

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра фармакології та фармакотерапії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЛЬ ФІТОТЕРАПІЇ В ПРОТИРЕЦИДИВНОМУ ЛІКУВАННІ
ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЯМИ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи 20 Фм(2,6 з) - 01
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Валерія КОЛОДЯЖНА

Керівник: асистент кафедри фармакології та
фармакотерапії, к.фарм.н.

Карина ЦЕМЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії, д.фарм.н., професор

Олег КОШОВИЙ

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена вивченню фармакологічних активностей біологічно активних добавок з листя журавлини великоплідної, як перспективних засобів в якості профілактичного лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів. В ході проведення даної експериментальної роботи було встановлено, що БАД мають виражений антибактеріальний, уроантисептичний та потужний діуретичний ефекти, демонструючи перспективу використання даних засобів в якості протирецидивної терапії з ціллю оптимізації превентивного лікування рецидивуючих (неускладнених) інфекцій сечовивідних шляхів. Загальний об'єм роботи – 46 сторінки, складається із вступу, 4 розділів, містить 6 таблиць, 4 рисунка, 52 посилання на літературні джерела.

Ключові слова: журавлина великоплідна, проантоціанідини, уроантисептичний ефект, діуретична активність, антибактеріальний ефект.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the study of the pharmacological activities of biologically active supplements from the leaves of the cranberry large-fruited cranberry, as promising means for the preventive treatment of recurrent urinary tract infections. In the course of this experimental work, it was established that dietary supplements have pronounced antibacterial, uroantiseptic and powerful diuretic effects, demonstrating the prospect of using these agents as anti-recurrence therapy with the aim of optimizing the preventive treatment of recurrent (uncomplicated) urinary tract infections. The total volume of work – 46 pages, consists of an introduction, 4 chapters, contains 6 tables, 4 figures, 52 references to literary sources.

Key words: large-fruited cranberry, proanthocyanids, antibacterial activity, diuretic activity, uroantiseptic activity

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	7
РОЗДІЛ І	10
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЯ РЕЦИДИВУЮЧИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ	10
(огляд літератури)	10
1.1 Сучасний погляд на етіологію, патогенез, фармакотерапію та профілактику рецидивів РІСШ.	10
1.2. Обґрунтування застосування фітопрепаратів для оптимізації фармакотерапії РІСШ.	
1.3. Аналіз сучасного фармацевтичного ринку рослинних лікарських препаратів на основі брусниці звичайної та журавлини великоплідної.	
РОЗДІЛ 2	26
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	26
РОЗДІЛ 3	31
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ БАД НА ОСНОВІ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ	31
3.1 Визначення антибактеріальної активності «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps», на основі журавлини великоплідної.....	31
3.2 Дослідження діуретичної активності «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps».....	33
РОЗДІЛ 4	36
АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ	36
ВИСНОВКИ	41

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42
---	-----------

ДОДАТКИ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБП	– антибактеріальний препарат;
БАД	– біологічно активна добавка;
БАР	– біологічно активна речовина;
ЗАС	– загальний аналіз сечі;
ІСШ	– інфекції сечовивідних шляхів;
ЛЕ	– лейкоцитарна естераза;
МІК	– мінімально інгібуюча концентрація;
ПАЦ	– проантоціанідини;
РІСШ	– рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів.

ВСТУП

Актуальність теми. Інфекції сечових шляхів (ІСШ) є серйозною проблемою для здоров'я мільйонів людей: щорічно в Західній Європі реєструється понад 10 млн випадків ІСШ [1]. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), зокрема їх рецидиви, є однією з найбільш актуальних клінічних проблем в урологічній практиці, яка найчастіше зачіпає осіб жіночої статі [1,2].

При ІСШ відзначається висока частота рецидивів інфекції, яка набуває хронічного характеру та протікає з частими загостреннями [3]. Серед жінок у віці від 17 до 82 років, що мали в анамнезі ІМП, рецидив був відзначений в 44% випадків протягом 1 року спостереження (53% у жінок старше 55 років і у 36% жінок молодшого віку) [4]. Більшість рецидивів ІСШ відбувається в результаті реінфікування, хоча в ряді випадків процес обумовлений персистенцією мікроорганізмів до уротелію (формування внутрішньоклітинних бактеріальних спільнот) або наявністю вогнищ інфекції, таких як сторонні тіла, дивертикули уретри, інфіковані нирки.

Для збільшення періоду ремісії між загостреннями інфекції необхідно проведення тривалої, індивідуально підбраною профілактики з урахуванням рекомендацій, розроблених Європейською асоціацією урологів (EAU). [5]. При цьому досягнення швидкого полегшення симптомів шляхом оптимального підбору антимікробної терапії з одночасним контролем збудника і проведенням профілактичних заходів рецидиву захворювання в даний час являє собою непросту задачу. В еру зростаючої резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів необхідно їх обережне і зважене застосування з урахуванням можливих факторів ризику розвитку резистентності [6,7].

Згідно з рекомендаціями щодо лікування ІСШ, етіологічною є антибактеріальна терапія. Вибір препарату має ґрунтуватися на результатах тривалих багатоцентрових плацебоконтрольованих досліджень. Таке

дослідження (ARESC) було проведено у 2003–2006 роках. У ході дослідження було визначено збудники неускладнених ІСШ та їх чутливість до антибактеріальних препаратів. Лікування сучасними синтетичними антибактеріальними засобами часто супроводжується побічними реакціями, а ефективність більшості з них, як правило, має тенденцію до зниження за рахунок розвитку резистентності інфекцій до них. На сьогодні достатньо актуальним напрямком вирішення проблеми стійкості уропатогенів до сучасних АБП, яким займаються науковці всього світу є пошук перспективних молекул рослинного походження з подальшою розробкою уроантисептиків [8]. Безпека більшості рослин дозволяє призначати їх тривалими курсами на початкових стадіях, на етапах протирецидивного або реабілітаційного лікування[9]. Використання журавлини для лікування та профілактики хворих на інфекцію сечовидільної системи є альтернативою прийому антибіотиків. Європейська Асоціація урологів включила до своїх офіційних рекомендацій регулярне використання препаратів з журавлини для підтримки здоров'я сечовивідних шляхів [10].

Мета і завдання роботи. *Мета роботи* – експериментальне дослідження фармакологічних активностей БАД, які містять плоди журавлини та використовуються в якості лікування РІСШ.

Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) Вивчити антибактеріальну активність БАД
- 2) Дослідити діуретичну активність обраних БАД.

Об'єкт дослідження – фармакологічна активність БАД – «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps».

Предмет дослідження – фармакологічна корекція рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів.

Методи дослідження: фармакологічні (дослідження діуретичних властивостей), мікробіологічні (антимікробні властивості досліджуваних фітосубстанцій вивчено методом дифузії в агар у модифікації «колодязів» відносно наступних музейних штамів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,

Escherichia coli ATCC 25922, *Proteus vulgaris* NCTC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* 885 ATCC, які є найбільш частими збудниками РІСШ).

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали даної роботи викладалися та обговорювалися у: науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації» (посвідчення УкрІНЕТІ № 414 від 16 серпня 2020 р.).

За результатами роботи опубліковані тези.

Елементи наукової новизни. У роботі вперше проведено дослідження фармакологічних властивостей БАД американського виробника NOW foods - «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps».

Структура та об'єм кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літератури, експериментальної частини, аналізу та узагальнення результатів, списку використаних літературних джерел. Загальний об'єм роботи – 41 сторінки, складається із вступу, 4 розділів, містить 6 таблиць, 4 рисунка, 52 посилання на літературні джерела

РОЗДІЛ I

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ РЕЦИДИВУЮЧИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

(огляд літератури)

1.1 Сучасний погляд на етіологію, патогенез, фармакотерапію та профілактику рецидивів РІСШ.

Запальні процеси інфекційної природи в різних відділах сечовидільної системи, а саме інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), відносять до найбільш соціально значимих та фінансово витратних інфекційних захворювань людини. У структурі інфекційної захворюваності вони посідають 2-е місце, поступаючись лише респіраторним інфекціям. Також вони лідирують за частотою формування резистентних форм мікроорганізмів внаслідок антибактеріальної терапії. Поширеність ІСШ, схильність до частого рецидивування, зростання резистентності збудників ІСШ до дії антибіотиків визначають той факт, що >15% всіх антибіотиків, що амбулаторно призначаються в США, виписують з приводу ІСШ Щорічно у США діагностується 7 млн випадків РІСШ серед жінок [1]. У 25–35% пацієток віком від 20 до 40 років відзначається принаймні один епізод інфекції на рік, а до 65 років він розвивається у кожної третьої жінки [2, 3]. У період пост менопаузи ризик РІНСШ зростає, що зумовлено змінами, пов'язаними з дефіцитом естрогенів. Рецидивуюча інфекція сечових шляхів (РІСШ) визначається як 2 неускладнених випадку ІСШ поспіль протягом 6 міс. або, більш традиційно, як отримання 3 позитивних культур в бактеріологічному аналізі сечі протягом попередніх 12 міс. [11]. Більшість рецидивів відбувається в перші 3 міс. після первинної інфекції. [12]. РІСШ вкрай негативно впливають на якість життя хворих, викликаючи значне зниження самооцінки, дезадаптацію та соціальну ізоляцію, що часто потребує залучення фахівців –

психологів, психіатрів та невропатологів. Відсутність єдиних підходів до діагностики та лікування рецидивних інфекцій нижніх сечових шляхів призводить до виникнення рецидивів у 48% хворих. [13,14,15,16,17].

Особливостями цієї патології є наявність «тихих» мікробних резервуарів інвазивних штамів уропатогенної *Escherichia coli* (*E. coli*) в субепітеліальному шарі сечового міхура, колонізація бактеріями шарів уротелію, утворення біоплівок та інтраепітеліальна бактеріальна акумуляція латентних форм резистентних уропатогенів. *Escherichia coli* – грамнегативна флора з сімейства *Enterobacteriaceae* на сьогодні є основним збудником РІСШ зі специфічними факторами адгезії до перехідного епітелію сечового міхура і сечовивідних шляхів виявляються в 75-95% випадків. За статистикою на другому місці за частотою висівання знаходиться *Proteus mirabilis* (приблизно 15% випадків). Інші патогенні мікроорганізми при неускладненій ІМП висіваються набагато рідше і представлені *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*. Гриби та мікобактерії рідко спричинюють інфекцію, розвиваючись в основному у пацієнтів зі зниженим імунітетом або дисбактеріозом на тлі тривалого застосування антибіотиків. [18].

