

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14. Сыновец А.С., Левицкий А.П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. – К.: Здоров'я, 1985. – 71 с.
15. Лозицкий В.П., Якименко Т.М., Кравченко А.С. и др. Применение эпсилон-аминокапроновой кислоты для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вирусы и вирусные заболевания. – К.: Здоров'я, 1980. – Вып. 8. – С. 101-104.
16. Лозицкий В.П., Поляк Р.Я. Ингибиторы протеолиза – перспективные противовирусные соединения // Антивирусная активность и механизм действия различных химических соединений. – Рига: Зинатне, 1979. – С. 7-16.
17. Січкач Л.А., Діхтярьов С.І., Сухінін В.М. Одержання лікарської рослинної субстанції інгібітора трипсину// Фармаком. – 2002. – № 3. – С. 137-140.
18. Маслова Н.Ф., Діхтярьов С.І., Любецька Ж.А. та ін. Перспективи розробки оригінальних лікарських засобів на основі рослинних інгібіторів ферментів // Клінічна фармація. – 1999. – № 2. – С. 141-144.
19. Методичні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. – Київ: Фармкомітет, 2001. – С. 371-396.
20. Aminoff D. Methods for quantitative estimation of N-acetylneuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids // Biochem. J. – 1961. – V. 81. – P. 384-389.
21. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. – ВОЗ, Женева, 1989. – С. 108-124.

INFLUENCE OF SOY PRODUCTS ON EXPERIMENTAL INFLUENZA INFECTION COURSE

S.L. Rybalko, Yu.M. Anisimova, V.R. Borovsky, L.D. Zharkova, S.T. Diadiun

SUMMARY. Anti-influenza effect of the soy products is revealed in both in vitro and in vivo experiments. The effect is due to the inhibition of influenza virus neuraminidase activity, stimulation of alpha-interferon production, and immunomodulating properties of biologically-active soy components. Soy products have the increased therapeutic effect on medical activity of anti-influenza drugs thus increasing their effect. The obtained results justify the use of soy products for influenza prophylactics and as a factor of auxiliary therapy for this infection in humans.

Key words: influenza, soy products, experiment.

© Колектив авторів, 2007
УДК 616.81.9-002-053.2/6:615.03

**О.О. Крюгер, І.В. Богадельніков, Т.А. Дябіна, С.А. Плештіс, Л.Х. Горішняк,
О.В. Бобришева**

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ІМЕКСИДОЛУ ЯК КОРЕКТОРА ДИСБАЛАНСУ ОКИСНОЇ ТА АНТИОКСИСНОЇ СИСТЕМ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МЕНІНГІТИ ТА ЕНЦЕФАЛІТИ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Сімферополь

При гнійних менінгітах і вірусних енцефалітах у дітей активується перекисне окислення ліпідів, білків і знижується активність антиоксидантної системи. Включення мексидолу в комплексну терапію таких хворих перешкоджає наростанню вільнорадикального окислення ліпідів, білків і підвищує антиоксидантну активність у крові, а також сприяє швидшому зникненню симптомів загальноінфекційного синдрому, ранній нормалізації апетиту і діурезу, а

також регресу менінгеального і вогнищового синдромів та зменшує тривалість перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії на ранніх етапах захворювання.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, перекисне окислення білків, антиоксидантна активність, гнійні менінгіти, вірусні енцефаліти, антиоксидант мексидол.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострі нейроінфекції на сьогодні залишаються однією з актуальних проблем у педіатрії. Це пов'язано з тим, що біля 1/3 всієї патології нервової системи складають саме нейроінфекції [1, 2], які, як і раніше, займають значне місце в структурі захворюваності (кожного року в Україні захворює на менінгіти від 800 до 1200 дітей [3], а енцефаліти складають 20-30 % серед всіх нейроінфекцій [4] і дитячої смертності [5-7]). Важливою медичною проблемою є також можливі тяжкі наслідки та інвалідизація після перенесеного захворювання [5, 7], що визначає значний соціально-економічний збиток, який завдається суспільству цією тяжкою патологією.

