивостей штаму-продуцента антибіотику хлорамфенікол *Streptomyces venezuelae*, антимікробної активності мазі з антибіотиком хлорамфеніколом (Левомеколь) *in vitro* методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі і методом дифузії в агар. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновку. Загальний обсяг роботи 49 сторінок, кількість таблиць 3, рисунків 28, джерел літератури 35, додатків 1.

*Ключові слова:* антибіотик, хлорамфенікол, *Streptomyces venezuelae*, мазь, Левомеколь, антимікробна дія.

## ANNOTATION

In the work, experimental studies were conducted to study the specific activity of a soft dosage form with an antibiotic. The cultural and morphological properties of the antibiotic chloramphenicol producer strain *Streptomyces venezuelae*, the antimicrobial activity of an ointment with the antibiotic chloramphenicol (Levomecol) *in vitro* by the method of serial dilutions in a liquid nutrient medium and the method of diffusion in agar were determined. The work consists of an introduction, three sections, and a conclusion. The total volume of work is 49 pages, the number of tables is 3, figures are 28, literature sources are 35, and appendices are 1.

*Key words:* antibiotic, chloramphenicol, *Streptomyces venezuelae*, ointment, Levomekol, antimicrobial effect.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	4
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	7
1.1 Біосинтез антибіотичної речовини хлорамфенікола .....	7
1.2 Маркетинговий ринок м'яких лікарських засобів для лікування ран, опіків.....	12
1.3 М'яка лікарська форма (мазі). Мазь з хлорамфеніколом Левомеколь – склад, характеристика, спектр дії.....	15
1.4 Лікарські форми з хлорамфеніколом (левоміцетином) .....	18
1.5 Вітчизняні виробники м'якої лікарської форми з хлорамфеніколом (левоміцетином) .....	21
1.6 Аспекти технології та вимоги до м'яких лікарських форм .....	22
Висновки до розділу 1 .....	24
<b>РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ</b> .....	26
2.1 Характеристика об'єктів дослідження .....	26
2.2 Методи досліджень .....	29
Висновки до розділу 2 .....	38
<b>РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b> .....	39
3.1 Визначення морфологічних і культуральних властивостей штаму- продуценту <i>Streptomyces venezuelae</i> .....	40
3.2 Визначення антимікробної активності мазі з антибіотиком хлорамфеніколом <i>in vitro</i> методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі .....	41
3.3 Визначення антимікробної активності мазі з антибіотиком хлорамфеніколом <i>in vitro</i> методом дифузії в агар .....	44
Висновки до розділу 3 .....	47
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	48
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	50
<b>ДОДАТОК. Публікації за темою роботи</b> .....	54

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день ранозагоювальні засоби користуються великим попитом на фармацевтичному ринку. М'які лікарські засоби займають перше місце у лікуванні багатьох захворювань, а саме в хірургії, гінекології, клінічній медицині тощо. За класифікацією МЛЗ є мазі, креми, гелі, пасти, перераховані позиції використовують для нашкірного призначення [1, 2].

Існують випадки, коли звичайна мазь не допомагає, тому необхідно підібрати м'яку лікарську форму з антибіотиком широкого спектру. Антибіотики – препарати синтетичного або природного походження, які призначені для запобігання життєдіяльності живих клітин. Бактерицидна дія антибіотика виступає продуктом який знищує бактерії, а бактеріостатична дія не дозволяє мікроорганізмам розмножуватись, тобто перешкоджає формуванню біоплівки [1, 2, 3].

Хлорамфенікол – антибіотик, продукт життєдіяльності штама-продуцента *Streptomyces venezuelae*. Даний антибіотик хлорамфенікол є доволі ефективним до багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій, діє на штами бактерій, стійкий до пеніциліну та вважається антибіотиком широкого спектра дії [2].

Для лікування опіків або опікових ран, забиття, невеликого пошкодження, садн, гнійної виразки або рани, пролежнів, а також для профілактики інфекційно-запальних хвороб застосовується м'яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфеніколом (мазь Левомеколь).

М'який лікарський засіб з антибіотиком хлорамфеніколом має широке застосування в стоматології, педіатрії, ЛОР-захворюваннях, поверхневої інфекції очей, а також можна використовувати при лікуванні холери та менінгіту. Мазь з хлорамфеніколом (мазь Левомеколь) використовують в

дерматології, для покращення стану епідермісу або лікування підліткового акне [2, 3, 4].

В даній роботі проведено комплекс мікробіологічних досліджень і доведено, що м'яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфеніколом (мазь Левомеколь), має широкий спектр протимікробної дії, що є актуальним для профілактики і лікування раньової інфекції.

**Мета роботи** – вивчення специфічної активності м'якої лікарської речовини з антибіотиком, а саме: антимікробної активності мазі з антибіотиком хлорамфеніколом *in vitro* методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі, та методом дифузії в агар у модифікації «колодязів».

**Для досягнення поставленої мети були визначені завдання досліджень:**

- проаналізувати дані наукової літератури стосовно питань з біосинтезу природного антибіотику хлорамфеніколу і штаму продуценту, асортимент м'яких лікарських засобів на ринку України для лікування гнійних ран і опіків;
- охарактеризувати об'єкт та методи дослідження;
- провести мікробіологічне визначення морфологічних та культуральних властивостей штама-продуцента антибіотика хлорамфенікола *Streptomyces venezuelae*.
- провести комплекс мікробіологічних досліджень з вивчення специфічної антимікробної дії м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом різними методами *in vitro*.

**Об'єктом дослідження** є м'яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфеніколом, а саме комбінований препарат вітчизняного виробництва – мазь Левомеколь.

**Предметом дослідження** є вивчення властивостей штама-продуценту *Streptomyces venezuelae* і специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом методами *in vitro*.

**Методи дослідження.** При вирішенні поставлених у роботі завдань було використано загальноприйняті методи дослідження: мікробіологічні

(визначення морфологічних і культуральних властивостей штамма-продуцента; вивчення антимікробної активності методами *in vitro* - метод послідовних серійних розведень, метод дифузії в агар); математичні (статистична обробка результатів дослідження).

**Практичне значення отриманих результатів.** При вивченні специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфенікол (Левомеколь) встановлені мінімальні бактеріостатичні і мінімальні бактерицидні розведення зразків мазі по відношенню до грампозитивних, грамнегативних бактерій та по відношенню до дріжджеподібного грибу *Candida albicans* методом серійних розведень, а також встановлена протимікробна активність мазі методом дифузії в агар.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати досліджень були опубліковані у наукових роботах і представлені на наукових конференціях: Бідось К.П., Стрілець О.П. Мікробіологічний контроль специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком // Сучасні досягнення фармацевтичної справи: збірник наукових праць, випуск 1. – Х.: Вид-во НФаУ, 2022. – С. 99-100.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота викладена на 49 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини (розділ 2, 3), висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 3 таблицями та 28 рисунками. Список використаних джерел містить 35 найменувань.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Біосинтез антибіотичної речовини хлорамфенікола

До родини ароматичних антибіотиків належать сполуки бензолу (хлорамфенікол). Виробництво препарату передбачає використання продуктів життєдіяльності *Streptomyces venezuelae*.

Хлорамфенікол (рис. 1.1) являє собою антибіотик аміноглікозидної структури, що має здатність вибірково інгібувати синтез білка на рибосомах у бактерій, також він має широкий спектр дії [4, 5]. Є ефективним відносно багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій, аеробних і анаеробних бактерій, мікоплазм, хламідій, рикетсій, спірохет і деяких крупних вірусів (збудники трахоми, пситтакоза, пахового лімфогранулематозу); діє на штами бактерій, стійкі до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів [5, 6].

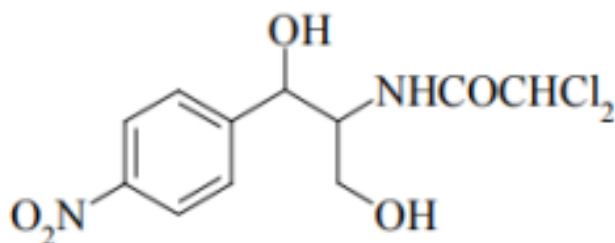


Рис.1.1 - Хлорамфенікол

У структурі є 2 хіральних центри, але із чотирьох можливих ізомерів активні тільки R, R-хлорамфенікол. Важливими для прояву цьою речовиною антибактеріальної дії, крім R, R-пропандіолового фрагменту, являються наявність 4-NO<sub>2</sub>-групи у фенільному кільці і незаміщених OH-груп у бічному ланцюзі. Хлорацетатмідний фрагмент впливає на ефект, але його заміна на іншу електроакцепторну групу значним чином не відображається на його активності. [5, 6]. Він був синтезований 1947 р. Ерліхом з культуральної

рідини бактерій виду *Streptomyces venezuelae* [6, 7, 8]. Згодом учені розробили методику для отримання його синтетично, на прикладі левоміцетину це було вперше для групи антибіотиків. Вчені знайшли левоміцетин у ґрунті та компості, у вигляді природного продукту метаболізму *Streptomyces venezuelae*. Невдовзі ефективність антибіотика була доведена вражаючими результатами його застосування, яке дозволило зупинити та побороти два спалахи тифу в Болівії та Малайзії в 1948 році [7, 8]. У 1949 р. хлорамфенікол був офіційно схвалений для використання Управлінням з контролю за продуктами та ліками США, як перший антибіотик широкого спектру дії. Використання левоміцетину швидко поширилося по всьому світу, препарат застосовували для лікування багатьох інфекцій, від акне до менінгітів [7, 8].

Вторинні метаболіти з ароматичною структурою можуть утворюватися у біосинтетичних шляхах двох типів: шляхом циклізації ланцюгів, побудованих з ацетатних одиниць (точніше, з малонату), про що йтиметься далі, або звичайним шляхом, характерним для утворення первинних ароматичних метаболітів, так званим шляхом шикімової кислоти (за назвою одного з характерних проміжних продуктів). Хлорамфенікол утворюється саме таким шляхом [8].

Перший ідентифікований продукт біосинтетичної послідовності – *p*-амінофенілаланін, який не є звичайним продуктом первинного метаболізму. Експерименти з міченими попередниками показали, що він утворюється саме тим шляхом, що й ароматичні амінокислоти. Останнім проміжним продуктом, загальним для обох шляхів (синтезу ароматичних амінокислот і хлорамфеніколу) є, очевидно, префенова кислота. Наступні проміжні продукти синтезу хлорамфеніколу були встановлені з використанням мічених попередників, а загальну схему біосинтезу показано на рис. 1.2.



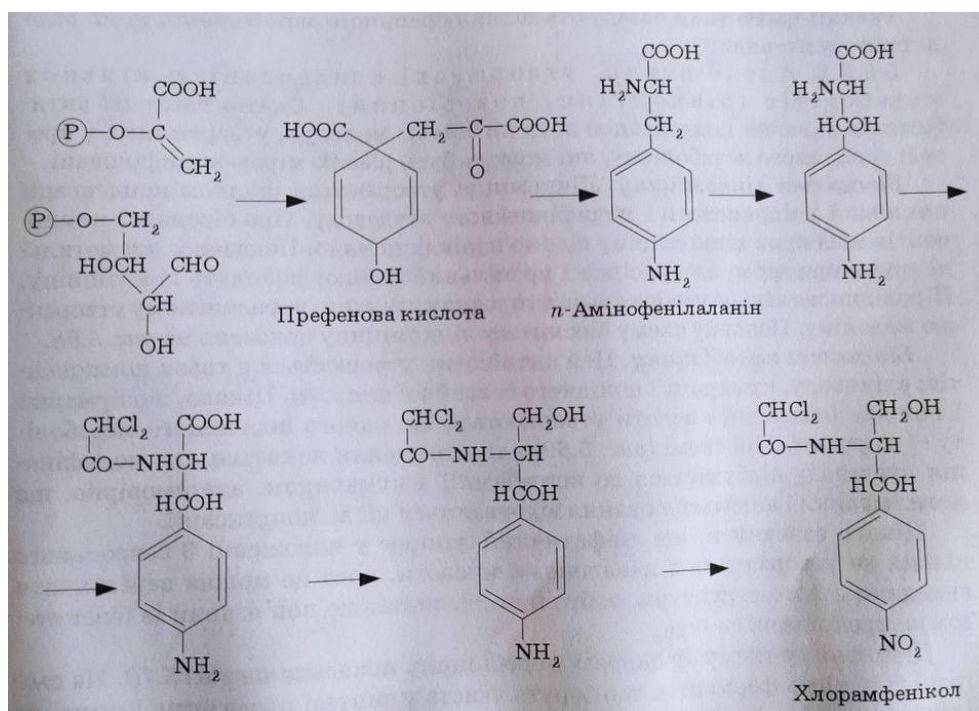


Рис. 1.2 - Біосинтез хлорамфеніколу

Цікавою особливістю цієї схеми є утворення первинної спиртової групи у результаті відновлення карбоксильної групи, а також походження нітрогрупи, що підтверджує уявлення про те, що функціональні групи, які містять азот в окисненому стані (гідроксиамін, нітросо- і нітрогрупи), одержуються шляхом окиснення амінів [8, 9].

