

ВНФТС (в пределах 2 стандартных отклонений) или детям с ФР следует проводить УЗ-мониторинг в возрасте 1,5 и 3 мес.

Можно допустить, что выявление НФТС в постнатальном периоде, которое, как было отмечено выше, обусловлено экзогенными ФР, может быть высокочувствительным маркером их наличия. Поэтому ортопед может и должен ставить перед педиатром на основании обнаруженной на сонограмме незрелости ТС вопрос о наличии таких заболеваний, как рахит, дисбактериоз, и назначать детям не только «ортопедическое», но и «педиатрическое» лечение.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Верещакін С. І.* Порушення формування опорно-рухового апарату у дітей дошкільного віку в промислових районах Донбасу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 21 — К., КНДІТО, 2000. — 19 с.
2. *Вовченко Г. Я.* Раннє виявлення порушень формування кульшового суглоба. Клініко-сонографічне дослідження: Дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 20. — К., 1995. — 167 с.
3. *Гур'єв С. О.* Порушення розвитку опорно-рухової системи у дітей в екологічно-несприятливих регіонах. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14. 01. 20. — К., КНДІТО, 1995. — 48 с.
4. *Дем'ян Ю. Ю.* Рання діагностика та лікування вродженого звиху стегна у недоношених і дітей з супутніми соматичними захворюваннями: Дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 21. — К., 2000. — 212 с.
5. *Дисплазія* // Большая мед. Энциклопедия. — М., 1997. — С. 1076.
6. *Клімовицький В. Г.* Природжені пороки розвитку органів опори та руху у новонароджених екокривозивних регіонів Донбасу (фактори ризику, патогенез, профілактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14. 01. 21 — К., КНДІТО, 1998. — 28 с.
7. *Крисюк А. П., Бурин М. Д.* Обстеження та діагностика опорно-рухових розладів у дітей. — Київ; Хмельницький, 2002. — 211 с.
8. *Куценко Я. Б., Рула Э. А., Мельник В. В.* Врожденная дисплазия тазобедренного сустава, врожденные подвывихи и вывих бедра. — К.: Здоров'я, 1992. — 182 с.
9. *Куценко Я. Б., Вовченко А. Я.* Врожденные нарушения формирования тазобедренного сустава: ранняя диагностика, профилактика, лечение // Doctor. — 2003. — № 4. — С. 82-85.
10. *Комплексна профілактика і реабілітація дітей з патологічними змінами в кістковій системі, народжених після аварії на ЧАЕС, та особливості їх диспансеризації: Метод. рекомендації / О. М. Лук'янова, Ю. Г. Антипкін, Л. П. Арабська та ін.* — К., 2000. — 24 с.
11. *Фізичний розвиток та структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей, які мешкають в зоні радіаційного контролю / О. М. Лук'янова, В. В. Поворознюк, Ю. Г. Антипкін та ін.* // Проблеми остеології. — 1999. — Т. 2. — С. 20-27.
12. *Резник Б. Я., Мишков І. П.* К вопросу о распространности врожденных пороков развития // Ортоп. травм. и протезирование. — 1987. — № 10. — С. 84-87.
13. *Ультрасонография в диагностике и лечении дисплазии тазобедренного сустава у детей: Рук. по сонографии тазобедренного сустава / Р. Граф, П. Фаркас, К. Лерхер и др.* — Vilnius, med. diagnost. centras, 2001. — 42 с.
14. *Lindemann K.* Ueber der Heilungsbegriffder angeborenen Hueftverrenkung und die Bewertung der . Ergebnisse Z. Orthop. — 1950. — Vol. 79, Suppl. — S. 118.
15. *Toennis D.* Die angeborene Hueftdysplasie. — Springer, Berlin, 1984. — 512 s.