Як правило, захворювання верхніх і нижніх сечових шляхів мають висхідний тип інфікування внаслідок локального поширення фекальної флори з періанальної області до сечостатевої області, де організми поширюються висхідним шляхом через сечовипускальний канал [19].

Сечові шляхи на всьому протязі від нирок до зовнішнього отвору сечовипускального каналу в нормі стерильні і стійкі до бактеріальної колонізації незважаючи на часту контамінацію бактеріями кишкової флори. Інші механізми, за рахунок яких підтримується стерильність сечових шляхів, включають кислу реакцію сечі, функціонування везікоуретрального клапану, а також різні імунологічні та слизові бар'єри. Близько 95% інфекцій сечовивідних шляхів виникають, коли бактерії піднімаються по уретрі в

сечовий міхур, а в разі пієлонефриту - по сечоводу в нирку. Решта випадків сечових інфекцій мають гематогенну етіологію [20].

Escherichia coli є головним збудником інфекції сечовивідних шляхів внаслідок наявності факторів вірулентності, які не тільки впливають на спорідненість збудника до уротелію (адгезія до клітин епітелію внаслідок наявності фімбрій і ворсин), а й перешкоджають розвитку імунної відповіді пацієнта. Безумовно, крім вірулентності і концентрації збудника, грають роль фактори ризику розвитку РІСШ (табл. 1.1) [21,22].

Таблиця 1.1

Фактори ризику РІСШ

	Характеристика
анатоμο-фізіологічні особливості жіночого організму	<ul style="list-style-type: none"> -коротка і широка уретра; -близькість до природних резервуарів інфекції - анус, піхва; клітор-уретральна відстань; -гіпермобільність уретри; - уретро-гіменальні спайки; -вроджені аномалії розвитку; - ектопія сечового міхура, сечоводів; -дистопія зовнішнього отвору уретри, гіпоплазія сідничних кісток, в т. ч. неврологічні стану у літніх пацієток, пов'язані з пошкодженням спинного мозку або діабетичною нейропатією)
супутні гінекологічні захворювання	<ul style="list-style-type: none"> -запальні процеси в піхві; -гормональні порушення (зменшення кількості <i>Lactobacillus</i>), що призводять до дисбіозу піхви і розмноженню в ньому патогенної мікрофлори;

поведінкові аспекти	-частота статевих актів; -характер застосовуваних контрацептивів (сперміциди), що може підвищити швидкість вагінальної та періуретральної колонізації кишковою паличкою -наявність нового статевого партнера
---------------------	--

Процес інфікування можливий у зв'язку з високою здатністю до прикріплення уропатогени *E. coli* до поверхонь з епітеліальних шаром за рахунок наявності на бактеріальній клітині специфічних молекулярних виростів фімбрій, що містять лектини. Дані білки здатні швидко, вибірково зв'язуватися з цукрами, що входять в структуру клітинних мембран покривного епітелію господаря [26].

Висока здатність *E. coli* до прикріплення і плівкоутворення на уроепітелії ускладнює дію антибіотиків і сприяє розвитку антибіотикорезистентності [52]. Діагностика РІСШ включає ретельний збір анамнезу, включаючи виявлення можливих епізодів РІСШ, пов'язаних із статевим контактом і методом контрацепції. Необхідне проведення гінекологічного огляду для виключення запальних захворювань органів статевої системи, захворювань уретри, оцінки топографо-анатомічних взаємовідносин нижніх сечовивідних шляхів і статевих органів, наявності атрофії піхви або вираженого пролапсу тазових органів [23].

Лабораторні дослідження при РІСШ, крім загального аналізу сечі (з визначенням нітритів і лейкоцитів), включають:

- бактеріологічне дослідження сечі, яке проводять для точного виявлення збудника і його чутливості до антибактеріальних ЛЗ; а також обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом (ПЛР з двох локусів уретра, цервікальний канал);

- обстеження на вірусні інфекції (ІФА для визначення імуноглобулінів до герпесу, цитомегаловірусу), мазок і посів виділень з піхви з кількісним визначенням лактобактерій) для виключення дисбіозу.

У людей без ускладнених факторів діагноз ІСШ може бути поставлений із загального клінічного обстеження, даних анамнезу, скарг хворого, результатів загального аналізу крові (ЗАК) та загального аналізу сечі (ЗАС), а також на основі наявності дизурії, частого сечовипускання, болю в ділянці тазу. Виконання бактеріального посіву сечі при першому зверненні хворого не рекомендується, він призначається при підозрі на гострий пієлонефрит, за наявності атипичних симптомів захворювання, відсутності ефекту від призначеної антибактеріальної терапії, розвитку рецидиву. Застосування тест-смужок можливе для визначення бактеріурії та піурії, які є альтернативою мікроскопії сечі. Жінки з ІСШ зазвичай не вимагають спеціалізованого обстеження та стаціонарного лікування [7, 11, 24, 25].

Метою лікування пацієнтів з РІСШ є повна і швидка елімінація збудника з одночасним попередженням висхідного інфікування. Це істотно підвищує вимоги до застосовуваних антибактеріальних засобів. Виявлена у багатьох бактерій (в тому числі найбільш частого збудника інфекції сечовивідних шляхів - *E. coli*) здатність біологічного плівкоутворення значно ускладнює цю задачу. Сучасні уявлення про антибактеріальну препараті для лікування пацієнтів з ІМП припускають його високу (95%) ефективність навіть при емпіричному призначення [24].

Вибір антимікробних препаратів для лікування неускладненого циститу проводиться з урахуванням наявних рекомендацій по лікуванню ІСШ (EAU, AUA, IDSA), в основу яких покладені принципи доказової медицини та результати проведених досліджень [25,26,27]. В даний час доведеною ефективністю в лікуванні хворих з РІСШ мають декілька препаратів. Згідно з даними принципами препаратами вибору для лікування РІСШ є фосфоміцину трометамол, що використовується для фармакотерапії ІСШ. Даний препарат дуже ефективний при РІСШ, оскільки має здатність створювати в сечі такі

концентрації, що перевищують МК уропатогенів в тисячі разів. Також в європейських країнах препаратом вибору є півмециллінам (по 400 мг 3 рази на день), та нітрофурантоїн (по 100 мг 2 рази на добу протягом 5 діб) (табл. 1.1).

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, триметоприм-сульфаметоксазол не розглядається в якості препарату першої лінії в лікуванні, оскільки останнім часом відмічається значна резистентність до даного препарату .

Частота стійкості до фторхінолонів перевищує 15%, тому вони не рекомендуються як препарати першого вибору (табл. 1.2.)

Таблиця 1.2

Фармакотерапія при РІСШ [46]

Препарати вибору	Альтернативні засоби
Фосфоміцину трометамол (3 г однократно)	Офлоксацин (по 200 мг 2 рази на добу протягом 3 днів)
Нітрофурантоїн (100 мг 2 рази на добу протягом 5-7 днів)	Ципрофлоксацин (по 250 мг 2 рази на добу протягом 3 діб)
Півмециллінам (400 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів, або по 200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів)	Левовфлоксацин (по 250 мг 1 раз на добу протягом 3 днів)
<i>Якщо локальна резистентність к E.coli < 20 %</i>	
Триметоприм/сульфаметоксазол (по 180/800 мг 2 рази на добу протягом 3 днів)	
Триметоприм/сульфаметоксазол (по 200 мг 2 рази на добу протягом 5 днів)	

Останнім часом все більшу зацікавленість науковці проявляють до фітопрепаратів і дієтичних добавок в якості компонентів комплексної терапії РІСШ, що обумовлено перш за все високою частотою антибіотикорезистентності і недостатньою ефективністю лікування . Здатність

БАР рослинних засобів руйнувати мікробну біоплівку на слизовій оболонці сечових шляхів дозволила по-новому визначити їх роль в лікуванні пацієнтів з РІСШ [28,29].

У зв'язку з уповільненням створення нових антибіотиків і зростанням резистентності мікроорганізмів до антибіотиків в даний час очевидна необхідність їх більш раціонального застосування. У рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU) з лікування РІСШ у жінок пропонується в першу чергу розглянути заходи профілактики без використання антибіотиків і проводити антибактеріальну профілактику тільки в разі безуспішності профілактичних заходів без використання антибіотиків. [30,31]. Серед заходів неантимікробної профілактики РІСШ є вживання журавлино-брусничного концентрату в дозі 50 мл протягом 5-6 місяців, або вживання журавлинного соку (10 унцій в день) або прийняття таблеток, що містять журавлину.

Таким чином, актуальним питанням фармакотерапії РІСШ є застосування фітопрепаратів, які мають незаперечні переваги: поєднують в собі антибактеріальні і протизапальні властивості, пригнічуючи ріст і розвиток мікроорганізмів, що особливо важливо при рецидивуючих хронічних інфекційно-запальних процесах в сечовивідних шляхах; виявляють діуретичну дію, забезпечуючи санацію сечовивідних шляхів. Це обумовлює науковий пошук з подальшою розробкою уроантисептиків рослинного походження, в якості яких можна використовувати плоди журавлини. Серед інших засобів вона виділяється ширшим спектром терапевтичних ефектів, науково підтвердженої антибактеріальною та протизапальною активністю щодо уропатогенів [32].

1.2 Обґрунтування застосування фітопрепаратів для оптимізації фармакотерапії РІСШ.

Тривала відсутність на фармацевтичному ринку нових антибактеріальних препаратів, розвиток стійкості мікроорганізмів до антибіотиків та уроантисептиків примушує звернути пильну увагу на природні речовини рослинного походження, що мають антибактеріальну дію.

Фітотерапія – метод лікування різних захворювань людини, заснований на використанні лікарських рослин і комплексних препаратів із них. Одним із варіантів вирішення проблеми з'ясування ефективності нових фітопрепаратів є детальне вивчення фармакологічної активності БАР, що входять до їх складу. Рослинні препарати, отримані відповідно з концепцією фітонірингу, відрізняються від традиційних відварів та настоїв особливостями виготовлення, фармацевтичною якістю та наявністю доклінічних та клінічних даних.

Перерахуємо ці особливості

- ретельний відбір, аналіз і селекція власного посівного матеріалу без застосування генної інженерії.
- розраховані умови збору та обробки врожаю, дозволяючи зберегти високоякісний рослинний матеріал;
- високотехнологічне виробництво із запатентованим методом низькотемпературної вакуумної екстракції, що дозволяє зберегти активні компоненти рослинної сировини;
- контроль якості на всіх етапах – від сировини до кінцевого продукту; використання мас спектрометрії, яка підтверджує, що кожна крапля або таблетка, вироблена в згідно з фітонірингом, матиме однаковий зміст біологічно активних компонентів і, відповідно гарантуватиме терапевтичну дію;
- безпека та ефективність фітопрепарату, підтвержені проведенням необхідних експериментальних доклінічних і клінічних досліджень.