Штам-продуцент *Streptomyces venezuelae* виробляє антибіотики хлорамфенікол і ядоміцин у відповідь на обмеження поживних речовин і етановий шок відповідно. Виробництво хлорамфеніколу було визначено за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії. Показано, що біосинтез хлорамфеніколу (Cml) і ядоміцину (Jad) аналогічно регулюється за допомогою дії регуляторних білків. Оперон, що кодує біосинтез хлорамфеніколу у *S. venezuelae* був зареєстрований у 2001 р., і було виявлено, що він містить ген *cmlS*, необхідний для включення хлору в незвичайну діхлорацетильну частину [10]. Хлорамфеніколгалогеназа *S. venezuelae* (CmlS) має послідовність, гомологічну флавін- залежні галогенази (FDH), велике сімейство ферментів, що швидко зростає, які разом виділяються своєю здатністю включати галогени в дивовижний спектр субстратів, включаючи

індол, пірол, феніл, хінон, алкеніл і у випадку CmlS, алкільні групи. До цього часу галогенази триптофану дали найбільше структурних і механічних деталей. Було розкрито структури галогеназ, специфічних для синтезу 7-хлортриптофану (*Pseudomonas fluorescens* PrnA та *Lechevalieria aerocolonigenes* RebH) та 5-хлортриптофану (*Streptomyces rugosporus* PrgH). Ці структури виявили спільний флавін монооксигеназний домен, що містить консервативну послідовність GWxWxIP мотив, який є унікальним для FDH [9, 10].

Дослідження механізму показали, що цей консервативний домен зв'язує FADH<sub>2</sub> (забезпечується зовні NADH-залежною флавін редуктазою), який згодом реагує з молекулярним киснем, утворюючи проміжний продукт FAD(C4 $\alpha$ )-OON. Цей вид, у свою чергу, атакує зв'язаний іон хлориду, утворюючи HOCl. Тунель спрямовує HOCl до консервативного залишку Lys (K79 у PrnA), де відбувається хлорування субстрату. Цей залишок Lys є абсолютно необхідним для активності галогенування. Yeh et al. припустили, що Lys реагує з HOCl з утворенням ковалентного проміжного хлораміну, який буде більш схильним до регіоселективної реакції з триптофаном, ніж вільно дифузійний HOCl [11, 12]. Однак Flecks et al. стверджували, що хлорамін недостатньо електрофільний, щоб реагувати з індолом у реакції електрофільного ароматичного заміщення (EAS), і вони припустили, що консервативний Lys спрямовує більш реакційноздатний HOCl з водневим зв'язком. Перехідний стан, що призводить до проміжного карбокатиону реакції EAS, можливо, стабілізується негативно зарядженим E346 у PrnA, який підтримується в іонізованому стані H101 і H395. Однак ці три залишки не зберігаються в родині FDH; натомість гідрофобні залишки Phe або Ile знаходяться в тих самих положеннях у гомологах FDH, хоча багато з цих ферментів також каталізують реакції EAS. Одним із таких прикладів є SgcC3, який хлорує 3-гідрокси- $\beta$ -тирозин в орто-положенні до фенольного кисню [12]. На відміну від триптофангалогеназ, які діють на вільні субстрати, активність SgcC3 вимагає, щоб його субстрат був зв'язаний як тіоефір з

білком-носієм пептиду. Нещодавно була з'ясована структура подібної галогенази, тирозилгалогенази *Chondromyces crotatus* (CndH), що виявило значно більш доступний активний центр хлорування, який, ймовірно, необхідний для розміщення субстрату, пов'язаного з білком-носієм пептиду [11, 12].

Хлорамфенікол є антибіотиком широкого спектру дії, ефективним відносно багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій, аеробних й анаеробних бактерій, мікоплазм, хламідій, рикетсій, спірохет і деяких крупних вірусів (збудники трахоми, пахового лімфогранулематозу, пситтакоза). Діє на штами бактерій, стійкі до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів [13].

Існує декілька лікарських форм хлорамфеніколу, в їх числі хлороцид С (сукцинат натрію левоміцетину), еулівоміцетин (стеарат левоміцетину), левовінізол (аерозольна форма левоміцетину).

Механізм дії заснований на бактеріостатиці завдяки пригніченню синтезу білка. Він інгібує подовження білкового ланцюга через пригнічення пептидилтрансферази рибосоми бактерії. Левоміцетин діє, головним чином, зв'язуючись із субодиноцею 50S бактеріальних рибосом. Однак він також може взаємодіяти і з мітохондріальними рибосомами еукаріотичних клітин, що може призвести токсичності [12,13]. У левоміцетина існує енергозалежний процес потрапляння у бактеріологічну клітину. Його антибіотична активність обумовлена конкурентним пригніченням зв'язування аміноацильної тРНК з пептидилтрансферазним доменом субодиноці 50S. Це індукує конформаційні зміни в рибосомі, що уповільнює або навіть інгібує включення аміноацильної тРНК і, в свою чергу, реакцію транспептидації [13, 14, 15]. Препарат добувають вирощуванням актиноміцету *Streptomyces venezuelae* на середовищі (бульйон, гліцерин, меляса та мінеральні солі) при 23-27 °С та сильній аерації протягом 89 год. Після відфільтрування міцелію гриба антибіотик екстрагують бутилацетатом і очищують хроматографічним методом [14]. Отже, хлорамфенікол (левоміцетин) синтезують хімічно (десять етапів) та виділяють за допомогою мікроорганізмів з культуральної рідини.

Відносна простота добування даної речовини є безперечною перевагою у використанні у багатьох країнах з браком доступу до антибіотиків нових поколінь [15].

## **1.2 Маркетинговий ринок м'яких лікарських засобів для лікування ран та опіків**

Виникнення поверхневих ран на сьогоднішній день є найбільш актуальною проблемою серед різних видів побутових травм. Не дивлячись, на постійне удосконалення методів лікування ран, частота інфекційних ускладнень у хірургії сягає 30%, у комбустіології – 40%, а в дерматології складає – 7%. До числа найбільш частих ускладнень у хворих із травматичними пошкодженнями належать пролежневі рани, котрі розвиваються в 30-45% випадків. В Україні щорічно реєструється більше 90 тис. випадків опікової травми, із яких близько 10% - це діти, 60-80% - усіх опіків мають діти до 6 років. Постраждалих мають поверхневі опіки шкіри 2-3 ступеня, котрі не вимагають оперативного втручання [16, 17].

Протягом декілька десятиліть, закордонні та вітчизняні дослідники вивчають питання патогенезу ранового загоєння хронічних і гострих ран. Необхідність цього кроку обумовлена із збільшенням кількості гнійно-запальних захворювань та післяопераційних гнійних ускладнень. Все це створює попит для подальшого пошуку нових або вже відомих лікарських препаратів. Щорічно близько 50% людства отримують пошкодження шкірного покриву, садини, тріщини, пролежні тощо. Звернення у таких випадках до лікарів - мінімальне, оскільки цим у більшості займаються фармацевти та провізори. Вони проводять індивідуальний аналіз початкової інформації, щодо утворення раневої поверхні та роблять аналіз попереднього досвіду з клієнтами, їх задоволення на домінуючі лікарські засоби [17].

Рановий процес - комплекс місцевих та системних біохімічних реакцій, що розвиваються в організмі як відповідь на пошкодження тканини та спрямовані на загоєння рани. Станом на жовтень 2022 року асортимент

зовнішніх м'яких лікарських засобів, для лікування ранової поверхні налічує 290 торгових назв відповідно даним Державного реєстру лікарських засобів України. Існує три терапевтичні групи:

- D03 - засоби для лікування ран і виразкових уражень (42,7%),
- D06 - антибіотики та хіміотерапевтичні препарати для використання в дерматології (44,5%)
- D08 - антисептичні та дезінфікуючі засоби (13%) у вигляді мазей (61,1%) кремів (24,1%), гелів (9,3%) та лініментів (5,5%) [17, 18, 19].

Асортиментний аналіз МЛЗ, котрий сприяє загоєнню ран, за фармакологічною дією показав, що серед зареєстрованих препаратів для лікування 1 фази ранового процесу переважають засоби з протимікробною дією - 45,2%, частка засобів із протимікробною, репаративною, анальгезуючою та протизапальною дією - 16,1%. У виборі препаратів для лікування 1-2 фаз переважають засоби з протимікробною, репаративною, анальгезуючою та протизапальною дією - 55,6%, а кількість засобів з репаративною та протимікробною дією складає 44,4%. Серед препаратів, котрі рекомендують для використання на 2-3 фазах домінують лікарські засоби із репаративною, протимікробною активністю - 57,1%, а з протимікробною, репаративною, анальгезуючою та протизапальною - 42,9% (рис. 1.3) [20].

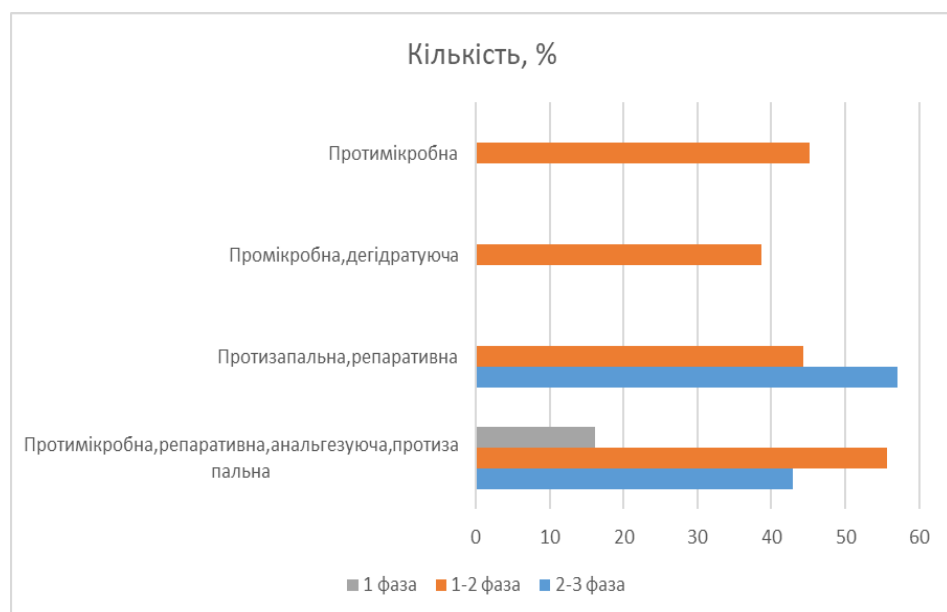


Рис.1.3 - Аналіз асортименті МЛЗ для загоєння ран

Зробивши аналіз ринку м'яких лікарських засобів, можна підсумувати, що 55% лікарських засобів вітчизняного виробництва та 45% іноземного [13,14]. Найбільше продукції надходить з Швейцарії та Німеччини - по 9%, з Хорватії - 6%, менше з Йорданії, Латвії та Британії - по 4% та з інших 6 країн лише по 2% (Рис. 1.4).



Рис. 1.4 - Аналіз ринку м'яких ЛЗ, що сприяють загоєнню ран, за країною-виробником.

Зробивши опитування у фармацевтичних фахівців щодо наявних на ринку безрецептурних ранозагоювальних лікарських засобів, котрі користуються попитом та рекомендовані працівниками аптечних закладів. Основним методом збору інформації стало анкетування та індивідуального опитування людей. Анкета містила конкретні ситуативні задачі та питання, що стосувалися практичного досвіду фармацевта та провізора, отримані дані підлягали статистичному та системному аналізу. Наша анкета містила 10 питань, серед яких 4 потребували розгорнутої відповіді. В загальній сумі, ми отримали 350 відгуків на 30 торгових назв лікарських засобів при відповіді на

питання щодо рекомендації препарату для швидкого загоєння подряпин та саден [21]. Існує багато різних препаратів, котрі сприяють швидкому загоєнню раневої поверхні. Серед відгуків людей перше місце заняла мазь “Левомеколь”, друге мазь “Бепантен”, третє місце гель “Пантестин-Дарниця” та крем “Рятівник”. Фармацевтичні фахівці, також рекомендують “Контрактубекс” гель та “Солкосерил” гель для пришвидшення загоєння раневої поверхні та мінімізації подальшого розвитку косметичного рубця. Отже, можемо зробити висновок, що фармацевтичні фахівці надали перевагу м’яким лікарським формам (мазі, креми, тощо) для різноманітних раневих поверхонь (опіки, рубці, пролежні) [21, 22].

### **1.3 М’яка лікарська форма (мазі). Мазь з хлорамфеніколом Левомеколь - склад, характеристика, спектр дії.**

Мазі - м’яка лікарська форма, яка призначена для нанесення на шкіру рани або слизової оболонки. Вони складаються з основи лікарських речовин, котрі рівномірно розподілені в ній. Мазі повинні мати певні структурно-механічні характеристики: пластичність, еластичність, в’язкість, періоди релаксації. Фармакологічний ефект мазей значною мірою залежить від їхніх властивостей, котрі є критерієм визначення якості мазей як під час виробництва, так і в процесі зберігання. М’яка консистенція мазей забезпечує зручність їх застосування через нанесення на шкіру, слизові оболонки і вивільнення з них лікарських речовин. Рівномірний розподіл та оптимальна дисперсність лікарських речовин у мазі забезпечують необхідний фармакологічний ефект і гарантують незмінність її складу при зберіганні та застосуванні [21, 22, 23].