#### УДК 577.19:66.02

І. І. Лук'янчук, канд. біол. наук, Я. В. Рожковський, д-р мед. наук

### МІКРОХВИЛЬОВІ ТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

#### УДК 577.19:66.02

И. И. Лукьянчук, Я. В. Рожковский  
МИКРОВОЛНОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье изложено экспериментально-теоретическое обоснование применения в практической фармации СВЧ-технологий с целью интенсификации экстракции биологически активных веществ из растительного сырья и создания на основе данного метода новых форм лекарственных препаратов растительного происхождения.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, СВЧ-технологии, экстракция биологически активных веществ.

#### UDC 577.19:66.02

I. I. Lukyanchuk, Ya. V. Rozhkovsky  
MICROWAVE TECHNOLOGY IN PHARMACIA

*The Odesa State Medical University, Odessa, Ukraine*

It was observed the theoretical and practical significance of microwave using technologies to intensify extraction of biologically active substances from plants and creation of new pharmacological drugs.

**Key words:** pharmacological plants, microwave technologies, extraction of biologically active substances.

Як відомо, електрофізичні методи давно використовуються у фармацевтичній практиці для інтенсифікації технологічних процесів обробки рослинної сировини (знезаражування, сушіння) та отримання лікарських засобів (екстрагування, диспергування, подрібнення) [1–3]. Найменш освоєним електрофізичним методом у фармації є використання мікрохвильових технологій (МХ), які, з огляду на свою конкурентоспроможність і специфіку фармацевтичного виробництва, мають суттєві переваги порівняно з традиційними технологіями. Ці технології реалізуються на практиці безпосередньо в спеціальних установках, що працюють при нормальному тиску і, залежно від товщини та фізико-анатомічних особливостей сировини, відповідають певним параметрам (таблиця).

Нами було використано мікрохвильову техніку з метою інтенсифікації екстракції біологічно активних сполук (БАС) з рослинної та тваринної сировини. Обробку сировинного матеріалу лікарських рослин частково виконували на багатофункціональній мікрохвильовій установці «Імпульс-3», розробленій і виготовленій Південною філією відділу промислової радіоелектроніки МАІ (м. Одеса) за участю Центру НВЧ-технологій (м. Челябінськ, Росія). Потужність установки — 3 кВт, ємність робочої камери — 200 л, маса — 150 кг. Установка забезпечена належною системою конвективного видалення вологи, зручна в експлуатації і технічному обслуговуванні, не потребує спеціальної підготовки персоналу, а багатоконтурна система захисту від НВЧ-опромінення гарантує повну безпеку працюючих [4; 5].

Для відпрацювання режимних умов опромінення, розрахунку нормотрати сировини та для проведення попереднього аналізу використовувалась побутова мікрохвильова піч фірми Philips “Whirlpool”, НВЧ-потужність якої 600 Вт.

Механізм дії електромагнітного поля (ЕМП), створеного хвилями НВЧ, остаточно ще не з'ясований. Проте деякі автори вважають, що під впливом електромагнітного поля надвисокої частоти (ЕМП НВЧ) в першу чергу пошкоджуються цитоплазматичні клітинні мембрани,

звільнюючи вихід БАС в екстракційне середовище. При цьому прискорюється процес їх дифузії за градієнтом концентрації. Під впливом опромінення змінюються поверхнево-активні властивості мембран, розчинюються ліпіди, частково відбувається денатурація і дегідратація деяких молекул, порушуються водневі та ковалентні зв'язки. Змінюються фізико-хімічні властивості тонопласта і плазмолемми, прискорюється поглинання екстрагуюча опроміненою сировиною, збільшується коефіцієнт дифузії [6].