У результаті готовий фітоніринговий рослинний лікарський продукт характеризується стандартною кількістю активних речовин, забезпечує точність дозування та створює умови для найбільшого лікувального

результату. Нашу увагу привернули дві таких БАД американського виробника NOW foods – «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps», на основі журавлини великоплідної, яка протягом багатьох років використовуються в народній медицині для лікування ІСШ.

Початком культури журавлини вважають 1816 р., коли Генрі Холл (штат Массачусетс, США) виявив, що рослини журавлини, випадково засипані піском прилеглих дюн, особливо добре плодоносять, і створив першу примітивну плантацію. Перші промислові плантації були закладені в 1833 р. в околицях Бостона. Зараз найперспективніший для культивування вид — журавлина великоплідна. У промислових масштабах ягоду вирощують у США, Канаді, Польщі, Білорусі та скандинавських країнах. У США селекціонерами створено близько 200 сортів журавлини великоплідної.

Всі види журавлини дико ростуть у помірній зоні Північної півкулі. Поширені у лісовому поясі, лісотундрі та тундрі Європи, Азії, Північної Америки. Росте журавлина у заболочених соснових та мішаних лісах, на оліготрофних і мезотрофних болотах. Рослина світлолюбна. В Україні зростає 2 види: журавлина звичайна, або болотяна (*Oxycoccus palustris*) й журавлина дрібноплода (*Oxycoccus microcarpus*). Росте на мохових болотах, у мокрих соснових та сосново-березових лісах, здебільшого на Поліссі. Найпоширеніша й має господарське значення журавлина звичайна. Журавлина дрібноплода занесена до Червоної книги України. Розпочато впровадження в культуру Журавлини великоплідної (*Oxycoccus macrocarpus*), яку здавна вирощують у промислових масштабах в Північній Америці. Дослідні насадження різних сортів Журавлини великоплідної створено на вироблених торфовищах біля сіл Вербівка Рівненської області та Секунь.

Морфологічно журавлина великоплідна являє собою вічнозелений багаторічний чагарничок висотою 15-30 см, що належить до групи арктичних рослин і відноситься до життєвої форми вегетативно-рухомих чагарничків шпалерного типу. Журавлина великоплідна представляє собою кущ з численними сланкими і прямостоячими гілками. Підземні органи її

характеризуються відсутністю головного кореня і представлені мережею придаткових мочкуватих коренів, що мають до 5-7 порядків розгалуження (рис 2.1).

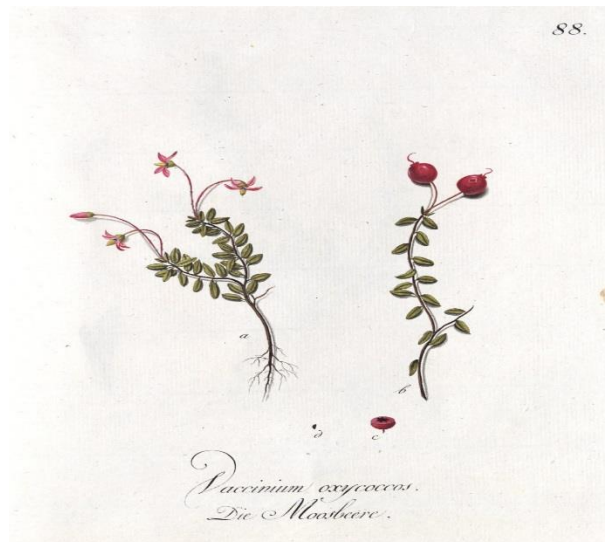


Рис. 2.1 Зображення журавлини та її плодів (*Vaccinium oxycoccos*)

Завдяки багатому складу журавлина є цінним продуктом для здоров'я людини. Вона містить флавонові (рутин, Кверцетин), пектинові речовини, антоціаніди – антиоксиданти, які захищають організм від шкідливого впливу вільних радикалів, забезпечують ефект стабілізації капілярних мембран. Плоди журавлини багаті на вітамін С, який підвищує стійкість організму до інфекцій, зменшує проникність і ламкість капілярних судин. Присутність рутину значно посилює біологічну активність аскорбінової кислоти. [33]

Журавлина великоплідна належить до сімейства Верескових та містять в собі різні класи БАР, що мають широкий спектр фармакологічних ефектів, які роблять ці рослини особливо цінними в профілактичному лікуванні РІСШ (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Вміст БАР брусниці звичайної та журавлини великоплідної

Органічні кислоти	Флавоноїди	Антоціаніди
Бензойна	Епікатехін	Проантоціанідини А-типу
О-гідроксибензойна	Кверцетин	та В-типу
М-гідроксибензойна	Метоксикверцетин	Цианідин
Р-гідроксибензойна	Мірицетин	Пеонідин
2,3-дігідроксибензойна	Метоксимірицетин	Петунідин
	Диметоксимірицетин	
Транскорична	Прунин	
Гідроксикорична	Флоридин	
Фталева		
Ванільна		
Ферулова		
Кавова		
Гірчична		
Хинна		
Яблунева		
Шикимова		
Лимонна		

Журавлина в чистому вигляді - досить низькокалорійний продукт, в якому на 100 г припадає 46 калорій, 0,4 г білка, 12,2 г вуглеводів, 0,1 г жиру [33]. Крім цього, в ній є нерозчинні волокна та розчинна клітковина. [36]

Окрім вакцинину, в плодах і брусниці, так і в ягодах журавлини знайдений глікозид арбутин, що є глюкозидом гідрохінону. У ШКТ арбутин перетворюється на гідрохінон і глюкозу, а сам гідрохінон має дуже потужний антибактеріальний ефект по відношенню до уропатогенів. Сам арбутин підвищує кровообіг у нирках і, як наслідок, утворення первинної сечі. Існують дані про ефективне застосування журавлинного соку у профілактиці інфекції

сечової системи. D. Zafrigi виявив, що журавлинний сік перешкоджає адгезії *Escherichia coli* до епітелію сечових шляхів [38]. Ці дані підтверджують і дослідження Y. Liu в ході яких було виявлено, що менш ніж за 3 години журавлинний сік ушкоджує фімбрії на поверхні *Escherichia coli*, що призводить до значного зменшення їх довжини [38]. Внаслідок цього значно знижується адгезивна здатність бактерій. Таку дію журавлинного соку пов'язують із наявністю у ньому флавоноїдів, зокрема епікатехіну. Вважається, що механізм антибактеріальної та протизапальної дії екстрактів з даної рослини пов'язаний зі здатністю проантоціанідинів журавлини запобігати прилипанню бактерій до уроепітелію. Структурною одиницею проантоціанідинів журавлини є флавоноїд епікатехін, який утворює як однозв'язані димерні проантоціанідини типу В, так і унікальні для вересових бізв'язані проантоціанідини типу А у вигляді димерів і тримерів

Аналізуючи літературні джерела [38,39], рослина виробляє флавоноїди у відповідь мікробну інфекцію [39]. У людини флавоноїди здатні блокувати адгезію бактерій до епітелію сечових шляхів [40]. Всі компоненти, що входять до комплексного рослинного препарату, мають антимікробну дію щодо широкого спектру патогенних мікроорганізмів. Бактеріостатичну або бактерицидну дію має ряд речовин, що входять до складу журавлини: фенолкарбонові кислоти, флавоноїди, ефірні олії. Фармакологічна активність ягід журавлини обумовлена комплексною дією БАР, основою яких є проантоціанідини. Наукова спільнота стверджує, що проантоціанідини А-типу брусниці, як і проантоціанідини А-типу журавлини інгібують адгезію *E. coli* до слизової оболонки сечовивідних шляхів, та профілактують РІСШ. Ці результати підтверджені експериментальними дослідженнями на тваринах, які демонструють, що проантоціанідини здатні пригнічувати бактеріальну адгезію до уроепітелію. [40]

Журавлина- сильний природний антиоксидант. За даними національних інститутів охорони здоров'я, вітамін С може покращити засвоєння заліза,

зміцнити імунну систему та підтримувати вироблення колагену для загоєння ран.

Деякі дані свідчать про те, що поліфеноли, що містяться у журавлині, можуть знизити ризик серцево-судинних захворювань [43].

Додавання журавлини до раціону може допомогти людині впоратися з кількома факторами ризику ССЗ [44]. До них відноситься систолічний кров'яний тиск. Також з'ясувалося, що добавки з журавлиною допомогли знизити індекс маси тіла (ІМТ) та покращити рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПЗЩ).

У журавлині багато урсолової кислоти, яка генетично і структурою близька до багатьох фізіологічно важливих гормонів. Вона одна із сполук тритерпеноїдів, попередників гормонів надниркових залоз дезоксикортикостероном. Біологічна роль полягає у затримці іонів натрію та хлору в організмі, підвищенні сили та витривалості скелетних м'язів, поліпшенні м'язового тону. Також має антимікробну, ранозагоювальну та протизапальну дію.

Згідно з Американською асоціацією урологів, використання журавлини як профілактика є умовною рекомендацією (рівень доказовості С). Європейська асоціація урологів у своїх рекомендаціях 2010 р. віднесла журавлину (*Vaccinium macrocarpon*) у дозі проантоціанідинів 36-72 мг/добу до засобів профілактики інфекції сечівників [43-45].

Таким чином, серед заходів неантимікробної профілактики РІСШ є вживання журавлино-брусничного концентрату в дозі 50 мл протягом 5-6 місяців, або вживання журавлинного соку (10 унцій в день) або прийняття таблеток, що містять журавлину. Тому актуальним завданням сучасної науки є створення ефективних та безпечних препаратів на основі рослинної сировини.

1.3. Аналіз сучасного фармацевтичного ринку рослинних лікарських препаратів на основі брусниці звичайної та журавлини великоплідної.

Проаналізувавши ринок України, ми знайшли велику кількість препаратів і БАД, які містять в своєму складі журавлину. В таблиці наведені деякі з них.

Табл.