М’яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфеніколом - мазь Левомеколь - це мазь білого кольору для зовнішнього застосування. Вона була розроблена в Харківському фармацевтичному інституті (нині НФаУ) в кінці 1970-х років. Мазь не містить допоміжних речовин, тому всі складові компоненти беруть участь у формуванні лікувального ефекту. Левомеколь

являє собою комбінований препарат для місцевого застосування. Він має протизапальну дію, а також активним відносно грамнегативних і грампозитивних мікробів (синьогнійних та кишкових палочок і стафілококів). Мазь проникає всередину тканин без пошкодження біологічних мембран і стимулює процеси регенерації. Склад мазі Левомеколь - містить у собі АФІ хлорамфенікол (він же левоміцетин) та метилурацил [23,24].

Хлорамфенікол - це натуральний антибіотик або сучасна похідна на основі антибіотика левоміцетину ефективно знищує найпоширеніші типи бактерій, збудників інфекцій та грибків. Метилурацил - це відмінний анаболік місцевої дії, котрий швидко проникає у мембрани клітин епітелію. Він стимулює їх розмноження та зміцнює стінки, насичує киснем. Ще одна важлива властивість - це позитивний вплив на місцевий імунітет. Після декількох нанесень зростає природній інтерферон та запальний процес йде на спад. Основою для мазі Левомеколь є поліетиленоксид. Поліетиленоксид - миттєво проникає у верхні шари слизової оболонки, допомагаючи лікувальному препарату швидше розпочати свій вплив. На відміну від багатьох подібних гелів та кремів, Левомеколь не містить натуральних олій, вітамінів і ароматичних ароматів, тому не вимагає особливих умов зберігання і рідко викликає алергічну реакцію [24]. Левомеколь має багатоплановий лікувальний вплив:

- швидко зменшує запальний процес, запобігає його поширенню на здоровій тканини;
- перешкоджає зростанню та розмноженню бактеріальних інфекційних агентів;
- швидко усуває набряклість за рахунок нормалізації мікроциркуляції;
- забезпечує доставку до уражених тканин живильних та біологічно активних речовин, а також молекулярного кисню;
- стимулює регенерацію уражених запаленням клітин усіх верств епідермісу;
- збільшує імунітет на місцевому рівні.



Мазь Левомеколь застосовують при ЛОР-захворюваннях, стоматології, гінекології, урології, хірургії, проктології та педіатрії. Показанням до його застосування є поверхневі інфекції очей (бактеріальний кон'юнктивіт) та зовнішній отит. Він також зарезервований для важких інфекцій, таких як рикетсійні захворювання, менінгіт, спричинений *Haemophilus Influenza*, *Neisseria meningitidis* або *Streptococcus pneumoniae*, або при червоному тифі, викликаному серотипом *Salmonella enterica Typhi* [24, 25]. Його також можна використовувати для лікування холери. Левомеколь також застосовують періопераційно як профілактику при хірургічних раневих інфекціях. Їм змащують рани і шви після операцій, тріщини геморою, що загострився, хворобливі гнійники на шкірі. Засіб допомагає позбутися ерозії та підліткового акне, покращує стан епідермісу після обмороження чи отримання опіку [35]. У стоматології Левомеколь використовують для ясен та інших частин ротової порожнини:

- пародонтита будь-якої стадії;
- загострення при гінгівіті;
- нориць після утворення кісти в корені зуба;
- гнійник при періоститі;
- післяопераційні надрізи та розкриті новоутворення;
- термічні травми після гарячого чаю чи їжі;
- некрози на деснах при запущеному запаленні [25, 26].

Мазь ефективна при лікуванні не тільки людей, а й в ветеринарії при лікуванні тварин (котів, собак). Тваринам призначають Левомеколь за наявності ран із гнійним вмістом, в тому числі після укусів. Його застосування зумовлене перевагами:

- швидке загоєння тканин і зменшення рідини, що відокремлюється;
- ефективність щодо великої кількості патогенних штамів;
- зменшення хворобливих відчуттів, набряку після першого застосування;
- мазь однаково результативна при звичайних інфекціях, а також при гнійному ураженні ран.

При застосуванні Левомеколя, можна не боятися, що тварина може проковтнути його, діючі речовини не вплинуть на здоров'я. Концентрація компонентів не така велика, щоб викликати передозування. Лікування призначають, якщо є відкрита рана, укуси, подряпина, але мазь використовують не лише при пошкодження шкірного покриву. Її мажуть зовнішньо, але також наносять при отиті, після стерилізації в період відновлення, свищі [26, 27].

Виявлення побічних ефектів. У 1982 році було з'ясовано, що левоміцетин спричинив смертельну апластичну анемію з можливим підвищеним ризиком при прийомі разом із циметидином. Цей несприятливий побічний ефект може виникнути навіть при місцевому введенні препарату, що швидше за все, зумовлено системною адсорбцією препарату після місцевого застосування. Оптичний неврит - це найбільш часто асоційоване нейротоксичне ускладнення, яке може виникнути внаслідок використання левоміцетину. Даний побічний ефект, триває більше шести тижнів, проявляючись як гострою, так і під гострою втратою зору з можливими змінами очного дна. Якщо виникає невротія зорового нерва, препарат слід негайно припинити вживати, бо, як правило, це призведе до часткового або повного відновлення зору [27].

#### **1.4 Лікарські форми з хлорамфеніколом (левоміцетином)**

Левоміцетин (хлорамфенікол) - це антибіотик широкого спектра дії, котрий виготовляється синтетичним шляхом. Спочатку він був виділений з бактерій *Streptomyces venezuelae* в 1948 році та був першим синтетичним антибіотиком. Левоміцетин є бактеріостатичним завдяки своїй здатності пригнічувати синтез білка. Він інгібує подовження білкового ланцюга за рахунок пригнічення пептидилтрансферази бактеріальної рибосоми. Левоміцетин діє головним чином, зв'язуючись із субодиноцею 50S бактеріальних рибосом [27]. Проте він також може взаємодіяти і з мітохондріальними рибосомами еукаріотичних клітин, що призводить до його токсичності. Потрапляє левоміцетин в бактерії за допомогою енергозалежного

процесу. Його антибіотична активність зумовлена конкурентним пригніченням зв'язування аміноацильної тРНК з пептидил трансферазним доменом субодиниці 50S. Це індукує конформаційні зміни в рибосомі, що уповільнює або навіть інгібує включення аміноацильної тРНК і, в свою чергу, реакцію транспептидації. Він конкурує у зв'язуванні з рибосомами з макролідами та лінкозамідами, що робить його комбінацію з цими препаратами беззмисловою [28].

Левоміцетин вводять перорально, внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Це нам каже, про те, що у Левомеколя є багато форм, в яких можна застосовувати цей антибіотик. Лікарські препарати, котрі містять активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) хлорамфенікол:

1. Таблетки Левоміцетин 250/500 мг №10 - виробники Київмедпрепарат та Борщагівський ХФЗ, Монфарм, Дарниця (рис.1.5, 1.6);



Рис. 1.5 - Левоміцетин 500 та 250 мг №10 виробник Дарниця



Рис. 1.6 - Левоміцетин 250 та 500 мг №10 виробники Київмедпрепарат, Монофарм та Борщагівський заводи.

2. Краплі в очі 0,25% флакон пластиковий 5/10 мл - виробники ФЗ “Біофарма”, Фітофарм, Фармекс Груп (рис.1.7);



Рис. 1.7 - Левоміцетин 0,25% краплі в очі, виробники ФЗ «Біофарма», Фітофарм, Фармекс Груп.

3. Левоміцетин порошок для розчину для ін'єкцій 0,5/1 г, №1 - виробник Київмедпрепарат (рис. 1.8);



Рис. 1.8 - Левоміцетин порошок для розчину ін'єкцій

4. Левоміцетин розчин спиртовий 0,25/1% флакон 25 мл, №1 - виробник Фітофарм (рис.1.9);



Рис. 1.9 - Левоміцетин спиртовий розчин 0,25/1%, флакон 25 мл.

Левоміцетин швидко всмоктується, метаболізується та виводиться з організму. Основний шлях виведення у людини - це нирковий. Переважна частина виведеного препарату знаходиться у формі неактивної нітросполуки,

і менше 10% введеної дози виводиться у незміненому вигляді. Препарат широко розподіляється серед більшості тканин організму та рідин, включаючи ліквор, печінку та нирки. Він легко перетинає плацентарний бар'єр, приблизно від 50% до 60% препарату зв'язується з білками плазми [28].

### 1.5 Вітчизняні виробники м'якої лікарської форми з хлорамфеніколом (левоміцетином)

На сьогоднішній день мазь Левомеколь (АФІ левоміцетин) входить до найдієвіших, ефективніших та доступних мазей в Україні. Мазь має однорідну консистенцію, її найчастіше фасують в алюмінієві туби по 40 г. Розглянемо виробників мазі Левомеколь:

- Віола, ФФ, ЧАО – Запоріжжя (рис.1.10);



Рис. 1.10 - Левомеколь мазь, виробник Віола

- Борщаговський ХФЗ – Харків (рис.1.10);



Рис. 1.11 - Левомеколь мазь, виробник Борщаговський ХФЗ.

- Фармак, АО – Київ (рис.1.12);



Рис. 1.12 - Левомеколь мазь, виробник Фармак.

- Лубнифарм, АО – Лубни (рис.1.13);



Рис. 1.13 - Левомеколь мазь, виробник Лубнифарм

## 1.6 Аспекти технології та вимоги до м'яких лікарських форм

Мазі - м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що можуть бути гідрофобними (основа - вазелін) або гідрофільними (водорозчинна основа), призначені для зовнішнього застосування, ректального, вагінального тощо [29].

Основа для мазей забезпечує об'єм та необхідні фізико-технологічні властивості м'яких лікарських форм. Вибір основи залежить від фізико-хімічних властивостей введених до них лікарських речовин. Основа, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект, повинна відповідати наступним вимогам:

- бути фармакологічно індиферентною, не чинити подразливої дії, сприяти збереженню рН шкіри;
- мати необхідні структурно-механічні властивості: пластичність, в'язкість, плинність тощо;
- не змінюватися під дією чинників зовнішнього середовища певний час;
- мати хімічну стійкість;
- не піддаватися мікробній контамінації [28,29].

Основи для мазей, що мають поверхневу дію, не повинні всмоктуватися.

**Стерильність.** Випробування на стерильність проводять вже на готових лікарських засобах, згідно до вимог Фармакопеї. Випробування на стерильність проводять за асептичних умов. З метою досягнення таких умов, що навколишнє середовище має бути адаптоване до способу проведення випробування [29,30].

Кількість лікарського засобу, взята для висівання на кожне живильне середовище, має бути згідно вимогам (ДФУ). Лікарський засіб емульгують у розведенні 1:10 за допомогою схожого емульгатора у схожому стерильному розчиннику. Наприклад: нейтральний розчин 1 г/л м'яного пептону, одержану емульсію вносять у живильне середовище, яке не містить емульгатора. Посіви необхідно інкубувати не менше 14 діб. Посіви переглядають кілька разів у період інкубації. Лікарський засіб витримує випробування на стерильність, якщо при візуальному обліку не виявляється зростання мікроорганізмів. При наявності зростання мікроорганізмів вважається, що лікарський засіб не витримує випробування на стерильність [29, 30].

**Відсутність механічних домішок.** В м'яких лікарських формах контролюють наявність сторонніх часток. Щоб уникнути пошкодження шкіри, мазь повинна бути профільтрована.

**Однорідність дозованих одиниць.** М'які препарати для нашкірного застосування випускають в однодозових контейнерах, які містять одну дозу препарату. М'які препарати, в котрих діючі речовини розчинені, мають витримувати випробування розрахунково-ваговим методом, а м'які препарати

в яких діючі речовини суспендована - методом прямого визначення однорідності вмісту. Випробування проводять, як зазначено для рідких дозованих форм. М'які препарати, що випускають в контейнерах із дозувальним пристроєм, використовують прилад, що дозволяє кількісно утримувати дозу, що вивільняється з контейнера. Збовтують контейнер протягом 5с, випускають одну дозу та відкидають [30]. Не менш як через 5 с знову збовтують контейнер протягом 5 с, випускають знову одну дозу та відкидають. Повторюють дану операцію ще три рази. Через 2 с випускають одну дозу препарату в збирач для проб. Кількісно збирають вміст збирача шляхом послідовних його промивання та визначають вміст діючої речовини в об'єднаному розчині. Повторюють процедуру, яка зазначена вище. ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту діючої речовини методом прямого визначення [30,31].

**Маркування.** На етикетках зазначають назву усіх допоміжних речовин Стерильно, де прийнято.

**Зберігання.** Якщо препарат містить воду або інші леткі компоненти, зберігають у повітропроникних контейнерах. Стерильні препарати зберігають у стерильних повітропроникних контейнерах із контролем першого розкриття [30, 31].