Саме тому з'ясування загальних закономірностей патогенезу нейроінфекцій у дітей має важливе теоретичне і практичне значення для обґрунтування нових та удосконалення нині існуючих видів патогенетичної терапії. Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні епідеміології, патоморфології, клініки і терапії нейроінфекцій [8], залишаються недостатньо вивченими питання регуляції метаболічного стану клітини – процесів пероксидації ліпідів, білків і антиоксидантної системи (АОС), а також застосування направленої коригуючої терапії. Встановлено, що однією з важливих регуляторних систем, яка бере участь у підтримці гомеостазу внутрішнього середовища організму, адаптації до несприятливих впливів, регуляції метаболічних процесів у клітинах, слід вважати прооксидантну – перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), білків (ПОБ) і антиоксидантну систему [9-10]. Виявилось, що найбільш інтенсивне й тривале підсилення реакції вільнорадикального окислення ліпідів і білків спостерігається при гіпоксії, запальних та інфекційних процесах у ЦНС [11-14].

Питання щодо ролі перекисного окислення білків у патогенезі нейроінфекцій вивчені недостатньо, в тому числі й у дітей, що створює передумови для глибшого вивчення патогенетичного зв'язку вільнорадикального окислення ліпідів і білків з антиоксидантною системою захисту організму.

У зв'язку з цим актуальними є також і пошуки способів корекції порушень у прооксидантній та антиоксидантній системах, які підвищують клінічну ефективність комплексної терапії нейроінфекцій у дітей. З цією метою нами був вибраний мексидол – синтетичний антигіпоксант з антиоксидантними властивостями.

Мексидол за хімічною структурою відповідає емоксипіну янтарної кислоти, будучи похідним 3-

оксипіридину, належить до групи антигіпоксантів з ноотропними властивостями та антиоксидантною дією. Має широкий спектр фармакологічної активності: є антигіпоксичним, стреспротективним, ноотропним, протисудомним препаратом, що пригнічує вільнорадикальні процеси окислення ліпідів, зв'язуючи перекисні радикали ліпідів, активно реагує гідроксильними радикалами пептидів і білків, володіє прямою мембранотропною дією, здатний відновлювати ультраструктурні зміни гранулярної ендоплазматичної мережі та мітохондрій, модулює роботу рецепторних комплексів, здатний пригнічувати ферментативне і неферментативне ПОЛ. Володіє антигіпоксичною дією, робить мембрану менш ригідною і стабільною через зміни в'язкості, а також прямого вбудовування в мембрану, де веде себе як стабілізатор клітинних мембран. Суттєво перебудовує клітинні мембрани, що призводить до зміни синаптичної передачі, поліпшення інтегративної діяльності мозку, пластичності ЦНС. Мексидол підвищує активність антиоксидантних ферментів, відповідальних за утворення і витрачання активних форм кисню, зокрема, супероксиддисмутази [15, 16].

Матеріали і методи

Було обстежено 50 хворих дітей з ураженням нервової системи при інфекційних захворюваннях, які лікувалися стаціонарно в дитячій клінічній інфекційній лікарні м. Сімферополя. Для порівняння ефективності застосування запропонованого способу корекції з використанням препарату мексидолу всі діти були розподілені на наступні групи.

Основна група (20 дітей) – це хворі з нейроінфекціями, яким додатково до основної терапії було призначено мексидол у відповідних вікових дозуваннях внутрішньовенно – крапельно або струменево 2 рази на день, впродовж перших 4 днів. З гострим гнійним менінгітом було 11 хворих, із яких з діагнозом «менінгококова інфекція, генералізована змішана форма, менінгококцемія, менінгококовий менінгіт, тяжкий перебіг» було 6 дітей, з діагнозом «гострий гнійний менінгіт невстановленої етіології, тяжкий перебіг» – 5 хворих. З діагнозом «гострий герпетичний енцефаліт, тяжкий перебіг» було двоє хлопчиків віком 7 і 10 років.

Група порівняння (30 дітей) – це хворі на менінгіти та енцефаліти, які отримували препарати основної терапії залежно від етіології, форми і ступеня тяжкості хвороби.

Усім хворим визначали: продукти ПОЛ у реакції з тіобарбітуровою кислотою за методом І.Д. Стальної та співавт. [17]; загальні ліпіди (ЗЛ) в сироватці крові –

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

згідно з інструкцією до набору реактивів для визначення загальних ліпідів; окисну модифікацію білка – за методом Є.Є. Дубініної та спіавт. [18]; загальний білок (ЗБ) – за допомогою кумаси брильянтового голубого [19]; антиокисну здатність сироватки крові людини – за методом В.Л. Семенова та спіавт. [20].

Стан процесів ПОЛ, ПОБ і АОС було вивчено у 26 практично здорових дітей. За статевим і віковим складом вони не відрізнялись від обстежених хворих (середній вік – 4-10 років).