Рослинні засоби, що містять БАР з плодів журавлини великоплідної

Назва препарату	Склад препарату	Застосування
«Монурель Превіцист», капс. № 30 (Zambon)	журавлинний екстракт - 36 мг проантоціанідинів (ПАЦ), вітамін С	Рекомендується в якості додаткового джерела вітаміну С і проантоцианидина для профілактики і в якості допоміжного засобу при комплексній терапії захворювань сечовивідних шляхів.
Нефрокеа, капс. №20 (Delta Medical Promotions, Швейцарія)	1 таблетка містить: активні інгредієнти: екстракт ягід журавлини (<i>Vaccinium macrocarpum</i>) - 250 мг, вітамін С - 100 мг, порошок насіння селери (<i>Arium graveolens</i>) - 25 мг, калію цитрат - 50 мг, порошок трави та листя жерухи) - 25 мг, порошок листя петрушки (<i>Petroselinum crispum</i>) - 25 мг, вітамін В6 - 5 мг; допоміжні речовини: наповнювач: целюлоза мікрокристалічна;	Рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування як додаткове джерело природних антиоксидантів (проантоціанідів, вітаміну С), органічних кислот, вітаміну В6, флавоноїдів з

Назва препарату	Склад препарату	Застосування
	стабілізатори: кальцію фосфат безводний, стеаринова кислота, стеарат магнію; загусник: шелак, спирт, віск, титану діоксид.	метою загального зміцнення організму, поліпшення обміну речовин, профілактики та в комплексній терапії при інфекціях сечового міхура (цистит) та нирок (пієлонефрит), безсимптомної бактеріурії, сечокам'яної хвороби у дорослих, у тому числі у вагітних, має антибактеріальні, протизапальні, антиоксидантні та сечогінні властивості, підкислює сечу, сприяє детоксикації організму та запобіганню

Назва препарату	Склад препарату	Застосування
		утворенню каменів у нирках. захворюваннях вух і очей
«Інурек», жув.таблетки №30 (Фармасьєрра Мануфєкчурін С.Л. Іспанія)	концентрований екстракт американської журавлини (<i>Vaccinium macrocarpon</i>), що містить 60 мг Проантоціанідину	для профілактики і в якості допоміжного засобу при комплексній терапії захворювань сечовивідних шляхів.
Урінал, жувальні капсули №30,60 (Stada)	порошок ліофілізованого журавлинного соку, Ехосуан ТМ - висококонцентрований екстракт журавлини, а також екстракт золотарника звичайного та вітамін D.	Підтримка функції та зменшення ризику запальних захворювань сечовивідної системи
Діурол, капс.№30 (Valartin pharma)	1 капсула містить: основні речовини: екстракт журавлини РАСран – 250 мг; екстракт гібіскусу - 100 мг; допоміжні речовини: наповнювач – лактози моногідрат, закріплювач – полівінілпіролідон.	Гіперплазія передміхурової залози, ІСШ, гіпертонія

Висновки до розділу 1

В аспекті раціонального використання антибіотиків та стримування зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків роль фітотерапії як альтернативного підходу значно зростає. Нові дані про ефекти рослинних препаратів привертають до уваги дослідників і сприяють поглибленому вивченню нових сторін дії препаратів, які мають спосіб боротися з інфекцією. Таким чином, аналізуючи ринок існуючих на вітчизняних полицях зареєстрованих препаратів на основі плодів журавлини, можна зазначити, що не всі препарати журавлини стандартизовані по проантоціанідинам, які відповідні за наявністю уроантисептичного та антибактеріального ефекту при лікуванні РІСШ. Отже, все це актуалізує проведення порівняльного фармакологічного дослідженням фармакологічних властивостей БАД на основі журавлини великоплідної, одна з яких є стандартизованою, а інша-ні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом нашого дослідження стали БАД з плодів журавлини американського виробника NOW foods – «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps», на основі журавлини великоплідної (Табл.2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика БАД: «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps»

БАД	Mannose Cranberry	Cranberry caps
Склад	Д-манноза та журавлина	Екстракт журавлини з вітаміном С
Вміст на порцію (2 капсули)	Цукру-1 г Д-маннози-900 мг Журавлини ягоди-500 мг(стандартизованих по проантоціанідину)	Цукру-1 г Вітаміну С-20 мг Журавлини ягоди-1400 мг
Режим дозування	По 1 капсулі 2 рази на день	По 2 капсули 1-2 рази на день

Згідно мети і завдань нашої роботи, експериментальні дослідження були побудовані в декілька етапів (Рис. 2.1).

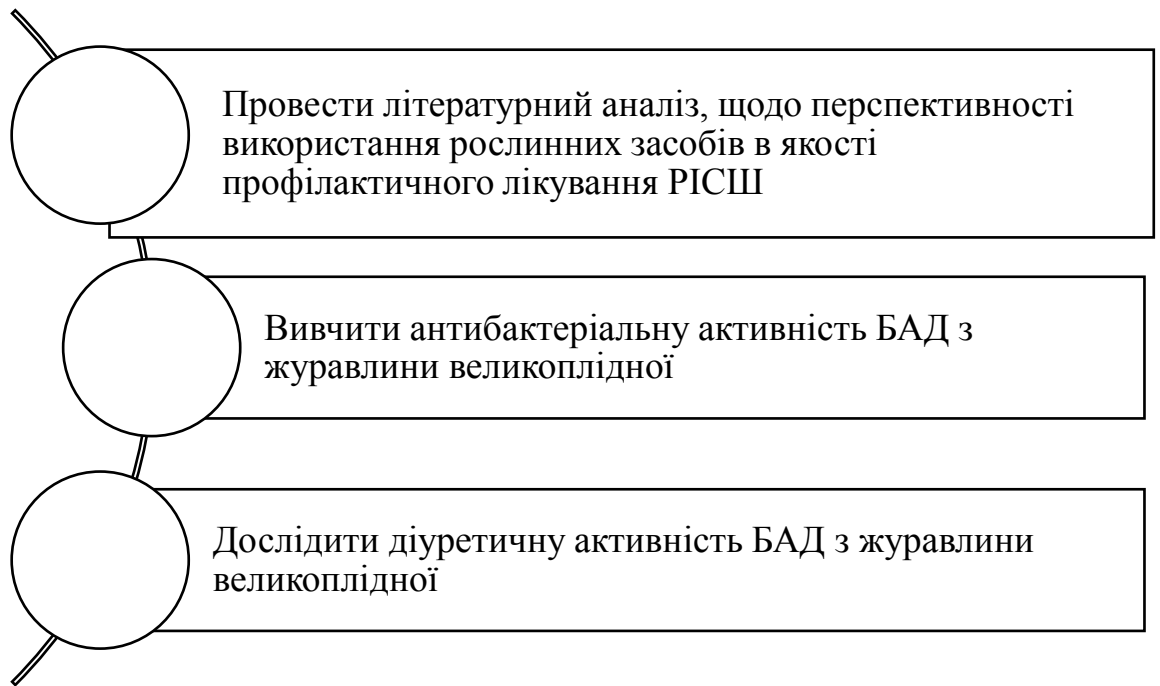


Рис.2.1. Дизайн дослідження

Вивчення антибактеріальної активності новогаленового фітокомплексу проводили методом дифузії в агар у лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова під керівництвом к. біол. н. Осолодченко Т.П. Відповідно до рекомендацій ВООЗ [Стандартизація приготування мікробних суспензій : інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 163. Київ : Укрмедпатентінформ, 2006. 10 с] щодо визначення активності потенційних антибактеріальних препаратів використовували тест-культури наступних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* NCTC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, і *Candida albicans* 885/653 ATCC. Зазначений набір тест-штамів є загальноприйнятим при первинному визначенні протимікробної дії [46].

Приготування суспензій мікроорганізмів з певною концентрацією мікробних клітин (оптична щільність) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). Використовували прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія, довжина хвилі 540 нм).

Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційного листа про нововведення у системі охорони здоров'я № 163-2006 „Стандартизація приготування мікробних суспензій”, м. Київ [43]. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4°C).

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до об'єктів дослідження проводили відповідно до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167) методом колодязів на середовищі Мюллера-Хінтона.)

Середовище готували відповідно до інструкції виробника. Чутливість грибів визначали серед Сабуро-декстрозного агару. Визначення чутливості дослідницьких речовин проводили на двох шарах живильного середовища, які розливали у чашки Петрі. Нижній шар складався з агар-агар (10 мл). На нього встановлювали 3-6 металевих стерильних циліндрів діаметром 8 мм та висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар (14 мл живильного середовища + 1 мл мікробного розчину 0,5 од. за шкалою McFarland), який складався з живильного агаризованого середовища з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму. Після застигання стерильним пінцетом виймали колодязі і в лунки вносили досліджувану речовину (0,3 мл)

Оцінку антибактеріальної активності дослідницьких речовин проводили за діаметром зон затримки росту:

10 мм - мікроорганізм не чутливий до досліджуваної речовини;

10-15 мм - мікроорганізм слабо чутливий до досліджуваної речовини;

15-25 мм - мікроорганізм чутливий до досліджуваної речовини;

25 мм і вище - мікроорганізм високочутливий до досліджуваної речовини

Визначення діуретичної активності досліджуваного фітозасобу проводили за методом Берхіна на безпородних щурах масою 160-220 г. Тварини розділили на групи по 6 щурів в кожній. Діуретичну дію фітозасобу оцінювали за кількістю зібраної сечі через 2 та 4 години від початку

дослідження в умовах 3% водного навантаження від маси тварини [23]. До початку експерименту тварин витримували протягом 2 годин без їжі, вводили водне навантаження в розмірі 3% від маси тварини. Досліджуваний фітозасіб вводили перорально у вигляді водних розчинів в дозах 100 мг/кг за 60 хвилин до початку експерименту. Контрольною групою виступали, що отримували відповідний об'єм розчину фізіологічного. Дослідження та аналіз експериментальних даних проводили в порівнянні з еталонним діуретиком гіпотіазидом в дозі 25 мг/кг (виробник Sanofi-aventis, Угорщина) та вираховувалась за формулою 2.1:

$$ДА = \frac{V_d - V_k}{V_k} * 100\%, (2.1), \text{ де}$$

ДА – діуретична активність;

V_d – об'єм виділеної сечі дослідними тваринами, мл;

V_k – об'єм виділеної сечі контрольними тваринами, мл.

Тварини, які були використані в наших дослідженнях утримувались в лабораторії медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету в стандартних умовах, за температури повітря 22–24 °С та відносної вологості 50–70 % на звичайному раціоні, при вільному доступі до води та їжі.

Експериментальні дослідження на тваринах виконувались відповідно до «Спільних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) і положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [47]. Всі дослідження проводилися відповідно до методичних рекомендацій «Доклінічні дослідження лікарських засобів» під редакцією Стефанова А.В [48].