### **Висновки до розділу 1**

Проаналізовано й узагальнено дані літератури з питань біосинтезу природного антибіотику хлорамфеніколу, асортименту м'яких лікарських засобів на ринку України, асортименту лікарських засобів до складу яких входить антибіотик хлорамфенікол (левоміцетин) і вітчизняні виробники які виготовляють лікарські форми з хлорамфеніколом.

Аналіз джерел наукової літератури засвідчив актуальність використання лікарських засобів з антибіотиком хлорамфеніколом для лікування гнійних, опікових ран, що обумовлено високою частотою розвитку гнійно-запальних



захворювань та післяопераційних гнійних ускладнень, а також актуалізацією цих питань внаслідок воєних дій в Україні.

У сучасних умовах найбільш актуальним є використання м'яких лікарських засобів комплексної дії вітчизняного виробництва для місцевого лікування ран ранозагоювальних мазей, що мають антибактеріальні, протизапальні властивості та не вимагають частої зміни у процесі лікування.

Маркетинговими дослідженнями доведено, що станом на жовтень 2022 р. серед м'яких лікарських засобів 55% вітчизняного виробництва та 45% іноземного виробництва. Найбільшу частку мають лікарські форми протимікробної дії, а також комбіновані до складу яких входять антибіотики (насамперед цефалоспорины 3 покоління, фторхінолони, похідні імідазоду тощо), НПЗЗ (кеторолак, диклофенак, ібупрофен, німесулід тощо), анестетики (лідокаїн, новокаїн), місцеві антисептики (йод, брильянтовий зелений, хлоргексидин, декасан, мірамістин).

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема лікування гнійних ран залишається актуальною як в Україні, так і за її межами. Про це вказує значна кількість публікацій, присвячених вивченню цієї проблематики та переконливі статистичні дані. При цьому часто гнійно-запальні захворювання стають причиною розвитку септичних ускладнень або ж основною причиною лікарняної летальності [30, 31]. Тому застосування лікарських форм з антибіотиками, а саме м'яких лікарських форм є актуальним у сучасних умовах. Метою досліджень було обрано проведення мікробіологічного визначення морфологічних і культуральних властивостей штама-продуцента антибіотика хлорамфенікола і протимікробної активності м'якої лікарської форми, а саме мазі Левомеколь АТ «Фармак».

#### 2.1 Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктом дослідження була обрана м'яка лікарська форма – мазь з антибіотиком хлорамфеніколом (левоміцетіном) Левомеколь (АТ «Фармак»).



Склад:

*Діючі речовини:* хлорамфенікол, метилурацил;

1 г мазі складає хлорамфеніколу в перерахуванні на 100 % суху речовину – 7,5 мг; метилурацилу в перерахуванні на 100 % суху речовину – 40 мг;

*Допоміжні речовини:* поліетиленгліколь 1500, поліетиленгліколь 400.

*Основні фізико-хімічні властивості:* суспензійна мазь білого або білого із жовтуватим відтінком [31].

Хлорамфенікол - це продукт життєдіяльності мікроорганізму *Streptomyces venezuelae* (рис. 2.1). Його синтетичним аналогом є левоміцетин.

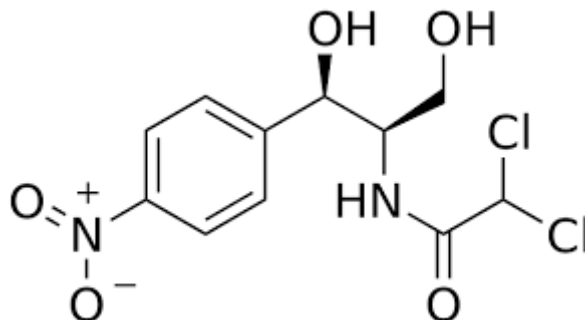


Рис.2.1 – Структура антибіотика хлорамфенікола

Хлорамфенікол є широко використовуваним антибіотиком, який конкурентно пригнічує активність пептидилтрансферази бактеріальних рибосом. Він був виділений у 1947 році з ґрунтової бактерії *Streptomyces venezuelae*, 2, 3, 4 хлорамфенікол швидко став «чудо-ліком» у лікуванні висипного тифу і досі використовується з цією метою там, де тиф є ендемічним. Хлорамфенікол є одним із найдавніших відомих галогенованих природних продуктів, що містить дихлорацетильну групу, яка має вирішальне значення для його антибактеріальної активності [31]. На сьогоднішній день охарактеризовано понад 4000 галогенованих природних продуктів, і кількість і структурна різноманітність цих сполук продовжується. швидко розширюватися. Однак, незважаючи на довгу історію відкриття галогенованих природних продуктів, ідентичність багатьох, які встановлюють галогенні замісники (або галогенази), з'явилися лише в останнє десятиліття, і лише невелика частина була охарактеризована механічно чи структурно.

Хлорамфенікол є бактеріостатичним антибіотиком, котрий пригнічує синтез білка шляхом зв'язування з 50S субодиницею бактеріальної рибосоми. Він активний проти як грамнегативних, так і грампозитивних бактерій, включаючи багато стійких до ліків штамів [32]. Хлорамфенікол виробляється

декількома грампозитивними ґрунтовими актиноміцетами, але біосинтез хлорамфенікола був проаналізований переважно в штамі *Streptomyces venezuelae* (рис.2.1, 2.2).

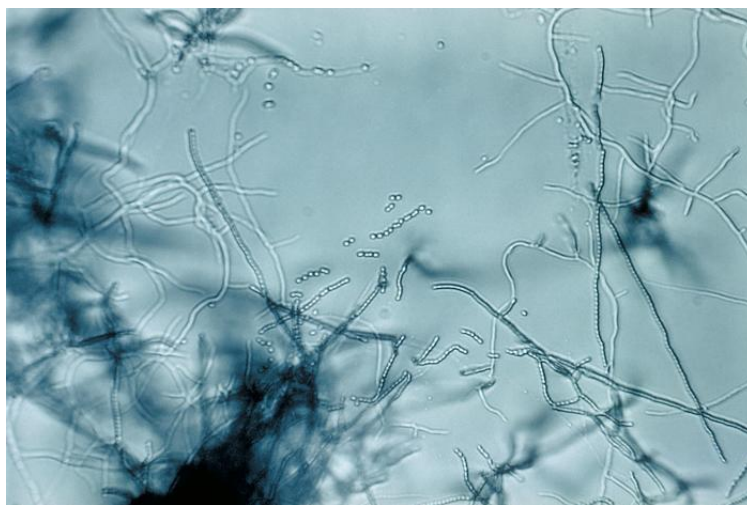


Рис. 2.2 – Морфологія *Streptomyces venezuelae*



Рис. 2.3 - Типовий штам-продуцент хлорамфеніколу *Streptomyces venezuelae*

На початкових стадіях біосинтезу хлорамфеніколу використовується шикіматний шлях, котрий призводить до виробництва хоризмової кислоти. Хоризмова кислота служить точкою розгалуження для біосинтезу ароматичних амінокислот (тирозину, триптофану та фенілаланіну) і для

виробництва *p*- амінобензойної кислоти, яка необхідна для біосинтезу фолієвої кислоти [32, 33].

Механізм дії: пригнічення синтезу білка в мікроорганізмах, інгібування синтезу ферменту, що переносить пептидний ланцюг на рибосомі до нової амінокислоти.

Хлорамфенікол проявляє бактеріостатичну активність, але на більшість штамів гемофільної палички, пневмококка, деяких видів шигелл діє бактерицидно. Лікарська стійкість до препарату розвивається відносно повільно, при цьому, як правило, перехресної стійкості до інших засобів хіміотерапії не виникає [33].

Потрібно враховувати, що хлорамфенікол, може токсично впливати на кровотворну систему (гранулоцитопенія, інколи зменшення числа еритроцитів). У важких випадках токсичного впливу на кістковий мозок можливий розвиток апластичної анемії. Важкі ускладнення з боку кровотворної системи частіше пов'язані з застосуванням великих доз препарату, особливо у дітей раннього віку [33, 34].

Препарат протипоказаний при порушеннях функції печінки. Великі дози також можуть викликати психомоторні розлади, зорові та слухові галюцинації, зниження гостроти зору та слуху [34].

## **2.2 Методи досліджень**

При виконанні кваліфікаційної роботи застосовували стандартні, загальноприйняті мікробіологічні, біотехнологічні методи досліджень штамів-продуцентів і специфічної активності їх метаболітів (антибіотику хлорамфенікол) відповідно до ДФ України і інших нормативних документів [4, 8, 13].

Усі дослідження виконували у асептичних умовах з використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія).

**Приготування препарату-мазка.** На предметне скло наносять бактеріологічною петлею краплину стерильного фізіологічного розчину або

води очищеної, потім обережно знімають культуру штаму-продуценту з щільного поживного середовища, розтирають у краплині і тонким шаром розподіляють на поверхні скла. Мазок підсушують на повітрі, фіксують і зафарбовують. Висушування препарату виконують на повітрі або в термостаті. Фіксація висушеного препарату потрібна для забезпечення кращого прилипання мікробних клітин до скла, а також для того, щоб убити мікроорганізми, оскільки мертві клітини легше зафарбовуються, ніж живі. Фіксацію препарату виконують над полум'ям спиртівки [4].

**Зафарбовування препарату-мазка.** Метод звичайного зафарбовування. Для зафарбовування використовують, як правило, який-небудь розчин для забарвлення, найчастіше – фуксин Пфейффера або метиленовий синій. Методика зафарбовування: на фіксований препарат піпеткою наносять декілька крапель забарвлюючого розчину так, щоб покрити всю поверхню мазка: фуксин Пфейффера на 1–2 хв, метиленовий синій – на 3–5 хв. Після цього фарбу змивають водою, а мазок просушують між листами фільтрувального паперу або на повітрі (рис.2.4).



Рис. 2.4 – Приготування і фарбування препарату штама-продуцента

Готовий препарат вивчали за допомогою світлового мікроскопа Granum W10 у імерсійній системі (об'єктив x 100) [4].

**Метод послідовних серійних розведень.** Актимікробну активність досліджуваних зразків визначали за допомогою методу послідовних серійних розведень їх у рідкому живильному середовищі з визначенням мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК) (мінімальної концентрації препарату, яка візуально повністю пригнічувала ріст тест-штаму мікроорганізму) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) препарату (мінімальної концентрація препарату, яка цілком інактивувала тест-культуру мікроорганізму, що проявлялось відсутністю росту на поживному середовищі) [4, 8].

Роботу починають із приготування розчинів антибіотика. Для цього в ряд стерильних пробірок наливають по 2 мл рідкого живильного середовища.

У першу пробірку вносять 2 мл вихідного розчину антибіотика та ретельно перемішують суміш. Після цього 2 мл рідини з першої пробірки переносять у другу, повторюючи перемішування, далі 2 мл з другої пробірки переносять до третьої і т. д.

З передостанньої пробірки 2 мл розчину видаляють антибіотика. При такому способі розведення в кожній пробірці буде по 2 мл розчину антибіотика і в кожній наступній пробірці його концентрація буде в два рази менше, ніж у попередній. Середовище в останній пробірці розчину антибіотика не містить і є контрольним для зростання культури.

Після приготування розведень у всі пробірки вносять по 0,1 мл суспензії клітин мікроорганізмів.

Приготуйте мікробну суспензію: для цього візьміть чисту культуру мікроорганізму, що виросла на скошеному агарі, додайте у пробірку 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і змийте культуру, обертаючи пробірку між долонями рук. Перенесіть суспензію у чисту пробірку і, додаючи ізотонічний розчин натрію хлориду, доведіть її каламутність до каламутності, порівняної з оптичним стандартом на 5 ОД.

Пробірки енергійно перемішують та поміщають на 18 – 24 (48) годин для вирощування за оптимальної температури. Облік результатів проводять

подвійно: спочатку переглядають пробірки, щоб за помутнінням середовища визначити наявність зростання мікроорганізмів. Помутніння середовища свідчить про наявність високої чисельності бактерій (понад  $10^7$  кл/мл). Середовище в пробірках, в яких антибіотик знаходиться в концентраціях, достатніх для пригнічення мікроорганізмів росту, залишається прозорим. Найменша концентрація антибіотика, при якій розмноження мікроорганізмів вже не відбувається, а вміст пробірок залишається прозорим, відповідає найменшій інгібуючій концентрації даного антибіотика щодо мікроорганізму, що вивчається, і розглядається як бактеріостатична, що означає затримку росту бактерій, але не наявність їх загибелі (рис. 2.5).

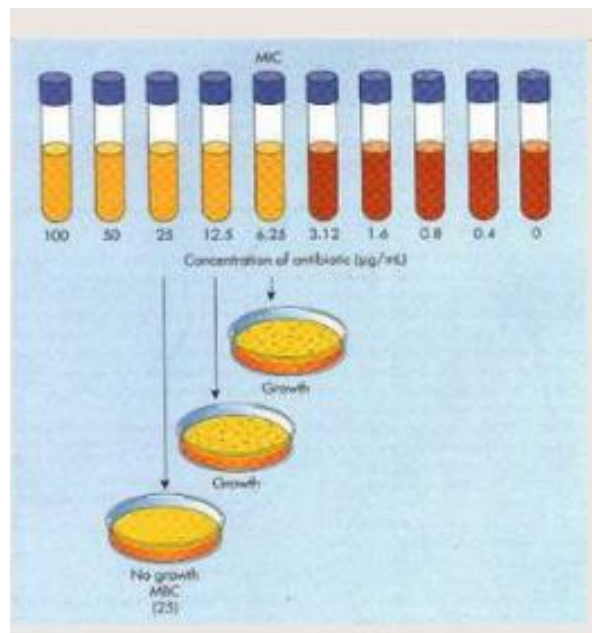


Рис. 2.5 - Схема експерименту щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотика методом серійних розведень препарату в рідкому живильному середовищі.