Згідно з нашими припущеннями, енергія НВЧ електромагнітного поля, яка передається молекулам іммобілізованої інтрацелюлярної води, спричинює виникнення їх збудженого стану, що спонукає до деструкції ліпопротеїдних клітинних мембран. Враховуючи обов'язкову наявність води в усіх структурних елементах клітин, можна зробити висновок, що ЕМП НВЧ безпосередньо через воду створює в клітині хаотичний стан, при якому звільнені від мембран БАС вільно переходять в екстрагент, який, у свою чергу, з тієї ж причини також вільно проникає в клітину. З фізичної точки зору, перехід екстрактивних речовин в екстрагент здійснюється внаслідок впливу на клітинні компоненти вихрових струмів Фуко, які виникають як результат дії ЕМП НВЧ. У даному випадку може відбутися теплове розширення мембран без їх розриву. Оскільки вода нагрівається швидше за білково-ліпідні та інші компоненти клітин, виникає різниця в коефіцієнтах теплового розширення, що приводить до утворення двофазної суміші вода — пара, яка, у свою чергу, збільшує розміри мембран до критичного значення і прискорює вихід екстрактивних речовин в екстрагент шляхом простої дифузії. При цьому, якщо поверхневий натяг мембран перевищує силу теплового розширення водно-парової суміші, всередині клітини може виникнути кавітація. У цьому разі парові бульбашки, досягаючи внутрішньої поверхні мембран, лопаються. У місці таких мікроривів утворюється тиск до сотень атмосфер, внаслідок чого практично миттєво відбувається локальний розрив мембрани. Зі збільшенням часу такі мікроривування можуть призводити до повного руйнування поверхні мембран і виходу БАС в навколишнє середовище [7].

Але наші спостереження підтверджують, що під впливом ЕМП НВЧ процес виділення БАС з рослинної сировини не відповідає класичним критеріям екстрагування. Хід і специфіка процесу вилучення БАС у даному випадку залежать від багатьох факторів: фізіологічного стану сировини, природи екстрагуюча, фізичних параметрів мікрохвильової установки тощо. І, як правило, кінцевий продукт за якісними і кількісними показниками не є адекватним аналогу, отриманому класичним способом. Окрім цього, за допомогою мікрохвильових технологій можна отримати витяжку з сировини, яку

Таблиця

Фізико-анатомічні параметри сировини залежно від товщини об'єкта

Показник	Частота, мГц			
	25	450	896	915
Довжина хвилі, см	100	75	50	33
Товщина об'єкта, см	30	25	15	10

неможливо дістати традиційно класичним способом, наприклад, олійний екстракт кореня з кореневищем валеріани лікарської [8]. Отже, технологія вилучення БАС з рослинної сировини за допомогою мікрохвильових факторів різко відрізняється від класичних технологій.

Вважаємо, що під впливом ЕМП НВЧ в олійному середовищі з екстрагованих БАС рослинної сировини утворюються, як правило, складні комбіновані дисперсні системи (КДС). В першу чергу це стосується емульсій, стабілізованих екстрактивними речовинами — поверхнево-активними сполуками різної природи ендогенного походження. Можливо, що такі поверхнево-активні речовини «екстемпорально» утворюються в рослинній сировині під час її руйнації під впливом ЕМП НВЧ. Причому такі поверхнево-активні речовини проявлять оптимально необхідні для створення дисперсної системи дифільні властивості емульгатора. За цих умов у дисперсній фазі (водній) розчиняються різноманітні низькомолекулярні гідрофільні речовини, а в дисперсійному середовищі (олійному) — ліпофільні сполуки, які формують справжню молекулярну макросистему. Саме такі системи, що характеризуються генетичною і агрегантною стійкістю, відповідають вимогам фармацевтичного виробництва і мають посісти гідне місце серед перспективних технологій. Висновки, зроблені на основі розроблених нами технологій, свідчать про високу ефективність екстрактивного процесу за участю ЕМП НВЧ. Особливо цікавим, на наш погляд, є одержання олійних екстрактів з лікарської рослинної сировини. Адже під впливом ЕМП одночасно екстрагуються як ліпофільні, так і гідрофільні сполуки. А це означає, що за даних умов екстрагування утворюються не чисті олійні розчини БАС, а складні комбіновані системи як з активними, так і супутніми екстрактивними речовинами, доцільність яких потребує ретельного вивчення.