Для експериментального дослідження була обрана доза - 100 мг / кг.

Методи статистичного аналізу. Експериментальні дані оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програми «Microsoft Office Excel 2013»

(Microsoft, США) за критерієм t Стюдента у разі нормального розподілу, і за критерієм U Манна Уїтні - в інших випадках. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ БАД НА ОСНОВІ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ

3.1 Визначення антибактеріальної активності «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps», на основі журавлини великоплідної.

Детальний літературний огляд продемонстрував наявність вираженого антибактеріального ефекту журавлини великоплідної, тому першим етапом нашої роботи було визначення наявності антибактеріальної дії обраних БАД.

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до об'єктів дослідження проводили відповідно до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167) методом колодязів на середовищі Мюллера-Хінтона.

Результати антибактеріальної активності досліджуваних екстрактів представлені в таблиці в таблиці 3.1

Таблиця 3.1.

Антибактеріальна активність БАД «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps»

БАД	Діаметр зони затримки росту в мм (M±m, n=3)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
«Mannose Cranberry»	21,8±0,5*	18,3±0,5*	16,0±0,8*	15,8±0,5*	17,5±0,6*
«Cranberry caps»	17,0±0,4*	14,5±0,6*	16,3±0,5*	14,3±0,5*	15,5±0,6*
Інурек	18,0±0,5	16,3±0,5	13,3±0,5	12,8±0,5	13,5±0,5

*– відхилення достовірні по відношенню до препарату «Інурек», p<0,05;;

У ході дослідження встановлено, що БАДи «Mannose Cranberry» і «Cranberry caps» мають антибактеріальну активність щодо всіх тест-культур. Основний уропатоген *Escherichia coli*, який є збудником інфекцій

сечовивідних шляхів у 85-90% випадків, виявився чутливим до випробуваних екстрактів: при вивченні БАД – «Mannose Cranberry» зона затримки зростання склала 21,8 мм, «Cranberry caps» – 17 мм. Зони затримки росту *Staphylococcus aureus* дорівнювали 18,3 мм («Mannose Cranberry»), 14,5 мм («Cranberry caps») відповідно. До таких уропатогенів, як *C. albicans* та *P.aeruginosa* досліджувані БАД також проявляли антибактеріальну дію з зонами затримки росту близько 17,5 мм («Mannose Cranberry») та 15,5 («Cranberry caps») до *C. albicans* та 15,8 та 14,3 мм відповідно до *P.aeruginosa*. Всі зміни були достовірними по відношенню до Інуреку. Результати цього дослідження свідчать про чутливість мікроорганізмів до БАД на основі журавлини великоплідної. Антибактеріальну активність можна пояснити наявністю проантоціанідинів, які, не володіючи власною антимікробною активністю, пригнічують адгезію уропатогенних штамів *E. coli* за рахунок блокади Р-фімбрій, що також перешкоджає утворенню біофільмів. При прийомі препаратів журавлини всередину проантоціанідини у високих концентраціях накопичуються у сечі. [43]. Але, порівнюючи антибактеріальну активність двох обраних БАДів, ми можемо зазначити, що БАД, в склад якої входять стандартизована журавлина, з відомою концентрацією проантоціанідинів та додатково маннозою, володіє більш потужним антибактеріальним ефектом, саме завдяки стандартизації препарату та наявності такого компоненту як D-манноза. На можливість її застосування для профілактики рецидивів РІСШ зазначено у клінічних рекомендаціях Американської та Європейської урологічних асоціацій. D-манноза являє собою моносахариди, який витягується з модрини. Вона відносно швидко всмоктується та досягає периферичних органів приблизно через 30 хв, після чого виводиться із сечею. Структура D-маннози дозволяє їй зв'язуватися з маннозочутливими фімбріями *E. coli* і перешкоджати їх адгезії до слизової сечовивідних шляхів. Дослідження низки авторів демонструють високий профіль безпеки та ефективності тривалого застосування D-маннози як засіб профілактики РІСШ. Представлені в літературі дані дозволяють рекомендувати пацієнткам з РІСШ тривале збагачення раціону харчування

джерелом D-маннози, що сприяє зменшенню симптомів захворювання та продовженню безрецидивного періоду у пацієток з рецидивним циститом.

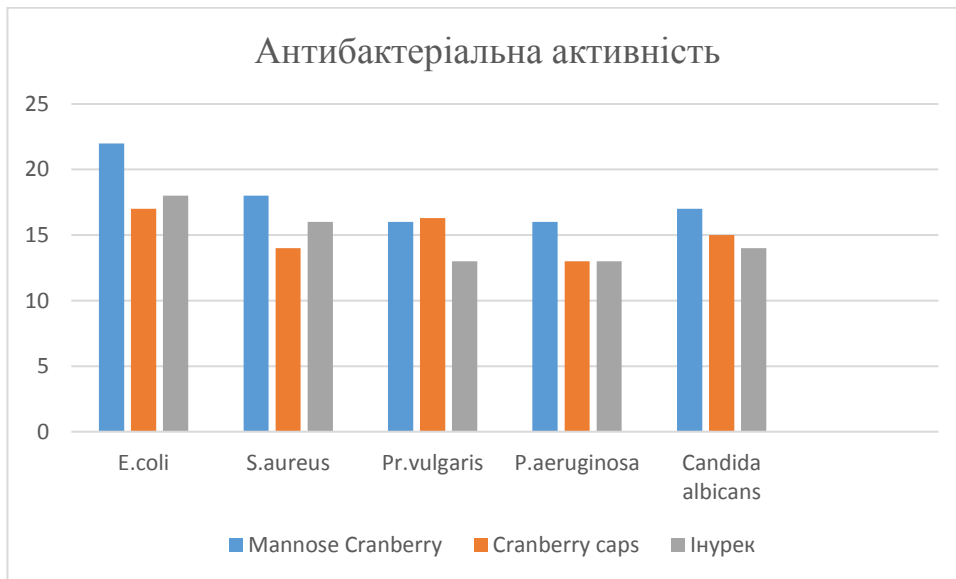


Рисунок 3.1. Порівняння антибактеріальної активності БАД на основі журавлини..

Таким чином, в ході вивчення антибактеріальної активності обраних БАД було показано наявність чутливості уропатогенів до них, зони затримки росту варіювалися від 14 до 22 мм, що може бути корисним в використанні цих добавок американського виробництва в якості препаратів для профілактики та проти рецидивного лікування пацієнтів з РІСШ, при чому для довготривалого використання.

3.2 Дослідження діуретичної активності «Mannose Cranberry» та «Cranberry caps».

Згідно з літературними даними вживання журавлини посилює швидкість клубочкової фільтрації за рахунок регуляції тонуусу ниркових судин. Оскільки ці ягоди багаті макро- і мікроелементами, вони нормалізують обмін речовин в організмі, що також підсилює сечогінний ефект. У зв'язку з цим важливим етапом вивчення фармакологічної активності

нових екстрактів є дослідження їх діуретичних властивостей. Дослідження діуретичної дії БАД з плодів журавлини великоплідної проводилося на щурах самицях методом Берхіна з водним навантаженням. Результати представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Діуретична активність БАД з плодів журавлини великоплідної

Умови досліджу	Діурез, мл через	
	2 години	4 години
Контроль	0,80±0,06	1,30±0,04
Mannose Cranberry	1,36±0,08*	2,52±0,12*
Cranberry caps	1.3±0,04*	2.18±0,05*
Гідрохлортіазид	1,38±0,07*	2,66±0,12*

Примітки:

1. * – відхилення достовірні по відношенню до контрольних тварин, $p < 0,05$;
2. # – відхилення достовірні по відношенню до тварин, що отримували гідрохлортіазид, $p < 0,05$;
3. n – кількість тварин у групі.

Як видно з табл.3.2, для досліджуваних БАД з плодів журавлини великоплідної характерна наявність діуретичного ефекту у досліджуваних щурів. У групі тварин, які отримували Mannose Cranberry, через 2 години від початку експерименту діурез склав 1,36 мл, а через 4 години – 2,52 мл, в той час як у контрольній групі через 2 години – 0,8 мл, а через 4 години – 1,3 мл відповідно. що на 93% відповідно більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Діуретична активність Mannose Cranberry через 2 і 4 години дорівнювала 70% і 94% ($p < 0,05$) (Рис. 3.3). У групі тварин, які отримували Cranberry caps через 2 години від початку експерименту діурез склав 1,3 мл, а через 4 години – 2,18

мл, в той час як у контрольній групі через 2 години – 1,3 мл, а через 4 години – 2,2 мл відповідно. що на 62 % відповідно більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Діуретична активність Cranberry caps через 2 і 4 години дорівнювала 70% і 67% ($p < 0,05$) Такий вплив БАД на сечогінну функцію обумовлено наявністю в їх складі гідрохінон похідних, зокрема арбутину і гідрохінону, які і обумовлюють збільшення діурезу [49,50] (рис.3.3).

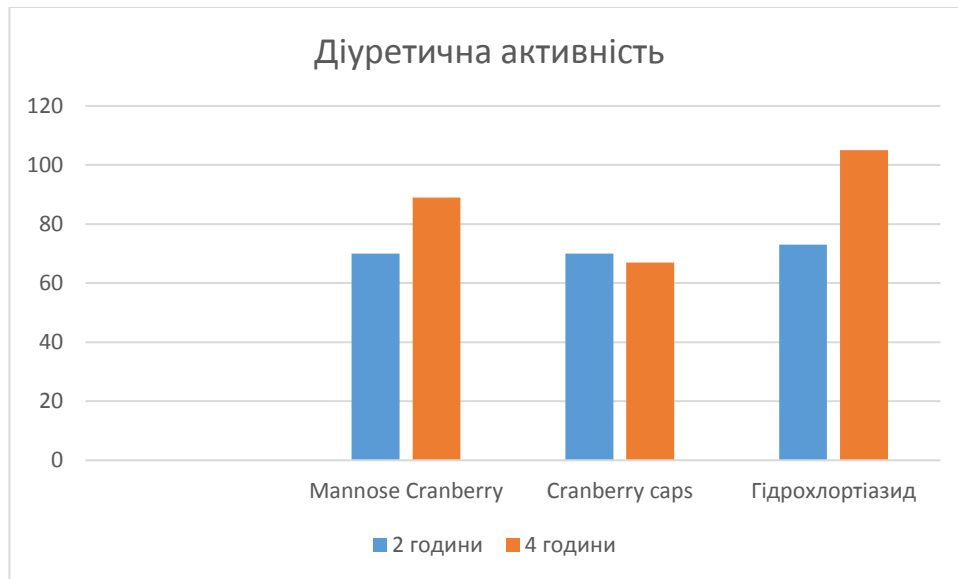


Рис. 3.3. Діуретична активність БАД (* – відхилення, достовірні по відношенню до контролю $p < 0,05$; # – відхилення достовірні відносно групи, які отримували гідрохлортіазид, $p < 0,05$).