### **Метод дифузії в агар (метод «колодязів»).**

Дослідження антимікробної дії зразків м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом в дослідах *in vitro* проводили методом дифузії в агар у модифікації «колодязів» [8, 13]. Цей метод ґрунтується на здатності АФІ дифундувати в агарове середовище, яке попередньо засіяно культурами



мікроорганізмів. Результати досліджень дозволяють характеризувати антимікробну активність продукту, оскільки зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин в щільне живильне середовище.

Оцінка результатів мікробіологічного дослідження методом дифузії в агар проводилась за ступенем затримки росту у зоні нанесення досліджуваної композиції. Для цього застосовували наступні критерії:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також затримка до 10 мм вказує на відсутність чутливості мікроорганізму до досліджуваного препарату;
- зона затримки росту діаметром 10-15 мм вказує на низьку чутливість культури до досліджуваної концентрації антибактеріальної речовини;
- зона затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюється як показник чутливості мікроорганізму до досліджуваної лікарської речовини;
- зона затримки росту більше 25 мм свідчить про високу чутливість мікроорганізму до досліджуваних препаратів [Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007] (рис. 2.6).

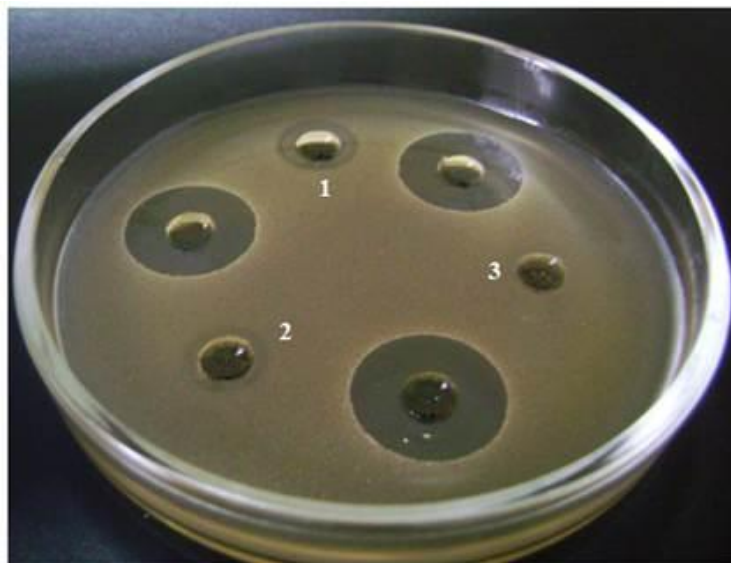


Рис. 2.6 – Результат проведення методу дифузії в агар

**Тест-культури.** Для визначення антимікробної активності, згідно рекомендацій ВООЗ і ДФ України, використовували тест-штами [8, 13]:

*Staphylococcus aureus* ATCC 25923,

*Escherichia coli* ATCC 25922,

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,

*Bacillus subtilis* ATCC 6633,

*Proteus vulgaris* ATCC 4636,

*Candida albicans* ATCC 885/653.

Мікробне навантаження при проведенні мікробіологічних досліджень становило  $10^7$  мікробних тіл на 1 мл середовища (рис. 2.7).



Рис. 2.7 - Приготовані суспензії мікроорганізмів

### **Поживні середовища.**

При виконання дослідів були застосовані наступні рідкі і щільні поживні середовища: м'ясо-пептоний бульон (МПБ), м'ясо-пептонний агар (МПА) (поживні середовища для роботи з бактеріальними культурами), бульон Сабуро, агар Сабуро (для роботи з культурами грибів), а також фізіологічний розчин хлориду натрію (рис. 2.8 – 2.11) [8, 13].

**Поживне середовище МПА (М'ясо-пептонний агар).** Використовується для культивування та вивчення культуральних властивостей бактерій.

Склад, г/л:

Панкреатичний гідролізат рибного борошна	12,0
Пептон ферментативний	12,0
Натрію хлорид	6,0
Агар мікробіологічний	10,0±2,0
pH	7,1±7,5

Для використання м'ясо-пептонного агару необхідно: 1 л дистильованої води, кип'ятити протягом 2 хвилин до повного розчинення агару, провести фільтрацію через ватно-марлієвий тампон і простерилізувати автоклавуванням при 121°C протягом 15 хвилин. Необхідно охолодити середу до 45-50°C, розлити шаром 4-6 мм в стерильні чашки Петрі, після застигання підсушити в термостаті при 37±1°C. Термін підсушування 40-60 хвилин.



Рис. 2.8 - Поживне середовище МПА (м'ясо-пептонний агар)



Рис. 2.9 - Поживне середовище МПБ (м'ясо-пептонний бульон)

**Поживне середовище агар Сабуро.** Використовується для культивування та вивчення культуральних властивостей грибів.

Склад, г/л:

Панкреатичний гідролізат рибного борошна	10,0
Панкреатичний гідролізат казеїну	10,0
Дріжджовий екстракт	2,0
Натрію фосфат однозаміщений	2,0
Д – глюкоза	40,0
Агар	10,0±3,0
рН	6,0±0,3

Для використання середовища Сабуро треба: 40 г сухого середовища розмішати в 1 л дистильованої води, кип'ятити 2 хвилини до повного розчинення агару, профільтрувати через ватно-марлієвий тампон і простерилізувати автоклавуванням при 121°C протягом 15 хвилин. Середу

охолодити до 45-50°C, розлити в стерильні чашки Петрі і після застигання підсушити в термостаті при 23±2°C протягом 40±5 хвилин.



Рис. 2.10 - Поживне середовище бульон Сабуро



Рис. 2.11 - Поживне середовище агар Сабуро

**Статистичні методи.** Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010 [13].

## Висновки до розділу 2

Наведено характеристику обраного об'єкту дослідження: м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфенікол – мазь Левомеколь (АТ «Фармак»).

Детально описано мікробіологічні і біотехнологічні методи дослідження штаму-продуценту *Streptomyces venezuelae* (визначення морфологічних і культуральних властивостей), методи визначення антимікробної активності вторинного метаболіту – антибіотичної речовини хлорамфеніколу у складі мазі Левомеколь методом серійних розведень і методом дифузії в агар.

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

В якості штама-продуцента антибіотика хлорамфенікола можливо використовувати штам Lv 100 - *Streptomyces venezuelae* з колекції культур мікроорганізмів продуцентів антибіотиків Львівський національний університет імені Івана Франка. Характеристика штама-продуцента наведена у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Характеристика штама-продуцента антибіотика хлорамфенікол

Назва:	<i>Streptomyces venezuelae</i>		
Lv номер:	<b>100</b>		
Інші колекційні номери:	DSM 40230, ATCC 10712, IMET 41356, NRRL B-2277, RIA 1288		
Інформація:	Типовий штам, продуцент хлорамфеніколу		
<b>Умови зберігання:</b>			
Середовище:	M2: Вівсяне середовище (BC)		
Температура вирощування:	28 <sup>0</sup> C		
<b>M2: Вівсяне середовище (BC)</b>			
Склад:	Вівсяна крупа	40.0	г
	NaCl	5.0	г
	Агар	17.0	г
	Вода водопровідна	1000.0	мл
Стерилізація при 0,7 - 0,9 атм - 45 хв, рН 7,5.			

### 3.1. Визначення морфологічних і культуральних властивостей штаму-продуцента *Streptomyces venezuelae*

Для вивчення морфології штама-продуцента *Streptomyces venezuelae* виготовляли препарат для мікроскопії, який забарвлювали за простим методом (методика наведена у розділі 2).

Для підготовки мазків досліджуваний матеріал розподіляли тонким шаром на поверхні чистого, знежиреного предметного скла. Наступним шагом було висушування препарату. Далі мазок фіксувався над полум'ям спиртівки. Для проведення мікроскопії використовувався простий метод забарвлення метиленовим синім.

Готовий препарат вивчали за допомогою світлового мікроскопа Granum W10 у імерсійній системі (об'єтив x 100) (рис. 3.1).



Рис. 3.1 - Мікроскопія препарату штаму –продуцента *Streptomyces venezuelae* при фарбуванні простим методом.

Визначення культуральних властивостей проводили на щільних агаризованих поживних середовищах. Для цього розплавлене і простерилізоване поживне середовище розливали по стерильних чашках Петрі. Після застигання агару чашки вміщували в термостат догори дном для підсушування на 1 годину.



У кількох чашках Петрі з поживним середовищем обережно припіднімають кришку і на центр агарової пластинки наносять краплину суспензії культури штама-продуцента *Streptomyces venezuelae*. За допомогою стерильного скляного шпателя обережно розтираємо краплину по поверхні поживного середовища чашки. Чашки Петрі з посівами ставимо у термостат для вирощування протягом 2-4 діб. Переглядають і вивчають культуральні ознаки колоній (форму, профіль, структуру, поверхню, колір). Отримані результати наведені на рисунку 3.2.



Рис. 3.2 – Культуральні ознаки штама-продуцента *Streptomyces venezuelae*

### **3.2 Визначення антимікробної активності мазі з антибіотиком хлорамфеніколом *in vitro* методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі**

Протимікробну активність дослідних зразків мазі з хлорамфеніколом (Левомеколь) вивчали *in vitro* методом двократних серійних розведень (методика наведена у розділі 2).

Для отримання основних розчинів досліджувані зразки мазі розчиняли у стерильній воді очищеній. Для проведення досліджень використовували розчин мазі у воді очищеної. Далі в пробірках готували ряд дворазових

розведень зразків в рідкому поживному середовищі (10 пробірок). Для цього готували ряд пробірок з поживним середовищем по 1 мл у кожній пробірці, в першу пробірку додавали 1 мл розчину зразка (отримуємо розведення 1/2/мл), далі з першої пробірки переносили 1 мл в другу пробірку (розведення зразка становить 1/4/мл) і т.д., з останньої пробірки 1 мл розчину виливаємо. При роботі з бактеріальними культурами використовували м'ясо-пептонний бульон (МПБ), при роботі з культурами грибів – бульйон Сабуро.

Додатково готували контролі: контроль поживних середовищ (МПБ, бульйон Сабуро), контроль росту тест-мікроорганізмів у поживних середовищах.

При проведенні дослідів використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів (грампозитивні - *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативні - *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636) та дводобову культуру грибів *Candida albicans* ATCC 885/653 у фізіологічному розчині.

У кожен пробірку з розведенням зразків і у контроль росту тест-культури вносили по 0,1 мл мікробної зависі тест-штаму.

Пробірки з посівами поміщали в термостат для інкубації – бактеріальні культури при температурі  $32,5 \pm 2,5$  °C на 18-24 години, культуру дріжджеподібного гриба при  $22,5 \pm 2,5$  °C на 48 годин.

Облік результатів проводили візуально за наявністю або відсутністю каламутності середовища в пробірках.

В контролях тест-мікроорганізму повинен спостерігатися ріст мікроорганізмів; контроль середовища повинен бути стерильним. При виявленні росту мікроорганізму в присутності препарату у всіх розведеннях роблять висновок, що досліджуваний штам є резистентним до максимальної концентрацій зразка, тобто досліджуваний зразок не має антимікробної активності по відношенню до тест-культури.

В результаті проведених досліджень по вивченню протимікробних властивостей досліджуваних зразків мазі з хлорамфеніколом по відношенню до різних культур мікроорганізмів були отримані результати, які наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Антимікробні властивості мазі з хлорамфеніколом (метод серійних розведень)

Зразок	Тест-культура мікроорганізма											
	<i>Staph. aureus</i> ATCC 25923		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>Ps. aerug.</i> ATCC 27853		<i>Pr. vulg.</i> ATCC 4636		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633		<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	
	Розведення в 1 мл											
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
Мазь з хлорамфеніколом	1/512	1/256	1/128	1/64	1/128	1/64	1/64	1/64	1/512	1/256	1/8	1/8
Контроль росту тест-культури	+		+		+		+		+		+	
Контроль поживного середовища: МПБ, бульон Сабуро	-		-		-		-		-		-	
	-		-		-		-		-		-	

Примітка: «-» - відсутність росту мікроорганізму;  
«+» - наявність росту мікроорганізму.

Дані які отримані експериментально, представлені в таблиці 3.1, свідчать про те, що контроль поживних середовищ (МПБ і бульйон Сабуро) стерильний, контроль росту тест-культур показав наявність росту усіх мікроорганізмів ( в МПБ - *S. aureus* ATCC 25293 , *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636; в бульйоні Сабуро - *C. albicans* ATCC 885-653).