Отримані таким чином олійні екстракти відкривають перед дослідниками нові горизонти в експериментальній фармації, клінічній фармакології та практичній медицині. Так, олійний екстракт кореня з кореневищем валеріани, отриманий за даною технологією, після наукового підтвердження терапевтичної активності може бути використаний там, де неможливе його застосування у водно-спиртовій чи сухій лікарській формі, а саме: в комбустіології, дерматології, у вигляді капсул при лікуванні хвороб ЦНС, ШКТ тощо.

Враховуючи розроблену технологію отримання олійних екстрактів з рослинної сировини за допомогою НВЧ-поля, ми здобули стабільні олійні витяжки з багатьох лікарських рослин: трави ортосифону, кошиків безсмертника піскового, стручків перцю однорічного, амаранту гібридного, евкаліпту кулястого, меліси

лікарської та інші, які можуть використовуватись як у вигляді монокомполітів, так і для формування складних лікарських засобів: лініментів, мазей, кремів, олій тощо.

Результативним виявилось використання мікрохвильових технологій і при виготовленні м'яких лікарських засобів. У цьому випадку процес екстрагування БАС з рослинної сировини проводиться безпосередньо мазевою основою без проміжних технологічних етапів, що для фармацевтичної практики є новітнім. Наші дослідження показали, що із завчасно підготовленої рослинної сировини НВЧ-поле інтенсифікує дифузю БАС в екстракційне середовище більш кількісно і якісно, про що свідчать аналізи отриманих мазей з календули лікарської, ромашки аптечної, стручків перцю однорічного та ін. [9].

Подальшим напрямком використання мікрохвильових технологій у фармації було вивчення активуючої дії НВЧ-поля на екстрактивні процеси БАС із рослинної сировини, екстрагуючим яких є етиловий спирт. Використовувалася сировина як висушена, так і свіжов'ялена. Остання має низку переваг перед висушеною як у технологічному, так і в економічному відношенні, оскільки свіжу рослинну сировину не потрібно сушити, пакувати, транспортувати, зберігати, і головне, готувати до обробки ЕМП НВЧ, тим паче, що свіжа сировина дає якісніший продукт. Це підтверджують отримані в такий спосіб спиртові екстракти трави м'яти перцевої і меліси лікарської, кошиків календули лікарської, стручків перцю однорічного, кореня з кореневищем валеріани лікарської тощо.

Проте найскладнішим виявився процес екстрагування БАС із рослинної сировини в умовах, коли екстрагуючим є цукровий сироп. Особливістю цього процесу є те, що екстрагування БАС слід проводити в надзвичайно в'язкому середовищі, в якому дуже уповільнена дифузія, підвищений осмотичний тиск. До того ж, дифузія повинна відбуватися в умовах проти градієнта концентрації. Отримані нами в такий спосіб екстракти — сиропи кореня з кореневищем валеріани, трави горицвіту, наперстянки і конвалії — підтверджують доцільність продовження подальших досліджень у цьому напрямку і могли б зацікавити перш за все практичну педіатрію, де широко застосовуються ці лікарські форми.