Таким чином, в ході нашого експериментального дослідження встановлено наявність вираженої діуретичної активності у БАД на основі журавлини великоплідної, що може бути перспективним для подальшого їх вивчення з метою лікування РІСШ.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ

Рецидиви інфекційно-запальних захворювань сечовивідних шляхів в останні роки зустрічаються все частіше. З проблемою РІСШ стикаються лікарі багатьох спеціальностей. Рецидивуючі інфекції нижніх сечових шляхів - одне з найбільш поширених захворювань сечостатевої системи у жінок. Інфекції сечовивідних шляхів представляють серйозну проблему галузі охорони здоров'я та характеризуються високою частотою рецидивів інфекції, приймаючи хронічний характер і перебігаючи з частими загостреннями.

Незважаючи на наявність значної кількості синтетичних антибактеріальних лікарських засобів, їх ефективність в лікуванні ІСШ залишається низькою, а безпечність, що зумовлена їхніми побічними ефектами та резистентними формами уропатогенів створює необхідність пошуку нових нетоксичних рослинних лікарських засобів із антибактеріальними, діуретичними, протизапальними та уроантисептичними властивостями, що можуть призначатись довготривало для профілактичного лікування ІСШ. Збільшення кількості РІСШ пов'язано з нераціональним використанням АБП та формуванням резистентності мікроорганізмів до них [3, 4, 8]. Для збільшення періоду ремісії між загостреннями інфекції необхідно проведення тривалої, індивідуально підбраною профілактики з урахуванням рекомендацій, розроблених Європейською асоціацією урологів (EAU). РІСШ - одне з найбільш поширених захворювань сечостатевої системи у жінок. Для збільшення періоду ремісії між загостреннями інфекції необхідно проведення тривалої, індивідуально підбраною профілактики з урахуванням рекомендацій, розроблених Європейською асоціацією урологів (EAU).

Рецидивуючі інфекції нижніх сечових шляхів (РІНМП) - це міждисциплінарна проблема, вирішення якої потребує спільних зусиль урологів, гінекологів, терапевтів. [36].

Використання засобів на основі рослинних БАР стає підставою для підвищення ефективності лікування РІСШ. Часто різні класи БАР

полімодально впливають на патологію, усувають багато симптомів, наприклад, чинять додатково протизапальну, спазмолітичну дію [40]. Фітозасоби, які містять комплекс БАР, не дозволяють уропатогенам придбати резистентність, оскільки фармакологічну дію має не одна речовина, а їх сукупний комплекс, які підвищують дію основних компонентів. Виходячи з цього, важливим етапом в лікуванні ІСШ є саме профілактика рецидивів [18, 28]. Сучасні рекомендації по попередженню РІСШ в першу чергу орієнтуються на заходи без використання антибіотиків [188, 189], де провідне місце займає саме фітотерапія.

Перспективним рослиною, незважаючи на великий асортимент уроантисептиків, є журавлина великоплідна. Незважаючи на активне дослідження активностей журавлини болотної, даних про ефекти екстрактів журавлини великоплідної, зокрема з плодів, досить таки небагато.

До складу журавлини входить безліч різних сполук: органічних кислот, флавоноїдів, іридоїдних глікозидів, антоціанідинів. Однак результати численних експериментальних досліджень свідчать, що активними компонентами журавлини є антоціанідини і, зокрема, проантоціанідини (ПАЦ) [24]. ПАЦ належать до групи танінів та виконують у рослинах захисну функцію. Слід зазначити, що аналіз численних досліджень *in vitro* показав, що ні журавлинний сік, ні виділені з нього ПАЦ не мають власної антибактеріальної активності щодо широкого спектру бактерій, у тому числі *E. coli* [35]. Однак, за даними 15 експериментальних досліджень, препарати журавлини викликали інгібування адгезії бактерій, включаючи *E. coli*, на різних поверхнях *in vitro*, у тому числі і клітинних: препарати журавлини блокували бактеріальне прикріплення до клітин яєчника китайського хом'ячка, клітин епітелію ротової порожнини, гідроксиapat поверхні, покритої колагеном I типу / фібриногеном / сироваткою людини, та штучно створеним моделям із боросилікатного скла, ПВХ [43].

При цьому більшість досліджень вивчали уропатогенні штами *E. coli* з фімбріями I і P типів: було показано, що журавлина викликає пригнічення адгезії цих бактерій. Поряд із цим адгезія сечових ізолятів *Proteus spp.* і *P. aeruginosa*, як і ізолятів *S. aureus*, *S. typhimurium* та *E. Faecalis*, на поверхнях може також пригнічуватися журавлиною.

Таким чином, механізм профілактичної та лікувальної дії ПАЦ журавлини при інфекціях сечових шляхів (РІСШ) полягає в наступному [8]: інгібування зв'язування уропатогенів з фімбріями Р-типу за допомогою маннозоспецифічних, лектиноподібних структур з маннозоподібними залишками на клітинах слизової оболонки (інгібування Р-фімбрій оборотне); за деякими даними, ПАЦ сприяють відокремленню Р-фімбрій від бактерій. У той самий час інші дослідники стверджують, що щільність Р-фімбрій змінюється; один із можливих механізмів – інгібування ПАЦ I-фімбрій.

Порошок D-маннози, який є простим моносахаридом і не вважається лікарським засобом, є ефективним у плані запобігання розвитку РІСШ. Цей моносахарид у звичайній ситуації надходить в організм із рослинною їжею, а також може синтезуватися у ньому самостійно. Хімічна структура D-маннози дозволяє їй зв'язуватися з маннозочутливими фімбріями *E. coli*, перешкоджаючи їх адгезії до слизової сечовивідних шляхів [33]. У дослідженні С. Genovese та ін. оцінювалася можливість поєданого застосування D-маннози з фітотерапевтичними комплексами [35]. При циститі доцільно додавання до раціону джерел D-маннози. Широкомасштабне дослідження показало, що довгострокова антибіотикопрфілактика (від 6 до 12 місяців) значно знижує клінічні рецидиви порівняно з плацебо³. Незважаючи на це, оптимальна тривалість профілактики, графік та адекватні дози, як і раніше, залишаються предметом обговорення.

Враховуючи можливі побічні ефекти довготривалої антимікробної терапії та високу частоту рецидивів після припинення прийому антибіотиків, вводяться та вивчаються альтернативні профілактичні методи, у тому числі пробіотики, журавлинні соки та D-маннозу.

Ефективність D-маннози в інгібуванні бактеріальної адгезії, відповідальної за ІСШ, обґрунтовується збільшенням кліренсу бактерій у сечі, внаслідок чого знижується ризик інфікування. Декілька досліджень демонструють високу переносимість і безпеку D-маннози протягом тривалого часу [37].

На першому етапі було проведено вивчення антибактеріальної активності екстрактів з листя журавлини великоплідною методом колодязів на середовищі Мюллера-Хінтона в лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова під керівництвом к.біол.н. Осолодченко Т. П. У ході дослідження встановлено, що БАДи «Mannose Cranberry» і «Cranberry caps» мають антибактеріальну активність щодо всіх тест-культур. Основний уропатоген *Escherichia coli*, який є збудником інфекцій сечовивідних шляхів у 85-90% випадків, виявився чутливим до випробуваних екстрактів: при вивченні БАД – «Mannose Cranberry» зона затримки зростання склала 21,8 мм, «Cranberry caps» – 17 мм. Зони затримки росту *Staphylococcus aureus* дорівнювали 18,3 мм («Mannose Cranberry»), 14,5 мм («Cranberry caps») відповідно. До таких уропатогенів, як *C. albicans* та *P.aeruginosa* досліджувані БАД також проявляли антибактеріальну дію з зонами затримки росту близько 17,5 мм («Mannose Cranberry») та 15,5 («Cranberry caps») до *C. albicans* та 15,8 та 14,3 мм відповідно до *P.aeruginosa*. Всі зміни були достовірними по відношенню до Інуреку. Результати цього дослідження свідчать про чутливість мікроорганізмів до новогаленового фітозасобу. Антибактеріальну активність можна пояснити тим, що даний фітозасіб має велику кількість фенольних сполук, до яких відноситься проантоціанідин А-типу. Відомий є той факт, що проантоціанідини А-типу як брусниці, так і журавлини здатні інгібувати прикріплення *E.coli* до уроепітелію перешкоджаючи формуванню РІСШ. [23, 34].

Аналіз джерел літератури показав наявність діуретичної дії у журавлини. Отримані результати експериментального дослідження, у групі

тварин, які отримували Mannose Cranberry, через 2 години від початку експерименту діурез склав 1,36 мл, а через 4 години – 2,52 мл, в той час як у контрольній групі через 2 години – 0,8 мл, а через 4 години – 1,3 мл відповідно. що на 93% відповідно більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Діуретична активність Mannose Cranberry через 2 і 4 години дорівнювала 70% і 94% ($p < 0,05$) (Рис. 3.3). У групі тварин, які отримували Cranberry caps через 2 години від початку експерименту діурез склав 1,3 мл, а через 4 години – 2,18 мл, в той час як у контрольній групі через 2 години – 1,3 мл, а через 4 години – 2,2 мл відповідно. що на 62 % відповідно більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Діуретична активність Cranberry caps через 2 і 4 години дорівнювала 70% і 67% ($p < 0,05$).

Таким чином, в результаті проведених експериментальних досліджень встановлено антибактеріальну, діуретичну активності БАД на основі плодів журавлини великоплідної та Д-маннози. Отримані результати демонструють перспективність використання даних засобів для лікування рецидивів інфекцій сечовивідної системи.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі проведено аналіз літературних джерел і експериментальні дослідження, спрямовані на пошук вирішення сучасної проблеми урологічної практики – доцільність вивчення нових екстрактів з листя журавлини великоплідного з перспективою створення препарату для профілактики і лікування РІСШ на їх основі.