Результати наведені у табл. 3.1 свідчать, що протибактеріальна активність мазі з хлорамфеніколом більше виражена по відношенню до грампозитивних культур (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і *Basillus subtilis* ATCC 6633, МБсК і МБцК становить 1/512 і 1/256 розведення відповідно).

По відношенню до грамнегативних тест-культур антибактеріальна дія складає: до *Escherichia coli* ATCC 25922 – МБсК і МБцК розведення 1/128 і 1/64 мл відповідно; до *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 1/128 і 1/64 мл відповідно; до *Proteus vulgaris* ATCC 4636 1/64 і 1/64 мл відповідно.

Дріжджеподібний гриб *Candida albicans* ATCC 885/653 є помірно чутливим до дії мазі з хлорамфеніколом і діючим розведенням є 1/8.

Таким чином, отримані експериментальні результати показали широкий спектр протимікробної дії мазі з антибіотиком хлорамфеніколом (Левомеколь).

### **3.3 Визначення антимікробної активності мазі з антибіотиком хлорамфеніколом *in vitro* методом дифузії в агар**

Протимікробну активність дослідних зразків мазі з хлорамфеніколом (левоміцетіном) вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів») (методика наведена у розділі 2).

До чашок Петрі, які встановлені на горизонтальній поверхності, вносили по 10 мл розтопленого «голодного агару МПА. Після застигання даного нижнього шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали 4 стерильні скляні тонкостінні циліндри (внутрішній діаметр –  $6,0 \pm 0,1$  мм, висота –  $10,0 \pm 0,1$  мм). Навколо заливали верхній шар, що складався з 14 мл розтопленого та охолодженого до 45-48 °С агару, змішаного з посівною дозою тест-мікроорганізму. При роботі з бактеріальними культурами для другого шару використовували м'ясо-пептонний агар (МПА), при роботі з дріжджеподібним грибом – агар Сабуро) (рис. 3.3).

Після охолодження верхнього шару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили досліджувані зразки мазі до повного їх заповнення (0,25-0,3 мл).

В якості досліджувальних зразків використовували мазь з антибіотиком хлорамфеніколом (Левомеколь).



Рис. 3.3 - Підготоване контаміноване живильне середовище

Чашки Петрі з посівами поміщали в термостат – бактеріальні культури при температурі  $32,5 \pm 2,5$  °C на 18-24 години, культуру дріжджеподібного гриба при  $22,5 \pm 2,5$  °C на 48 годин.

Отримані експериментальні дані наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Антибактеріальні властивості мазі з антибіотиком хлорамфеніколом

Досліджу- ваний зразок	Тест-мікроорганізм					
	<i>Staphylococ- cus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм						
Мазь з хлорамф- еніколом	26,2±0,4	23,2±0,5	22,8±0,5	21,5±0,6	25,5±0,4	13,8±0,6

Отримані результати, що наведені у табл. 3.2 демонструють і також підтверджують широкий спектр протимікробної дії досліджуваної мазі, активність є по відношенню до грампозитивних культур мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633), до грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa*

ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636) і по відношенню до дріжджеподібного грибу *Candida albicans* ATCC 885/653 у різному ступені.

Результати свідчать, що грампозитивні бактерії найбільш чутливі до дії мазі з антибіотиком хлорамфеніколом, діаметр зон затримки росту більше 25 мм і складає по відношенню до *Staphylococcus aureus* ATCC 25923  $26,2 \pm 0,4$  мм, *Basillus subtilis* ATCC 6633 -  $25,5 \pm 0,4$  мм.

Грамнегативні тест-культури мають чутливість до мазі з хлорамфеніколом, діаметр зон затримки росту 15-25 мм і складає по відношенню до *Escherichia coli* ATCC 25922 -  $23,2 \pm 0,5$  мм, *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 27853 -  $22,8 \pm 0,5$  мм, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 -  $21,5 \pm 0,6$  мм.

Діаметр зони затримки росту грибу *Candida albicans* ATCC 885/653 складає  $13,8 \pm 0,6$ , що є менше 15 мм, тобто слабку чутливість до зразків досліджувальної мазі.

Отримані результати наведено на рис. 3.4.

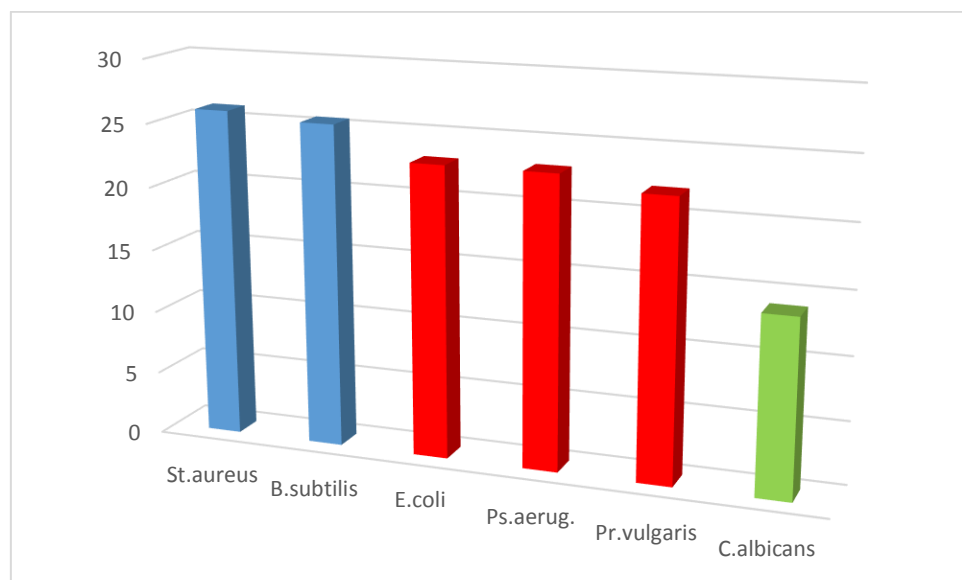


Рис. 3.4 – Результати протимікробної активності мазі з антибіотиком хлорамфеніколом

Таким чином, проведені мікробіологічні дослідження протимікробної активності мазі з хлорамфеніколом методами серійних

розведень у рідкому поживному середовищі і методом дифузії в агар підтвердили широкий спектр протимікробної дії і найбільшу активність по відношенню до грампозитивних культур, далі за ступенем дії чутливі грамнегативні культури і низьку чутливість має культура дріжджеподібного грибу рода *Candida*.

### **Висновки до розділу 3**

1. Проведено мікробіологічні дослідження з вивчення морфологічних і культуральних властивостей штама-продуцента *Streptomyces venezuelae* який є продуцентом антибіотика хлорамфенікола.

2. За допомогою методу серійних розведень встановлені мінімальні бактеріостатичні і мінімальні бактеріцидні розведення зразків мазі з антибіотиком хлорамфеніколом (мазь Левомеколь) по відношенню до грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636) бактерій і по відношенню до дріжджеподібного грибу *Candida albicans* ATCC 885/653.

3. Методом дифузії в агар встановлено, що найбільш чутливими до антимікробної дії мазі з антибіотиком хлорамфеніколом є тест-культури грампозитивних бактерій, грамнегативні тест-штами бактерій чутливі, а дріжджеподібний гриб *Candida albicans* ATCC 885/653 має низьку чутливість.

4. Мікробіологічними дослідженнями доведено, що м'яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфеніколом (мазь Левомеколь), має широкий спектр протимікробної дії.

## ВИСНОВКИ

Незважаючи на вагомі досягнення у сучасній медицині, хірургії та розробку численних методів лікування гнійних ран, опіків, відомий принцип комплексного підходу до їх лікування, який передбачає комбінацію хірургічних та медикаментозних методів, не втрачає своєї актуальності. При цьому важливе місце в лікуванні гнійних ран м'яких тканин, опіків займають багатокомпонентні лікарські препарати для місцевого застосування, які дозволяють забезпечити максимальну концентрацію активних субстанцій у вогнищі запалення і складовою таких засобів є АФІ з протимікробною дією, а саме антибіотики.

1. Проведено аналіз даних наукової літератури з питань біосинтезу природного антибіотику хлорамфеніколу і штаму продуценту, асортименту м'яких лікарських засобів на ринку України для лікування гнійних ран і опіків, асортименту лікарських засобів до складу яких входить антибіотик хлорамфенікол (левоміцетин) і вітчизняні виробники які виготовляють лікарські форми з хлорафеніколом.

2. Обрано об'єкт дослідження: м'яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфенікол – мазь Левомеколь (АТ «Фармак») і методи дослідження для визначення морфологічних і культуральних властивостей штаму-продуценту *Streptomyces venezuelae*, методи визначення антимікробної активності мазі Левомеколь.

3. Проведено комплекс мікробіологічних досліджень з вивчення морфологічних і культуральних властивостей штама-продуцента *Streptomyces venezuelae* антибіотика хлорамфенікола і протимікробної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом (мазь Левомеколь).

4. За допомогою методу серійних розведень встановлені мінімальні бактеріостатичні і мінімальні бактерицидні розведення зразків мазі з антибіотиком хлорамфеніколом на прикладі мазі Левомеколь по відношенню



до грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633), грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636) бактерій і по відношенню до дріжджеподібного грибу *Candida albicans* ATCC 885/653.

5. Методом дифузії в агар встановлено, що найбільш чутливими до антимікробної дії мазі з антибіотиком хлорамфеніколом є тест-культури грампозитивних бактерій, грамнегативні тест-штами бактерій чутливі, а дріжджеподібний гриб *Candida albicans* ATCC 885/653 має низьку чутливість.

6. Отримані результати мікробіологічних досліджень показали, що м'яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфеніколом, а саме мазь Левомеколь, має широкий спектр протимікробної дії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

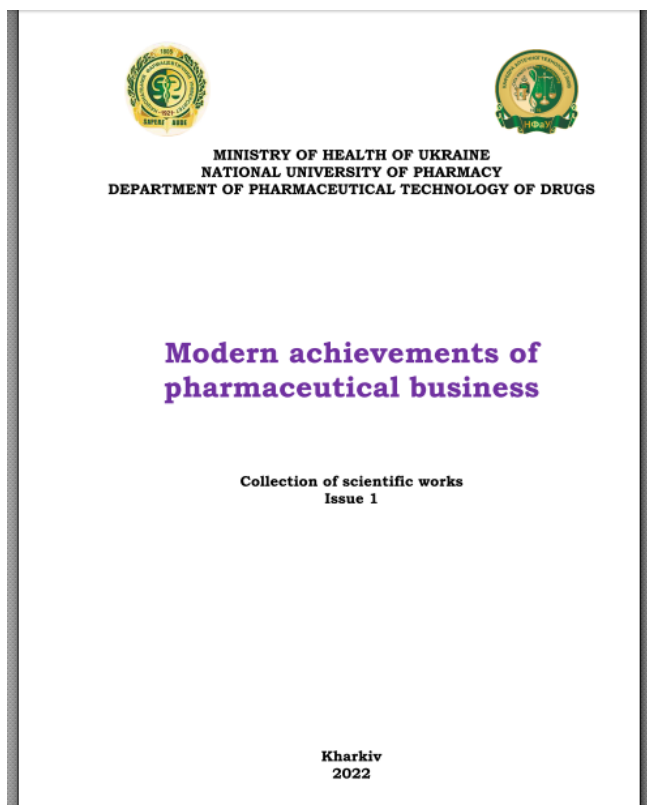
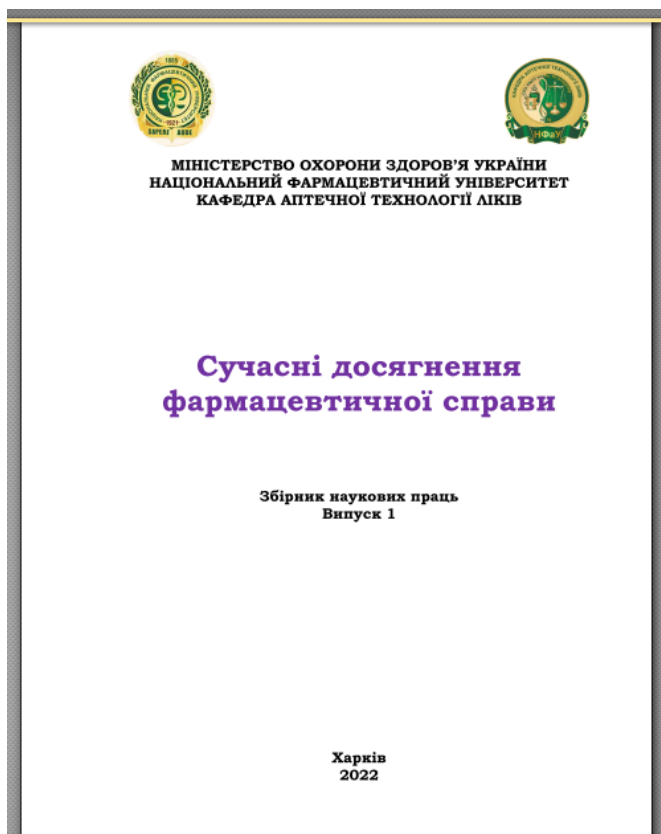
1. Аветіков, Д. С., Ставицький, С. О., Трапова, Х. О., Розколупа, О. О. Ретроспективний аналіз різних методик консервативного лікування рубцевозміненої шкіри на доопераційному етапі. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 5. С. 47–9.
2. Ashalatha, Karthik G. Vaidya, & Pooja B. Advances in wound healing and wound care technologies – a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2020. Vol 62. № 1. P. 183–191.
3. Білоус С. Б., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування. *Фармацевтичний журнал*. 2010. № 2. С. 16-26.
4. Векірчик К. М., Либідь К. Н. Практикум з мікробіології : Навч. посібник. Київ : 2001. 144 с.
5. Велігоцький М. М., Бугаков І. Є. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами. *Український журнал хірургії*. 2009. № 1. С. 22-23.
6. Велігоцький М. М., Булгаков І. Є. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами. *Український журнал хірургії*. 2009. № 1. С.22-23.
7. Власенко І. Л., Давтян Л. Л. Порівняльний аналіз ринку дерматологічних лікарських засобів в Україні за 2013 та 2018 рр. Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018. С. 194–204
8. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широкобоков В. П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рекомендації. Київ : 2004. 38 с.
9. Characterization of Streptomyces Species and Validation of Antimicrobial Activity of Their Metabolites through Molecular Docking / S. Bhandari, B. Raj Bhattarai, A. Adhikari, B. Aryal : *Processes*, 2022. 2149 p.