Забір крові здійснювали до початку лікування при ушпиталенні та після лікування.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою стандартних методів варіаційного аналізу і включали підрахунок середньоарифметичного значення кожного з показників (M), середньоквадратичне відхилення (s). Оцінка вірогідності результатів передбачала визначення середньої помилки середньої арифметичної (m), вірогідності відмінностей за t-критерієм Стьюдента. Математичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel-98».

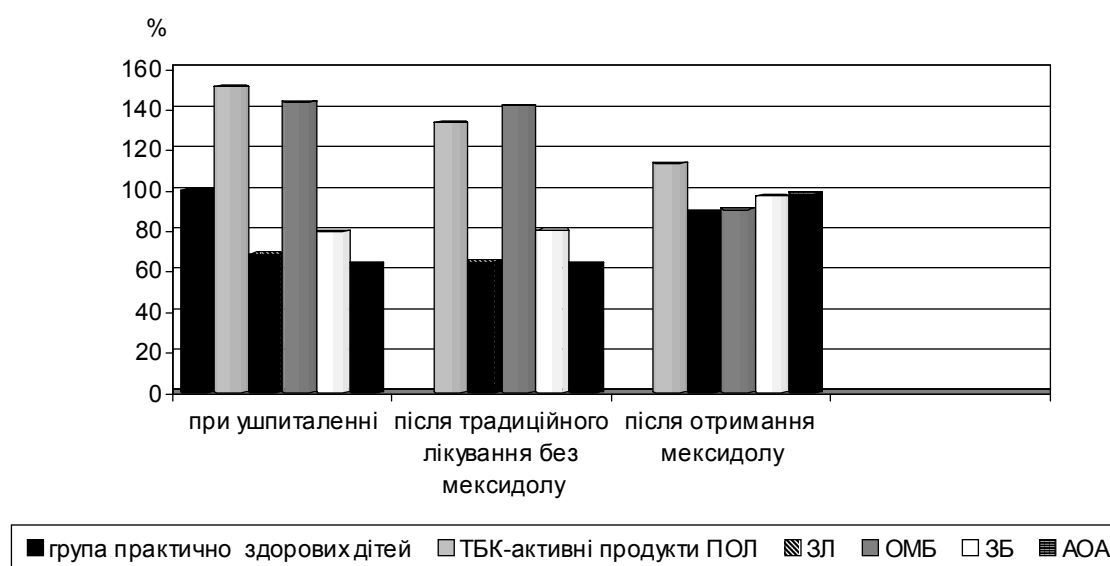
Результати досліджень та їх обговорення

Як показали дослідження, у дітей, хворих на гнійні менінгіти та вірусні енцефаліти (мал. 1), на момент госпіталізації, а також у гострому періоді захворювання були підвищені показники ПОЛ (ТБК-активних продуктів ПОЛ), ПОБ (ОМБ). У той же час виявлено значне зниження вмісту загальних ліпідів і білків, а також зниження антиоксидантної активності системи (АОА). У період реконвалесценції відмічалась тенденція до покращен-

ня показників, однак повної їх нормалізації не спостерігалось. Це свідчить про те, що, незважаючи на клінічне одужання, процеси пероксидації активуються, прогресують і зберігаються після зникнення клініки недуги.

Після застосування мексидолу у дітей з гнійними менінгітами та енцефалітами вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові вірогідно знижувався на 37,3 % порівняно з таким показником при госпіталізації ($P < 0,0001$) і на 24,1 % – порівняно з показником у гострому періоді гнійного менінгіту у хворих, які отримували тільки основну терапію, що не включала мексидол ($P < 0,05$), але вірогідно не відрізнявся від показника у практично здорових дітей. Рівень ЗЛ у хворих, які отримували коригуючу терапію мексидолом, суттєво підвищувався, відповідно на 40,8 і 43,9 % ($P < 0,05$) порівняно з такими показниками при госпіталізації і у хворих у гострому періоді захворювання, які отримували тільки основну терапію, а порівняно з показником ЗЛ у практично здорових дітей даний показник суттєво не відрізнявся, тобто наближався до нормальних величин. Ймовірно, дана динаміка показників ПОЛ була пов'язана з антиоксидантними властивостями мексидолу.

Рівень ОМБ у хворих, які отримували додатково до основної терапії мексидол, зменшувався і був відповідно на 35,5 і 33,4 % нижчим порівняно з показниками при ушпиталенні і в гострому періоді захворювання у пацієнтів, які не отримували мексидолу ($P < 0,01$).