1. В ході вивчення антибактеріального ефекту нових БАД на основі плодів журавлини було показано наявність чутливості уропатогенів до них, де зони затримки росту варіювалися від 14 до 22 мм ($p < 0,05$), що може бути перспективним в якості ефективного уроантисептика в лікуванні ІСШ.
2. Встановлено діуретичні ефекти БАД. Діуретична активність Mannose Cranberry через 2 і 4 години дорівнювала 70% і 94% ($p < 0,05$). Діуретична активність Cranberry caps через 2 і 4 години дорівнювала 70% і 67% ($p < 0,05$).

Отримані результати кваліфікаційної роботи доводять перспективність використання даних БАД з уроантисептичним ефектом для фармакотерапії і профілактики захворювань сечовивідної системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hooton T. M. Recurrent urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012, Vol. 17, Iss. 4. P. 259–268.
2. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system / T. Johansen et al. *The International Journal of Antimicrobial Agents*. 2011. Vol. 38, Suppl. P. 64–70.
3. Mabeck C. E. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgraduate medical journal*. 1972. Vol. 48, Iss. 556. P. 69–75.
4. Recurrent urinary tract infections in women with symptoms of pelvic floor dysfunction / B. T. Haylen et al. *International Urogynecology Journal*. 2009. Vol. 20, Iss. 7. P. 837–842.
5. Treatment of Recurrent Urinary Tract Infection Symptoms with Urinary Antiseptics Containing Methenamine and Methylene Blue: Analysis of Etiology and Treatment Outcomes / C. R. B. Gama et al. *Research and Reports in Urology*. 2020. Vol. 12. P. 639–649. DOI: <https://doi.org/10.2147/RRU.S279060> (Date of access: 10.09.2021).
6. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women / R. Ikaheimo et al. *Clinical Infectious Diseases*. 1996. Vol. 22, Iss. 1. P. 91–99.
7. Ребров Б. А. Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин. *Альманах клинической медицины*. 2017. № 45 (8). С. 665–673.
8. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis / K. G. Naber et al. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009. Vol. 33. P. 111–119.
9. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women / D. Scholes et al. *J. Urol*. 2010. № 184 (2). P. 564–569.

10. Gupta K., Stamm W. E. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World Journal of Urology*. 1999. Vol. 17, Iss. 6. P. 415–420.
11. Stamm W. E. Harrison's Infectious Diseases. 2010. P. 272–282.
12. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women / D. Scholes et al. *The Journal of Urology*. 2010. Vol. 184, Iss. 2. P. 564–569.
13. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women / R. Raz et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2000. Vol. 30, Iss. 1. P. 152–156.
14. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women / D. Scholes et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2000. Vol. 182, Iss. 4. P. 1177–1182.
15. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *American Journal of Public Health*. 1990. Vol. 80, Iss. 3. P. 331–333.
16. Natural history of recurrent urinary tract infections in women / W. E. Stamm et al. *Reviews of Infectious Diseases*. 1991. Vol. 13, Iss. 1. P. 77–84.
17. Risk factors for second urinary tract infection among college women / B. Foxman et al. *American Journal of Epidemiology*. 2000. Vol. 151, Iss. 12. P. 1194–1205.
18. Колонтарев К. Б., Зайцев А. В., Пушкарь Д. Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита. *Урология*. 2013. № 3. С. 112–122.
19. Стрельцова О. С. Патогенетические аспекты лечения хронического цистита. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009. Т. 5, № 3. С. 424–428.
20. Association between diaphragm use and urinary tract infection / S. D. Fihn et al. *Journal of the American Medical Association*. 1985. Vol. 254, Iss. 2. P. 240–245.
21. Pregnancy in a woman with treated bladder extrophy, split pelvis and hypoplasia of ischial bones. Case report / M. Zimmer et al. *Neuroendocrinology letters*. 2008. Vol. 29, Iss. 3. P. 292–294.

22. Szucs K., O'Neil K. M., Faden H. Urinary findings in asymptomatic subjects with spina bifida treated with intermittent catheterization. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2001. Vol. 20, Iss. 6. P. 638–639.
23. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий неускладнений цистит у жінок : Наказ МОЗ України від 23.11.2011 р. № 816. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/816dod1_2 (дата звернення: 24.02.2021).
24. Эффективность Uroprofit у женщин с хроническим циститом / А. И. Неймарк и др. *Urologiia*. 2017. № 5. P. 52–57.
25. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2013. URL: www.uroweb.org (Date of access: 10.09.2021).
26. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. Москва, 2014. – 119 с.
27. Infectious Diseases Society of America Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America / T. M Hooton et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2010. Vol. 50, Iss. 5. P. 625–663.
28. Transposing the urethral meatus in the treatment of recurrent and postcoital cystitis in women with hypospadias / G. Ronzoni et al. *BJU International*. 2001. Vol. 87, Iss. 9. P. 894–896.
29. Transposition of the distal urethra in surgical treatment of recurrent lower urinary tract infection in women / M. Gvozdev et al. *Urologiia*. 2000. Vol. 3. P. 24–27.
30. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial / R. Damiano et al. *European Urology*. 2011. Vol. 59, Iss. 4. P. 645–651.

31. Intravesical therapy in recurrent cystitis: a multi-center experience / M. Torella et al. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013. Vol. 19, Iss. 5. P. 920–925.
32. Naber K. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Research and Reports in Urology*. 2013. Vol. 5. P. 39–46.
33. Малкоч А. В., Филатова Н. Н., Хасабов Н. Н. Фитопрепараты в лечении и профилактике инфекции органов мочевой системы. *Лечащий врач*. 2016. № 9. С. 7.
34. Эффективность лонгидазы для инъекций 3000 МЕ в комплексном лечении хронического цистита у женщин / Д. Ю. Пушкарь и др. *Человек и лекарство* : тезисы докл. XII Росс. нац. конгр. Москва, 2014. С. 664.
35. Усовецкий И. А. Применение нового отечественного иммуномодулятора галавит в лечении урогенитальных инфекций. *Consilium Medicum*. 2004. Vol. 3. P. 25–27.
36. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial / C. Barbosa-Cesnik et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2011. Vol. 52, Iss. 1. P. 23–30.
37. Самбукова Т. В., Овчинников Б. В., Ганапольский В. П. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. № 2. С. 56–63.
38. Beaulieu L., Harris C., Saleem A. Inhibitory effect of the Cree traditional medicine wiishichimanaanh (*Vaccinium vitis-idaea*) on advanced glycation endproduct formation: identification of active principles. *Phytotherapy Research*. 2010. № 24. P. 741–747.
39. Лютикова М. Н. Изучение состава биологически активных компонентов дикорастущих ягод *Vaccinium vitis-idaea* и *Oxycoccus*

- palustris в зависимости от степени их зрелости и условий хранения : автореф. дис. ... канд. хим. наук : 02.00.10. Черногоровка, 2013. 26 с.
40. Howell A. Bioactive Compounds in Cranberries and Their Role in Prevention of Urinary Tract Infections. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17487930-bioactive-compounds-in-cranberries-and-their-role-in-prevention-of-urinary-tract-infections> (Date of access: 10.09.2021).
41. Волобой Н. Л., Бутакова Л. Ю., Смирнов И. В. Изучение антимикробного действия арбутина и гидрохинона в отношении некоторых представителей грамотрицательной флоры. *Химия растительного сырья*. 2013. № 1. С. 179–182.
42. Нейрокеа. *Compendium*. URL: <https://compendium.com.ua/info/200116/nefrokea-sup-sup> (дата обращения: 10.09.2021).
43. Цеменко К. В. Експериментальне вивчення фармакологічних активностей екстрактів з листя брусниці звичайної (*Vaccinium vitis-idaea*): дис. ... канд. фармацевт. наук : 14.03.05. Харків, 2021. 199 с.
44. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология*. 2013. № 3. С. 42–46.
45. Яцик К. М. Розробка фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01. Івано–Франківськ ; Київ, 2021. 258 с.
46. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07> (дата звернення: 10.09.2021).

47. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes / Council of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p.
48. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
49. Волобой Н. Л., Смирнов И. В., Бондарев А. А. Особенности мочегонной активности арбутина и гидрохинона. *Сибирский медицинский журнал*. 2012. № 3. С. 131–134.
50. Волобой Н. Л. Связь фармакологической активности арбутина с его электронным строением: дис. канд. фармацевт. наук : 14.03.06. Барнаул, 2013. 145 с.
51. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий неускладнений цистит у жінок : Наказ МОЗ України від 23.11.2011 р. № 816. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/816dod1_2 (дата звернення: 12.10.2021).
52. Guay D. R. P. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs*. 2008. № 68. P. 1169–1205.

ДОДАТКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ,
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ =
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
INTERNET-CONFERENCE
"CURRENT ISSUES OF PHARMACOLOGY, CLINICAL
PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY"**

Матеріали науково-практичної
Internet-конференції з міжнародною участю

27-28 жовтня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

РОЛЬ ФІТОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ РЕЦИДИВУЮЧИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВДНИХ ШЛЯХІВ**Колодяжна В.О., Цеменко К.В., Толмачова К.С.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
k-cemenko@ukr.net*

Вступ. Інфекції сечових шляхів (ІСШ) є серйозною проблемою для здоров'я мільйонів людей: щорічно в Західній Європі реєструється понад 10 млн випадків ІСШ. При ІСШ відзначається висока частота рецидивів інфекції, яка набуває хронічного характеру та протікає з частими загостреннями. При неускладненій інфекції нижніх сечових шляхів запальний процес зачіпає слизову оболонку уретри та сечового міхура, надалі, при висхідному шляху інфікування, він може поширюватися і на нирку. Поразка ниркової паренхіми інфекційно-запальним процесом може призвести до розвитку пієлонефриту, хронічної ниркової недостатності та бактеріємії. Рецидивуюча інфекція сечових шляхів (РІСШ) викликана грамнегативними бактеріями, з яких близько 80% становить *Escherichia coli*. В даний час відзначається зростання інтересу до фітотерапії – лікування лікарськими засобами рослинного походження. Фітотерапія має давню історію: перші згадки про неї відносяться до XXVII

рослин доведена не лише досвідом лікування, а й за допомогою біохімічних, біологічних (на молекулярному та клітинному рівні), а також структурно-аналітичних методів. Фітотерапія може використовуватися як допоміжний метод, оскільки ефективність рослин як самостійної терапії по відношенню до збудників РІСШ дуже низька. Однією з перспективних лікарських рослин, яка застосовується для профілактики РІСШ є журавлина великоплідна (*Oxycoccus macrocarpus*) та брусниця звичайна (*Vaccinium vitis-idaea*). Речовини, що містяться в журавлині та брусниці звичайній, надають діуретичну, протизапальну, антиоксидантну, антимікробну дію та блокують прикріплення бактерій до уроепітелію.