- 10.Глущенко О. М., Полова Ж. М. Дослідження ринку м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4. С. 51-56.
- 11.Державний реєстр лікарських засобів України : URL: <http://www.drlz.kiev.ua> ( дата звернення : 25.10.2022).
- 12.Державна служба статистики України : URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/> ( дата звернення: 18.10.2022).
- 13.Державна Фармакопея України. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. 1128 с.
- 14.Довідник “Компендіум” : URL: <http://compendium.com.ua> ( дата звернення 15.10.2022).
- 15.Esposito S., Noviello S., Leone S. The epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infection. 2016. 109-115 p.
- 16.Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. рекомендації / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачева, Ч. О. Бутко, Ю. Б. Ларяновська ; Харків: НФаУ, 2013. 52 с.
- 17.Hettiaratchy S. N., Dziewulski P. D. Pathophysiology and types of burns. New York, 2004. 521 p.
- 18.Ismail, Z. B., Alshehabat, M. A., Hananeh, W., Daradka, M., Ali, J. F. H., & El-Najjar, E. K. Recent advances in topical wound healing products with special reference to honey : a review. *Research Opinions in Animal and Veterinary Sciences*. 2015. Vol. 5. № 20. P. 76–83.
- 19.Методичні рекомендації : «Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран» / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. Харків: НФаУ, 2013. 52 с.
- 20.М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, О.В. Лукієнко та ін. ; за ред. О.І. Тихонова ; НФаУ. Харків : Золоті сторінки, 2003. 11 с.

21. Нагайчук В. І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками. *Мистецтво лікування*. 2010. № 5. С. 24-27.
22. Орябінська Л. Б., Дзигун Л. П., Поліщук В. Ю. Біотехнологія антибіотиків: Лабораторний практикум: навч. посіб. для студ. спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія», освітня програма «Біотехнології» / КПІ ім. Ігоря Сікорського. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020. 40 с.
23. Поляк О.Б. Антибіотики ароматичного ряду: синтез, стереоізомерія, методи аналізу. Антибіотики гетероциклічної будови:  $\beta$ -лактамі антибіотики, 2018. 47 с.
24. Про затвердження Класифікатора лікарських форм : наказ МОЗ України від 07.07.2006 р. № 500. URL: <https://www.apteka.ua/article/3482> ([дата звернення 01.11.2022](#)).
25. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів : Наказ МОЗ № 283 від 18.05.2015. *Тижневик Аптека*. 2015. № 10. С. 14-15.
26. Rolstadt B., Ovington L. Principles of wound management. Acute and Chronic Wounds: Current Management Concepts. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby/Elsevier, 2007. 391-425 p.
27. Sen, C. K. (2019). Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Advances in Wound Care*. 2019. Vol 8. № 2. P. 39–48.
28. Stockley`s Herbal Medicine Interactions. E. Williamson E, S. Driver, K. Baxter. 2nd ed. London : InTechOpen, 2016. 392 p.
29. Худоярова О. С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей вищих педагогічних навчальних закладів. Вінниця : ТОВ «Нілан – ЛТД», 2018. 194 с.
30. Чумак А. А., Мележик О. В., Цейслер Ю. В. Антибіотики : опорний конспект лекцій / Університет «Україна», 2020. 74 с.

31. Шапринський В. О., Скальський С. С., Паламарчук С. В., Шапринський Є. В. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми. Шпитальна хірургія. *Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2015. № 3. С. 70-73.
32. Шостак Т. А., Білоус С. Б., Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г. Порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м'яких лікарських засобів. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 136-139.
33. Шульга С. І, Попова І. В, Сімурова Н. В, Зінченко Н. Ю. Фармацевтична хімія, Конспект лекцій для студентів за напрямом підготовки – Біотехнологія (денної та заочної форм навчання) / КНУХТ, 353 с.
34. Vons B. V., Chubka M. B., Groshovyi T. A. Market analysis of semisolid dosage forms registered in Ukraine and research of excipients included to their formulas. *Фармацевтичний часопис*. 2015. Vol. 1. № 1. P. 55-61.
35. Zhong W., Ahmad A., Xing M. M. Q., Yamada P. & Hamel C. Impact of Textiles on Formation and Prevention of Skin Lesions and Bedsores. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2008. Vol 27. № 1. P. 21-28.

## ДОДАТКИ. Публікації за темою роботи



УДК 615.1  
С 89

**Редакційна колегія:** проф. Котвицька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Вишнеvsька Л. І., доц. Семченко К. В., доц. Марченко М. В., доц. Ковальова Т. М., ас. Коноваленко І. С.

**Відповідальні секретарі:** доц. Семченко К. В., доц. Марченко М. В.

С 89 Сучасні досягнення фармацевтичної справи: збірник наукових праць, випуск 1. – X.: Вид-во НФаУ, 2022. – 264 с.

**Modern achievements of pharmaceutical business: collection of scientific works, issue 1. – Kharkiv, NUPH publishing house, 2022. – 264 p.**

Збірник містить матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (10-11 листопада 2022 р.).

Розглянуто теоретичні та практичні аспекти розробки, виробництва, контролю якості, стандартизації лікарських засобів, а також організації фармацевтичної справи на сучасному етапі.

Для широкого кола магістрантів, аспірантів, докторантів, співробітників фармацевтичних та біотехнологічних підприємств, фармацевтичних фірм, викладачів ЗВО.

Collection contains materials of the X International scientific-practical conference "Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology" (November 10-11, 2022).

Theoretical and practical aspects of the development, production, quality control, standardization of medicinal products, as well as the organization of the pharmaceutical business at the current stage are considered.

This collection is intended for a wide range of graduate students, doctoral students, employees of pharmaceutical and biotechnological enterprises, pharmaceutical companies, teachers of higher educational institutions.

*Редколегія не завжди поділяє погляди авторів статей.*

*Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей.*

*Матеріали подаються мовою оригіналу*

УДК 615.1  
© НФаУ, 2022

#### ВИКОРИСТАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ЕКОЛОГІЧНОГО МАРКЕТИНГУ У ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

<i>Балабанова В. О., Рогозя О. Ю.</i>	85
<b>РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ГЕЛЮ</b>	
<i>Батал Л., Редько Н. Р., Українська Х. Р., Курченко Д. Ю., Коноваленко І. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І.</i>	86
<b>ВИЗНАЧЕННЯ МАПРОТИЛІНУ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДІННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ</b>	
<i>Баворка С.В., Карпушина С.А.</i>	91
<b>РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ УРОЛОГІЧНОЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ ТА УМОВ ЇЇ ЕКСТРАГУВАННЯ</b>	
<i>Бензлебар Р., Риндіна М. К., Романовська І. О., Раззувасва А. А., Непочатова К. М., Галайда Ю. В., Бізецька С. В., Мельник І. С., Семченко К. В., Коноваленко І. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І.</i>	92
<b>ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ПОЖИВНОГО СЕРЕДОВИЩА ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЗАСІВНОГО МАТЕРІАЛУ ГРИБА <i>BLAKESLEA</i> <i>TRISPORA</i></b>	
<i>Бібо В. П., Зубарева І. М., Кузьмінч О. М.</i>	97
<b>МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ</b>	
<b>М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З АНТИБІОТИКОМ</b>	
<i>Бідось К.П., Стрілець О.П.</i>	99
<b>ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗШИРЕННЯ НОМЕНКЛАТУРИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У НОСОГЛОТЦІ</b>	
<i>Богущька О. С., Мельниченко А. С.</i>	100
<b>ТЕОРЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ДОСВІДУ ВИКОРИСТАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН В СКЛАДІ САМОЕМУЛЬГУВАЛЬНИХ КОМПОЗИЦІЙ</b>	
<i>Боднар Л. А., Половко Н. П.</i>	101
<b>РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЧНОГО ГЕЛЮ З ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ</b>	
<i>Бодол А. Г., Плузіна Т. В., Безрукавий С. А.</i>	104
<b>ВСТАНОВЛЕННЯ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТРАВИ ТИМОФІВКИ ЛУЧНОЇ</b>	
<i>Бондаренко І.С., Кисличенко В.С.</i>	105

В результаті проведення експериментальної роботи, було виявлено, що в усіх дослідних варіантах спостерігався ріст та накопичення біомаси гриба *Blakeslea trispora*.

Серед трьох досліджуваних джерел вуглецю (гідролізати вівсяного, кукурудзяного, гречаного борошна) найбільш сприятливим виявився гідролізат вівсяного борошна в комбінації з соєвим молоком (джерело азоту) (варіант експерименту 1). В такому варіанті кількість біомаси становить: 1,95 г/100 мл для (+) штаму і 1,41 г/100 мл для (-) штаму гриба, що, в середньому, перевищує контрольні значення в 1,4 рази. Концентрація міцелію на середовищах з соєвим молоком та гідролізатами кукурудзяного і гречаного борошна (варіанти 2 і 3) нижче, ніж у варіанті 1 приблизно на 17 %.

Порівнюючи результати, отримані на середовищах з різними джерелами азоту - соєвим молоком та глютенем, в комбінації з вказаними джерелами вуглецю, виявили, що глютен є більш ефективним поживним компонентом, ніж соєве молоко. Позитивні результати спостерігались також в усіх дослідних варіантах (варіанти 4, 5, і 6). Але серед цих трьох досліджуваних комбінацій оптимальною виявилась комбінація поживних компонентів, яка включає гідролізат вівсяної муки та глютену (варіант 4). Так, максимальний вихід біомаси на середовищі з гідролізатом вівсяної муки та глютенем склав 3,63 г/100 мл сухої біомаси для (+) форми та 2,60 г/100 мл для (-) форми, що перевищує дані варіанту 1 (гідролізат вівсяного борошна в комбінації з соєвим молоком), в середньому в 1,86 разів.

Розглянута також, шляхом мікроскопічного і візуального спостереження, морфологія глибинних колоній (гранули) на запропонованих дослідних середовищах. Виявлено, що глибинний міцелій *Blakeslea trispora* має добре розвинену, мілко-дисперсну структуру, яка вважається фізіологічно активною для продуцентів грибного походження і забезпечує інтенсивний синтез бета-каротину вже на стадії ферментації.

Таким чином, використання підібраних джерел вуглецевого (гідролізати вівсяного, кукурудзяного, гречаного борошна) і азотного (соєве молоко, глютен) живлення дозволило отримати фізіологічно активний засівний матеріал *Blakeslea trispora*, використання якого дозволить збільшити продуктивність грибу при промислового культивуванні і зменшити собівартість промислово отриманого каротинвмісного препарату.

#### МИКРОБИОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З АНТИБІОТИКОМ

*Бідось К.П., Стрілець О.П.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Лікування ран, ранової інфекції і опіків є однією із актуальних проблем сучасної медицини, особливо гостро останнім часом стоїть проблема ранової інфекції, викликаній грамнегативними та антибіотикорезистентними мікроорганізмами. На сьогодні у світі зареєстрована велика кількість лікарських засобів для місцевого лікування ранових уражень і опіків у вигляді різних форм

99



(мазі, гелі, креми, аерозолі, розчини для зовнішнього застосування, пластри), використовуються також біологічні препарати. Проведений аналіз показав, що на вітчизняному ринку більшість препаратів представлені м'якими лікарськими формами, серед яких домінують мазі.

**Мета дослідження.** Проведення мікробіологічних досліджень з вивчення антимікробних властивостей м'якої лікарської форми (МЛФ) з антибіотиком хлорамфеніколом.

**Матеріали та методи дослідження.** Як об'єкт дослідження обрано МЛФ з активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) - антибіотиком хлорамфеніколом. Антимікробну активність досліджуваних зразків МЛФ визначали *in vitro* за допомогою методу дифузії в агар «колодязми» на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. Для цього використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653. Мікробне навантаження становило  $10^7$  КУО/мл. Оцінка результатів мікробіологічного дослідження методом дифузії в агар проводилась за ступенем затримки росту у зоні нанесення досліджуваних зразків.