Отже, викладений експериментальний матеріал свідчить про те, що розроблені нові напрямки використання НВЧ-технологій з метою інтенсифікації екстракції БАС з рослинної сировини заслуговують поглибленого вивчення з метою їх подальшого впровадження в практичну фармацію. Зокрема дослідження, проведені на рослинному матеріалі, підтверджують доцільність застосування запропонованих технологій з метою створення нових високоефективних лікарських форм на основі природних джерел вітчизняного походження.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лукьянчук И. И., Калинин Л. Г., Тучный В. П. Микроволновые технологии в фармации // Микроволновые технологии в народном хозяйстве. — К.; Одесса, 2000. — Вып. 2–3. — С. 143–147.
2. Sabrah Mahdi, Chumak I. G., Kochetov V. P. Investigation of medician plants drying wish application of thermal // Пищ. пром-сть. — 1997. — № 6. — С. 166.
3. Пат. США № 4720924, Кл. F 26 B 23/28. СВЧ-сушка для фармацевтических желатиновых капсул.
4. Изаков Ф. Я., Полевчек Н. Д., Жданов В. В. Нетрадиционные СВЧ-технологии для экологически чистого земледелия // Микроволновые технологии в народном хозяйстве. — Одесса: ОКФА, 1996 — С. 18–26.
5. Патент України 6 Н 0 5 В 6/64. Пристрій для обробки матеріалу НВЧ-опроміненням. — Бюл. № 6 від 11.10.1999.
6. Демьяненко В. Г., Демьяненко И. А. Влияние радиационной обработки лекарственного сырья на проницаемость клеточных мембран и диффузионный перенос веществ в клетке // Реализация научных достижений в практической фармации. — Харьков: Основа, 1991. — С. 75–77.
7. Лук'яничук І. І., Шевченко Д. Ю. Біотрофіл — біологічно активна домішка трансдермального застосування. — Фармацевт. журнал. — 2001. — № 6. — С. 91–93.
8. Лук'яничук І. І., Шевченко Д. Ю., Борисов Ю. О. Вилучення БАС зі свіжої рослинної сировини // Клін. фармація. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 47–48.
9. Лук'яничук І. І., Шевченко Д. Ю. Використання НВЧ-полів у технологіях м'яких лікарських форм // Вісн. фармації. — 2002. — № 2. — С. 30–31.

УДК 579.61:615.015.8

В. В. Ніколасвський, канд. біол. наук

## МЕДИКАМЕНТОЗНА СТІЙКІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ: ВИНИКНЕННЯ, МЕХАНІЗМИ, ДІАГНОСТИКА, ПЕРСПЕКТИВИ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 579.61:615.015.8

В. В. Николаевский

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ: ВОЗНИКНОВЕНИЕ, МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИКА, ПЕРСПЕКТИВЫ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Статья посвящена актуальным проблемам причин и механизмов возникновения лекарственной устойчивости у микроорганизмов, их молекулярно-генетическим основам и путям преодоления устойчивости. Приведены данные об основных классах антибиотиков, механизмах их действия и стратегиях, благодаря которым патогенные микроорганизмы оказываются недостижимыми для антибактериальных препаратов. Подробно рассмотрены молекулярные механизмы развития лекарственной устойчивости микроорганизмов на уровне генов. Перспективы преодоления антибиотикорезистентности патогенных бактерий рассмотрены с позиций геномики, на основе достижения которой становится возможным выявление новых мишеней действия антибиотиков и создание принципиально новых классов антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** патогенные микроорганизмы, лекарственная устойчивость, антибактериальные препараты.

UDC 579.61:615.015.8

V. V. Nikolayevsky

## DRUG RESISTANCE IN MICROORGANISMS: DEVELOPMENT, MECHANISMS, DIAGNOSIS AND PROSPECTS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The paper deals with the urgent problems of reasons and mechanisms of drug resistance in bacteria, its molecular genetic basis and directions of its control. Data on the main classes of antibiotics, mechanisms of its action and strategies of resistance development in microorganisms are given. Molecular basis of drug resistance development on the gene level are studied extensively. Main trends in antibiotic resistance control are discussed from the genomics point of view. It creates a basis for the further development of absolutely new classes of antibacterial drugs.

**Key words:** pathogenic microorganisms, drug resistance, antimicrobial drugs.

З давніх часів інфекційні хвороби були однією з головних причин смерті людини. Епідемії та пандемії чуми, віспи та інших захворювань вбивали населення не просто сотнями або тисячами — цілі міста та держави зникали після епі-

демій. «Біла смерть» — туберкульоз, або сухоти, протягом багатьох тисячоліть був практично невиліковним.

У 1929 р. англійський мікробіолог Ян Флемінг відкрив антибіотик — пеніцилін і заснував