Мета дослідження. Оцінити перспективність використання фітопрепаратів для лікування та профілактики РІСШ.

Матеріали та методи. Дослідження протоколів лікування та використання фітопрепаратів в лікуванні РІСШ в якості протирецидивної терапії.

Результати дослідження. Завдяки наявним фармакологічним властивостям перспективними фітопрепаратами виявилися засоби, які в своєму складі містять журавлину та брусницю, які містять комплекс БАР: флавоноїди, поліфенольні сполуки, аскорбінову, гідроксикоричні і органічні кислоти, полісахариди, таніни. Ці БАР зумовлюють наявність потужної антибактеріальної, діуретичної, протизапальної та уроантисептичної дії.

Висновки. Застосовувати рослинні препарати можна протягом тривалого



СЕРТИФІКАТ № 69

Колодяжна В.О.

засвідчує, що

27-28 жовтня 2022 року був (була) учасником

Міжнародної науково-практичної Internet-конференції
(посвідчення УкрІНТЕІ № 591 від 02 серпня 2021 р.)

**“ Актуальні питання фармакології,
клінічної фармакології та клінічної фармації”**

Директор Інституту підвищення кваліфікації
спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету,
д. фарм. н., професор



Дариса ГАЛІЙ

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра фармакології та фармакотерапії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
фармакології та
фармакотерапії
Сергій ШТРИГОЛЬ

« 21 » вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Валерії КОЛОДЯЖНОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів»
керівник кваліфікаційної роботи: Карина ЦЕМЕНКО, к.фарм.н., асистент,
затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2021 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: публікації, присвячені висвітленню результатів фармакологічного вивчення біологічно активних добавок з діуретичною, антибактеріальною та протизапальною діями.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): поширення рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів в світі та Україні, перспективи вивчення препаратів для лікування інфекційно-запальних процесів в сечовивідних шляхах, сучасні препарати для лікування інфекцій сечовивідних шляхів: особливості дії, переваги та недоліки. Перспективи вивчення фітопрепаратів для профілактики рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів .
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
 - таблиці-6.
 - рисунок-4

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Карина ЦЕМЕНКО, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії	21.09.2022	21.09.2022
Розділ 2	Карина ЦЕМЕНКО, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії	1.10.2022	1.10.2022
Розділ 3	Карина ЦЕМЕНКО, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії	15.10.2022	15.10.2022
Розділ 4	Карина ЦЕМЕНКО, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії	10.11.2022	10.11.2022

7. Дата видачі завдання: « 21 » 09 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Підбір та вивчення інформаційних джерел для написання кваліфікаційної роботи, складання бібліографічного списку джерел інформації	вересень 2022 р.	виконано
2	Проведення експериментальних досліджень. Аналіз отриманих результатів	1.10.22-30.10.22	виконано
3	Написання та підготовка рукопису кваліфікаційної роботи	30.10.22-10.11.22	виконано
4	Подання роботи науковому керівнику на ознайомлення	10.11.22-15.11.22	виконано
5	Доопрацювання тексту роботи з урахуванням зауважень наукового керівника	16.11.22-26.11.22	виконано
6	Подання роботи науковому керівнику та отримання від нього відгуку	07.12.22	виконано
7	Подання кваліфікаційної роботи для рецензування, отримання рецензії	15.12.22	виконано
8	Попередній захист кваліфікаційної роботи на засіданні кафедри	23.12.2022	виконано
9	Офіційний захист кваліфікаційної роботи на засіданні Екзаменаційної комісії	лютий 2023 р. (відповідно до розкладу)	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Валерія КОЛОДЯЖНА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Карина ЦЕМЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Колодяжна Валерія Олександрівна	Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів	The role of phytotherapy in the antirelapse treatment of patients with urinary tract infections	ас. Цеменко К. В.	проф. Кошовий О. М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: провідний фахівець

К. С. Кошотоп

ВИСНОВОК

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

№ 110344 від «21» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Колодяжної Валерії Олександрівни, 3 курсу, 01 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів / The role of phytotherapy in the antirelapse treatment of patients with urinary tract infections», 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

7%

18%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Валерії КОЛОДЯЖНОЇ

**на тему: «Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з
інфекціями сечовивідних шляхів».**

Актуальність теми. Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (РІСШ) є однією з найбільш поширених бактеріальних інфекцій, що розвиваються переважно у жінок. Для збільшення періоду ремісії між загостреннями інфекції необхідно проведення тривалої, індивідуально підбраною профілактики з урахуванням рекомендацій, розроблених Європейською асоціацією урологів (EAU). Ефективною в якості профілактичної терапії лікарською рослиною є журавлина великоплідна. Аналізуючи ринок існуючих на вітчизняних полицях зареєстрованих препаратів на основі плодів журавлини, можна зазначити, що не всі препарати журавлини стандартизовані по проантоціанідинам, які відповідні за наявність уроантисептичного та антибактеріального ефекту при лікуванні РІСШ. Отже, все це актуалізує проведення порівняльного фармакологічного дослідження фармакологічних властивостей БАД на основі журавлини великоплідної, одна з яких є стандартизованою, а інша-ні.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Матеріали даної роботи викладалися та обговорювалися у: науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації» (посвідчення УкрІНЕТІ № 414 від 16 серпня 2020 р.). За результатами роботи опубліковані тези. У роботі вперше проведено порівняльне фармакологічне дослідження фармакологічних властивостей БАД на основі журавлини великоплідної.

Оцінка роботи. Структура кваліфікаційної роботи є логічною й виваженою, зумовленою характером визначеної проблеми, глибиною та змістовністю розв'язання поставлених завдань, що розкриваються у шести розділах дисертації. Дослідження побудовані так, щоб експериментально перевірити зміст і методику розроблених у результаті рекомендацій

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Валерії КОЛОДЯЖНОЇ «Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів» є самостійною завершеною роботою, яка містить нові наукові результати й за своїм обсягом, обґрунтованістю проведених досліджень, науковою значущістю одержаних результатів відповідає умовам, які пред'являються до кваліфікаційних робіт, а її автор заслуговує на захист такої роботи.

Науковий керівник _____ Карина ЦЕМЕНКО

« 7» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація

Валерії КОЛОДЯЖНОЇ

на тему: «Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з
інфекціями сечовивідних шляхів».

Актуальність теми. Згідно сучасних даних встановлено, що приблизно у половини жінок після спонтанного вирішення неускладненої ІСШ протягом наступного року виникає рецидив захворювання. Серед жінок у віці від 17 до 82 років, що мали в анамнезі ІМП, рецидив був відзначений в 44% випадків протягом 1 року спостереження (53% у жінок старше 55 років і у 36% жінок молодшого віку). В еру зростаючої резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів необхідно їх обережне і зважене застосування з урахуванням можливих факторів ризику розвитку резистентності. В аспекті раціонального використання антибіотиків та стримування зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків роль фітотерапії як альтернативного підходу значно зростає. Нові дані про ефекти рослинних препаратів привертають до уваги дослідників і сприяють поглибленому вивченню нових сторін дії препаратів, які мають спосіб боротися з інфекцією.

Теоретичний рівень роботи. Здобувачка Валерія КОЛОДЯЖНА логічно обґрунтовує вибір теми, об'єкт і предмет дослідження в адекватних категоріальних формах, характеризує використані методи, наукову новизну та практичне значення результатів, особистий внесок. Структура даної роботи є логічною, зумовленою характером актуальної проблеми, розумінням мети та завдань кваліфікаційної роботи, розв'язання поставлених завдань, що розкриваються у чотирьох розділах роботи.

Пропозиції автора з теми дослідження. Подальше експериментальне дослідження даних БАД.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Матеріали даної роботи викладалися та обговорювалися у: науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації» (посвідчення УкрІНЕТІ № 414 від 16 серпня 2020 р.). За результатами роботи опубліковані тези. У роботі вперше проведено порівняльне фармакологічне дослідження фармакологічних властивостей БАД на основі журавлини великоплідної.

Недоліки роботи. В ході дослідження діуретичної активності в якості препарату порівняння недоцільно обрано гідрохлортіазид, оскільки даний препарат є синтетичного походження з іншим механізмом дії, а хотілося б порівняти препарати рослинного походження.

Загальний висновок і оцінка роботи. У кваліфікаційній роботі проведено теоретичне і експериментальне дослідження, спрямовані на пошук вирішення актуальної проблеми урології - доцільність вивчення нових БАД на основі журавлини великоплідної з перспективою використання даних засобів для профілактики і лікування РІСШ. Кваліфікаційна робота Валерії КОЛОДЯЖНОЇ «Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів» є самостійною завершеною роботою, яка містить нові наукові результати й за своїм обсягом, обґрунтованістю проведених досліджень, науковою значущістю одержаних результатів відповідає умовам, які пред'являються до кваліфікаційних робіт, а її автор заслуговує на захист такої роботи

Рецензент _____

проф. Олег КОШОВИЙ

«15» грудня 2022 р.

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

Витяг

з протоколу № 9

« 23 » грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри фармакології та фармакотерапії

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Кіреєв І.В., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Рябова О.А., доц. Савохіна М.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., Арусханян Р.С., Дещенко В.І., Мілька І.О., Близнюк Д.С., Беркут А.І., Поліщук С.А., Штурмай Л.В., Стібиш М.В., Лещенко Є.А., Шахбазян А.А., Демченко Н.О., Седоволоса Н.І., Василенко К.О., Антонюк-Луцишина Л.С., Ярова Л.І., Колодяжна В.О., Просяник В.В., Маленко (Камко) А.А., Харун С.С., Якутко Н.О., Баран А.О., Федорченко Д.М., Черкашина Т.М., Шпак Т.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти Колодяжну Валерію Олександрівну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів».

УХВАЛИЛИ:

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Колодяжна Валерія Олександрівна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології
та фармакотерапії, проф. _____

Штриголь С.Ю.

Секретар кафедри фармакології
та фармакотерапії, ас. _____

Кононенко А.В.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Валерія КОЛОДЯЖНА до захисту кваліфікаційної роботи за галузю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Роль фітотерапії в протирецидивному лікуванні пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Валерія КОЛОДЯЖНА у повному обсязі виконала кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і допускається до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Карина ЦЕМЕНКО

« 7» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
фармакології та фармакотерапії

Сергій ШТРИГОЛЬ

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« ___ » _____ 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Олег ШПИЧАК /