Мал. 1. Динаміка показників ПОЛ, ПОБ і АОА у сироватці крові дітей, хворих на гнійні менінгіти та енцефаліти.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Разом з тим, величина ОМБ у хворих, які отримували препарат, вірогідно не відрізнялась від показника в групі порівняння ($P>0,05$). У хворих, котрі отримували лікування мексидолом, кількість ЗБ підвищилась і була вище на 18,9 % ($P<0,01$) порівняно з показником у хворих на момент госпіталізації і на 18,5 % ($P<0,05$) вище, ніж у хворих, які не отримували препарат у гострому періоді недуги.

Рівень ЗБ у хворих, які отримували коригуючу терапію мексидолом, вірогідно не відрізнявся від показника в групі практично здорових дітей ($P>0,05$). Зазначені зміни ПОБ у хворих на гнійні менінгіти та енцефаліти зумовлені, ймовірно, дією препарату як антиоксиданта, здатного пригнічувати вільнорадикальні процеси окислення не тільки ліпідів, але й білків, зв'язувати перекисні радикали, які призводять до модифікації білка, тобто до утворення дефектних білків зі змінами на всіх рівнях їх структури і складу білкових комплексів.

Після застосування у хворих на нейроінфекції мексидолу АОА підвищувалась і була відповідно на 36,8 % вища, ніж при ушпиталенні ($P<0,01$) і у хворих, лікування яких складала тільки основна терапія ($P<0,05$). Разом з тим, АОА у хворих на гнійні менінгіти та енцефаліти після застосування мексидолу вірогідно не відрізнялась від показника у групі практично здорових дітей ($P>0,05$). Підвищення і нормалізація АОА у хворих після застосування мексидолу в гострому періоді захворювання, ймовірно, зумовлені антиоксидантними властивостями препарату, який підвищує активність антиоксидантних ферментів.

Антиоксидантний ефект мексидолу корелює і з позитивним впливом на клінічний стан хворих. Так, у дітей, хворих на гнійні менінгіти та вірусні енцефаліти, застосування мексидолу в перші 4 дні недуги сприяє швидшому зникненню симптомів загальноінфекційного синдрому, ранній нормалізації апетиту і діурезу, а також регресу менінгального та енцефалічного синдрому і зменшує тривалість перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії.

Висновки

1. У дітей, хворих на гнійні менінгіти та енцефаліти, в гострому періоді захворювання активується ПОЛ і ПОБ, що характеризується підвищенням рівня ТБК-активних продуктів ПОЛ і ОМБ в сироватці крові і зниженням кількості загальних ліпідів і білків. У гострому періоді захворювання

спостерігалось зниження антиокисної активності, що свідчить про ранню дезінтеграцію процесів прооксидантної і антиоксидантної систем захисту на мембранно-клітинному рівні.

2. Зміни показників перекисного окислення ліпідів, білків і антиоксидантної системи перебувають у прямій залежності від тяжкості недуги та не залежать від виду збудника і локалізації ураження ЦНС (менінгіти, енцефаліти).

3. Істотний патофізіологічний дисбаланс окисної та антиокисної систем у дітей, хворих на менінгіти та енцефаліти, призводить до деструктивного впливу на нервову тканину, клітини глії, нейрони, порушення гомеостазу, що, у свою чергу, поглиблює запальні процеси в ЦНС і вимагає направленої коригуючої терапії.

4. Відсутність нормалізації показників ПОЛ, ПОБ і антиоксидантної системи на момент клінічного видужання розцінюється як патофізіологічне обґрунтування доцільності корекції дисбалансу окисної й антиокисної систем у дітей, хворих на менінгіти та енцефаліти.

5. Використання препарату антиоксидантної дії мексидолу покращує клінічну ефективність корекції дисбалансу окисної та антиокисної систем у дітей, хворих на менінгіти та енцефаліти.

6. Особливістю дії мексидолу є його вплив на процеси пероксидації ліпідів і білків, а також на АОА саме на ранніх етапах захворювання.