**Отримані результати.** Хлорамфенікол - природний антибіотик з групи амфеніколів широкого спектра дії, був вперше синтезований у 1947 р. із культури *Streptomyces venezuelae*. Механізм дії даного антибіотику пов'язаний з порушенням синтезу білків мікроорганізмів. Нині шляхом хімічного синтезу отримано ідентичний препарат левоміцетин. Проведений мікробіологічний контроль специфічної антимікробної дії мазі з хлорамфеніколом по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також по відношенню до дріжджоподібного грибу роду *Candida* показав, що досліджувані зразки мають широкий спектр дії. Отримані результати свідчать про високу чутливість бактеріальних культур мікроорганізмів до дії хлорамфеніколу (діаметр зон затримки росту тест-штамів був більше 25 мм). Чутливість культури дріжджоподібного грибу *Candida albicans* ATCC 885/653 до зразків мазі з хлорамфеніколом виявилась помірною.

**Висновки.** Проведений мікробіологічний контроль специфічної дії МЛФ з антибіотиком хлорамфеніколом показав широкий спектр протимікробної активності, і перспективність розробки нових комбінованих препаратів на його основі з додаванням до складу МЛФ АФІ з різними механізмами дії на мікробну клітину для комплексної терапії інфекційних захворювань шкіри.

#### ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗШИРЕННЯ НОМЕНКЛАТУРИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У НОСОГЛОТЦІ

*Бодуцька О. С., Мельниченко А. С.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Запальні процеси носоглотки (ринофарингіт, назофарингіт, епіфарингіт) виникають досить часто під час розвитку гострих респіраторних і



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

# Сертифікат № 67

Цим засвідчується, що  
Бідось К. П.

брав(ла) участь у X Міжнародній науково-практичній конференції

**“Сучасні досягнення фармацевтичної  
технології і біотехнології”**

10-11 листопада 2022 р.

Ректор НФаУ, проф.



Алла КОТВИЦЬКА

м. Харків, Україна, онлайн



Сучасні досягнення  
фармацевтичної технології і  
біотехнології

X Міжнародна науково-практична конференція  
10-11 листопада 2022 р.

**Національний фармацевтичний університет**Факультет фармацевтичних технологій та менеджментуКафедра БіотехнологіїСтупінь вищої освіти другий магістерськийСпеціальність 162 Біотехнології та біоінженеріяОсвітня програма Промислова біотехнологія**ЗАТВЕРДЖУЮ****Завідувачка кафедри****біотехнології****Наталя ХОХЛЕНКОВА**« 03 » жовтня 2022 року**ЗАВДАННЯ  
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ  
Катерини БІДОСЬ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком»  
керівник кваліфікаційної роботи: Оксана СТРИЛЕЦЬ д.фарм.н., професор  
затверджений наказом НФаУ від « 14 » жовтня 2022 року № 227
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи 27 січня 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: об'єкт роботи – зразки мазі з антибіотиком хлорамфеніколом «Левомеколь»; мета – вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи дослідження, експериментальна частина, висновки.
5. Дата видачі завдання 03 жовтня 2022 р.

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Аналіз джерел літератури за темою роботи	вересень 2022	виконано
2.	Підбір об'єктів та методів досліджень	вересень 2022	виконано
3.	Проведення експериментальних досліджень	вересень 2022- жовтень 2022	виконано
4.	Обробка результатів дослідження та формулювання висновків	жовтень 2022	виконано
5.	Оформлення пояснювальної записки кваліфікаційної роботи	листопад- грудень 2022	виконано
6.	Здача роботи до ЕК	січень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти \_\_\_\_\_ Катерина БІДОСЬ

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_ Оксана СТРИЛЕЦЬ

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227**  
по Національному фармацевтичному університету  
від 14 жовтня 2022 року

**Про затвердження тем кваліфікаційних робіт**

**Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 2 курсу, спеціальність – 162 Біотехнології та біоінженерія, освітня програма – Промислова біотехнологія, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 1 р. 6 міс., денна форма.**

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Бідось Катерина Павлівна	Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком	Study of the specific activity of a soft dosage form with an antibiotic	д.фарм.н, професор, професор закладу вищої освіти кафедри біотехнології Стрілець О.П.	д.фарм.н, професор закладу вищої освіти, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів Кухтенко О.С.  д.б.н., с.н.с., доцент закладу вищої освіти кафедри загальної і клінічної патології ХНУ ім. В.Н. Каразіна Бречка Н.М.

**Ректор**

**Алла КОТВИЦЬКА**

Вірно:  
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



**Наталія ЖИВОРА**

Ф А2.8-03-110

**ВИСНОВОК****Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 111222 від «18» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Бідось Катерини Павлівни, 2 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія, на тему: «Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком / Study of the specific activity of a soft dosage form with an antibiotic», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**

**Інна ВЛАДИМИРОВА**

1%

21%

**ВІДГУК**

наукового керівника на кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти освітньо-кваліфікаційного рівня магістр спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

**Катерини БІДОСЬ**

**на тему: «Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком»**

**Актуальність теми.** Лікування ран, ранової інфекції і опіків є однією із актуальних проблем сучасної медицини, особливо гостро останнім часом стоїть проблема ранової інфекції, викликаній грамнегативними та антибіотикорезистентними мікроорганізмами. На сьогодні у світі зареєстрована велика кількість лікарських засобів для місцевого лікування ранових уражень і опіків у вигляді різних форм (мазі, гелі, креми, аерозолі, розчини для зовнішнього застосування, пластирі), використовуються також біологічні препарати. Слід зазначити, що на вітчизняному ринку більшість препаратів представлені м'якими лікарськими формами, серед яких домінують мазі. Тому тема кваліфікаційної роботи є актуальною у фармацевтичній біотехнології.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** У роботі в ході проведення комплексу теоретичних, мікробіологічних, біотехнологічних досліджень було вивчено морфологічні і культуральні властивості штама-продуцента *Streptomyces venezuelae* антибіотика хлорамфенікола, встановлено, що м'яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфеніколом, а саме мазь Левомеколь, має широкий спектр протимікробної дії.

**Оцінка роботи.** У роботі розглянуті всі необхідні теоретичні питання, проведенні заплановані дослідження: випробування по вивченню морфологічних, культуральних властивостей штама-продуцента антибіотика хлорамфенікола, специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно із вимогами до кваліфікаційних робіт магістра НФаУ. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії НФаУ, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «магістр з біотехнологій та біоінженерії».

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Оксана СТРИЛЕЦЬ

« 24 » січня 2023 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу Катерини БІДОСЬ

(ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

на тему: «Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком»

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день ранозагоювальні засоби користуються великим попитом на фармацевтичному ринку України. М'які лікарські засоби займають перше місце у лікуванні, а саме хірургії, гінекології, клінічній медицині тощо. Для лікування опіків, забиття, невеликого пошкодження, садн, гнійних ран, пролежнів, а також для профілактики інфекційно-запальних хвороб застосовується м'яка лікарська форма з антибіотиком хлорамфеніколом (мазь Левомеколь). Хлорамфенікол – антибіотик, продукт життєдіяльності штама-продуцента *Streptomyces venezuelae*. Тому дослідження з вивчення показників специфічної протимікробної активності вітчизняної м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом (мазь Левомеколь) є актуальними.

**Теоретичний рівень роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на належному теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження відповідно до вимог нормативної документації. У роботі розглянуті теоретичні питання пов'язані з біосинтезом штамом-продуцентом *Streptomyces venezuelae* антибіотика хлорамфенікола і його використанням у складі лікарських засобів.

**Пропозиції автора по темі дослідження.** Здобувачем вищої освіти проведено комплекс досліджень з вивчення морфологічних, культуральних властивостей продуцента *Streptomyces venezuelae*, показників специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом – мазі «Левомеколь». Експериментально встановлено, що найбільш чутливими до антимікробної дії мазі з антибіотиком хлорамфеніколом є тест-культури грампозитивних бактерій, грамнегативні тест-штами бактерій чутливі, а дріжджеподібний гриб *Candida albicans* має низьку чутливість

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** У роботі наведено детальні експериментальні дослідження із визначення показників специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом у вигляді мазі «Левомеколь» вітчизняного виробника. Постановка експериментальної частини, а також її виконання проведено грамотно і якісно відповідно до вимог нормативної документації. Мета і завдання поставлені у роботі автором повністю вирішені. За результатами проведених досліджень опубліковані тези доповіді на конференції.

**Недоліки роботи.** У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ щодо випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент \_\_\_\_\_

проф. Олександр КУХТЕНКО

« 25 » січня 2023 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу Катерини БІДОСЬ  
(ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

на тему: «Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком»

**Актуальність теми.** Виникнення поверхневих ран на сьогоднішній день є найбільш актуальною проблемою серед різних видів побутових, медичних травм. Не дивлячись, на постійне удосконалення методів лікування ран, частота інфекційних ускладнень у хірургії сягає 30%, у комбустіології – 40%, а в дерматології – 7%. Протягом декілька десятиліть, закордонні та вітчизняні дослідники вивчають питання патогенезу ранового загоснення хронічних і гострих ран. Необхідність цього кроку обумовлена із збільшенням кількості гнійно-запальних захворювань та післяопераційних гнійних ускладнень. Все це створює попит для подальшого пошуку нових або вже відомих лікарських препаратів. У сучасних умовах найбільш актуальним є використання м'яких лікарських засобів комплексної дії вітчизняного виробництва для місцевого лікування ран - ранозагоювальних мазей, що мають антибактеріальні, протизапальні властивості. Тому дослідження з вивчення показників специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком хлорамфеніколом, а саме мазі «Левоміколь» вітчизняного виробника є актуальною.

**Теоретичний рівень роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних мікробіологічних методів дослідження відповідно до вимог нормативної документації. У роботі розглянуті теоретичні питання біосинтезу ароматичного антибіотика хлорамфенікола як продукта життєдіяльності продуцента *Streptomyces venezuelae*, а також питання пов'язані з показниками специфічної активності лікарських засобів на основі хлорамфенікола (левоміцетина).

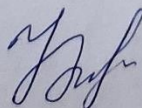
**Пропозиції автора по темі дослідження.** Здобувачем вищої освіти вивчені показники специфічної активності м'якої лікарської форми з хлорамфеніколом – мазі «Левоміколь» різними мікробіологічними методами. Експериментально встановлено, що мазь «Левоміколь» вітчизняного виробника має широкий спектр протимікробної дії.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** При виконанні експериментальної частини роботи був застосований комплексний підхід у вирішенні поставлених завдань. Постановка експериментальної частини, а також її виконання проведено грамотно і якісно відповідно до вимог нормативних документів. Мета і завдання поставлені у роботі автором повністю вирішені. За результатами досліджень кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді на міжнародній конференції.

**Недоліки роботи.** У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** У цілому робота виконана на належному рівні, з логічним викладенням матеріалу, містить всі необхідні розділи, експериментальні дослідження виконані відповідно до вимог. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ щодо випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент



Доцент кафедри загальної і клінічної патології ХНУ ім. В.Н. Каразіна,  
д.біол.н., с.н.с. Наталія БРЕЧКА

« 25 » січня 2023 р.



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 7**

«26» січня 2023 року

м. Харків

**засідання кафедри біотехнології**

**Голова:** завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор Наталя ХОХЛЕНКОВА.

**Секретар:** асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

**ПРИСУТНІ:** завідувачка кафедри Наталя ХОХЛЕНКОВА, професор закладу вищої освіти Леонід СТРЕЛЬНИКОВ, професор закладу вищої освіти Оксана СТРИЛЕЦЬ, доцент закладу вищої освіти Ольга КАЛЮЖНАЯ, доцент закладу вищої освіти Микола РИБАЛКІН, доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО, доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних кваліфікаційних робіт.

**I. СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Промислова біотехнологія» 2 курсу 1 групи Катерину БІДОСЬ з доповіддю на тему «Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком» (керівник професор закладу вищої освіти Оксана СТРИЛЕЦЬ).

**УХВАЛИЛИ:**

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова**

Завідувачка кафедри,  
доктор фармацевтичних наук,  
професор

\_\_\_\_\_ Наталя ХОХЛЕНКОВА

(підпис)

**Секретар**

асистент закладу вищої освіти \_\_\_\_\_ Аліна СОЛОВЙОВА

(підпис)

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ****ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Катерина БІДОСЬ  
(Ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи  
за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія  
спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія  
(шифр і назва спеціальності)

Освітньою програмою Промислова біотехнологія  
на тему: «Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком»  
(назва теми)

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Наталія ЖИВОРА /  
(підпис)

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Катерина БІДОСЬ рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Вивчення специфічної активності м'якої лікарської форми з антибіотиком».

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_ Оксана СТРИЛЕЦЬ  
(підпис) (Ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

«24» січня 2023 року

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Катерина БІДОСЬ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри біотехнології \_\_\_\_\_ Наталія ХОХЛЕНКОВА  
(підпис) (Ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

«26» січня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 01 » лютого 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії

\_\_\_\_\_ / Олена ЩЕРБАК /