Література

1. Деконенко Е.П. Актуальные проблемы нейроинфекций // Неврол. журн. – 2000. – № 2. – С. 4-7.
2. Деконенко Е.П., Уманский К.Г. Острые вирусные энцефалиты // Клин. медицина. – 1994. – № 5. – С. 67-72.
3. Ершова І.Б., Кузнецов А.В., Гончарова Т.О. та ін. Антибіотикотерапія гнійного менінгіту у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 2. – С. 33.
4. Ярош О.О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 5-9.
5. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
6. Чернишова Л.І., Волоха А.П., Бондаренко А.В. Гнійні менінгіти у дітей. Діагностика // Сучасні інфекції. – 2003. – № 2. – С. 88-100.
7. Крамарев С.О., Загордонець Л.В., Мартинюк В.Ю. Гнійні менінгіти у дітей: етіологія, патогенез, наслідки // Журн. практ. лікаря. – 2004. – № 2. – С. 18-23.
8. Богадельников И.В., Кубышкин А.В. Поражение нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей. – Симферополь: Крым-Фарм.-Трейддинг, 2004. – 655 с.
9. Северин Е.С. Биохимия. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2003. – 784 с.
10. Bhattacharyya J., Chowdhury T.D., Datta A.G. Effect of endotoxin on protein degradation and lipid peroxidation of erythrocytes // J. Physiol. Pharmacol. – 1999. – V.50. – P. 321-326.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Бабінцева А.Г. Гіпоксична енцефалопатія передчасно народжених дітей: стан антиоксидантного захисту організму в ранньому неонатальному періоді // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 1. – С. 12-14.

12. Caksen H., Cemek M., Dede S. Brief clinical study: lipid peroxidation and antioxidant status in children with acute purulent meningitis and encephalitis // Int. J. Neurosci. – 2004. – V. 114, N 1. – P. 105-111.

13. Крюгер О.О. Показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи як маркери запального процесу при нейроінфекціях у дітей // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26-27 квітня 2001 року, м. Харків) – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 93-95.

14. Крюгер О.О. Перекисне окислення ліпідів і білків – маркери запального процесу при ураженні нервової системи інфекційного генезу у дітей // Врачебная практика. – 2005. – №1. – С. 52-55.

15. Регистр лекарственных средств России. – М., 2003. – С. 491.

16. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Справочник. – 14-е изд. – М., 2000. – Т.2. – С. 186.

17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66-68.

18. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О. Определение окислительной модификации белков // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, Вып. 1. – С. 24-25.

19. Определение белка с помощью кумаси бриллиантового голубого. Практическая химия белка / Под ред. А. Дарбре. – М.: Мир, 1989. – 108 с.

20. Семенов В.Л., Ярош А.М. Метод определения антиокислительной активности биологического материала // Укр. биохим. журн. – 1985. – Т.57, № 3. – С. 50-52.

USE OF PREPARATION WITH ANTI-OXIDANT ACTION MEXIDOLUM AS A CORRECTOR OF DISBALANCE OF OXIDIZING AND ANTI-OXIDIZING SYSTEMS AT CHILDREN WITH MENINGITIS AND ENCEPHALITIS

O.O. Kryuger, I.V. Bogadelnikov, T.A. Diabina, S.A. Pleshtis, L.Kh. Horishniak, O.V. Bobrysheva

SUMMARY. At purulent meningitis and encephalitis in children is observed the increase of activation of lipid and protein oxidation and reduction of antioxidant system activity. Including of mexidolum into the complex therapy of purulent meningitis and encephalitis in children prevents the increase of free-radical lipid and protein oxidation and increases the blood antioxidant activity, and also promotes the faster disappearance of symptoms of general infectious syndrome, early normalization of appetite and diuresis as well as regression of meningeal and focal syndrome and decreases the duration of patient's treatment on the early stages of disease.

Key words: lipid peroxidation, protein peroxidation, antioxidant activity, purulent meningitis, viral encephalitis, antioxidant mexidolum.

© Бобровицька А.І., Голубова Т.Ф., Юрінок Н.В., 2007
УДК 616-002.5-036.65-022:612.017]-053.2

А.І. Бобровицька, Т.Ф. Голубова, Н.В. Юрінок

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАГАЛЬНОГО РЕАКТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ДІТЕЙ З ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ – ГРУПИ РИЗИКУ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ І ІНФЕКЦІЮ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Український НДІ дитячої курортології і фізіотерапії, м. Донецьк

Вивчено особливості загального реактивного потенціалу у 112 дітей групи ризику стосовно туберкульозу, віком від 1 до 17 років. Встановлено, що клітин-

но-фагоцитарний потенціал організму дітей, контактних щодо туберкульозу, перевищував в 1,7, з віражем туберкулінової проби – в 1,9, тубінфікованих –