

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

13. Lax A.J., Thomas W. Now bacteria could cause cancer: one step at a time // Trends Microbiol. – 2002. – V. 10, N 6. – P. 293-299.

14. Oliver C.N., Starke-Reed P.E., Stadtman E.R. et al. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – V. 87. – P. 5144-5147.

15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.

16. Weinert T. DNA damage checkpoint update: getting molecular // Current opinion in genetics and development. – 1998. – V. 8. – P. 185-193.

17. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина. – 1990. – 224 с.

18. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. – К.: Морион, 1999. – 184 с.

THE CHANGE OF OXIDATIVE MODIFICATION OF BLOOD SERUM PROTEINS AND DNA OF LEUCOCYTES AT ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

I.Z. Karimov, P.S. Arshynov, N.H. Los-Yatsetko, O.A. Ody-nets, A.O. Dehtyaryova, L.H. Kuznyetsova, M.V. Bere-hova, A.A. Mustafayeva

SUMMARY. The content of carbonyl groups in blood serum and morphological condition DNA of leucocytes in 96 patients with acute intestinal infections in dynamics of disease was investigated. The rising of level of oxidative modification of blood proteins is shown, and also the fragmentation of leucocyte DNA is found out depending on aetiology, degree of severity and period of disease. The direct correlation interrelation between a level of oxidative modification of blood serum proteins and frequency of detection of leucocyte DNA fragmentation in the acute period of disease is revealed.

© Тарасюк О.О., Горбань Є.М., Борис В.М., Мажак К.Д., 2004
УДК 616-002.5-053.6-036.1-07-08

О.О. Тарасюк, Є.М. Горбань*, В.М. Борис, К.Д. Мажак ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СПІРУЛІНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ДІТЕЙ ПІДЛІТКІВ

Львівський НДІ епідеміології і гігієни МОЗ України, *Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Проведені дослідження і клінічні спостереження свідчать про багатоплановий позитивний вплив спіруліни на організм дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, які перебувають на реабілітаційному етапі лікування в санаторії. Це проявляється в більш повній і швидкій нормалізації обмінних процесів, підвищенні реактивності організму, ліквідації інтоксикаційних проявів і покращенні загального стану організму.

В останнє десятиліття в усіх країнах світу спостерігається зростання захворюваності на туберкульоз органів дихання, близько 20-25 % хворих впродовж року не виліковуються і поповнюють контингент з хронічними формами туберкульозу легень. Насторожує той факт, що захворюваність дітей в Україні на туберкульоз з 1990 р. зростає з 4,6 до 9,1 на 100 тис. дитячого населення, або в 1,98 рази. За

результатами трендового аналізу, протягом останнього десятиріччя приріст показника захворюваності на всі форми туберкульозу дітей був в 1,3 рази інтенсивнішим, ніж у дорослих. Пріоритетним напрямком захисту дітей від ускладнених і розповсюджених форм туберкульозу є раннє виявлення захворювання і проведення адекватної терапії. Проте повного розсмоктування туберкульозних змін в легеневій тканині у результаті ефективної хіміотерапії вдається досягти не завжди; в легенях більшості осіб протягом тривалого часу виявляються залишкові зміни, активність яких визначити доволі складно. В останні роки поряд з клінічними критеріями виліковування туберкульозу легень: знебацилуванням, наявністю відповідних рентгенологічних критеріїв, даними туберкулінових проб – велика роль у визначенні стану клінічного одужання відводиться біохімічним та імунологічним тестам.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як відомо, інфекційний процес будь-якої етіології віддзеркалює багатокомпонентні взаємовідносини, що розвиваються між збудником і макроорганізмом. Особливості перебігу інфекційного процесу і його наслідки обумовлені балансом між патогенними властивостями збудника й станом захисних сил макроорганізму [1-3]. При цьому фактори зовнішнього середовища спричиняють різноплановий вплив як на мікро-, так і на макроорганізм. Наслідок інфекційного процесу визначається не тільки видом збудника, вірулентністю конкретного штаму, але й початковим станом системи імунореактивності та адекватністю лікування.

Стратегія застосування лікарських засобів при інфекційних захворюваннях традиційно орієнтована на використання всього арсеналу сучасних хіміотерапевтичних препаратів як засобів етіотропної терапії [4]. Повсюдне використання цих лікарських засобів, широко і не завжди адекватно застосовуваних протягом декількох останніх десятиріч, призвело до істотної трансформації біологічних властивостей патогенних мікроорганізмів: виявляються нові нозологічні форми інфекційних захворювань, частіше спостерігаються форми клінічного перебігу, які раніше рідко траплялися, реєструються епідемічні спалахи особливо небезпечних інфекційних хвороб, збільшується частота виявлення медикаментознорезистентних штамів збудників [5]. Для туберкульозної патології характерна тенденція до особливо широкого і швидкого поширення, що викликає зростаючу тривогу суспільства і спеціалістів.

Спроби подолання названих проблем шляхом оптимізації тільки етіотропної терапії не призводять до однозначних результатів [6]. Тому виправданий пошук способів лікування хворих на туберкульоз із використанням комбінацій етіотропних і патогенетичних засобів. Одним з таких напрямків є розробка методів підвищення неспецифічної стійкості організму до потенційних етіопатогенів за допомогою фітотерапії, лікувальних вакцин, методів неспецифічної імунотерапії тощо [7]. В кожному конкретному клінічному випадку різноманітність можливих підходів і методів створює певні труднощі в їх практичній реалізації. Альтернативою може бути імунотерапія з використанням універсальних засобів медикаментозної корекції. Найбільш перспективним варіантом імунотерапії є засоби імунореабілітації, які дозволяють відновлювати здатність імунної системи здійснювати регуляторні та захисні функції [8-10]. Вдалим прикладом таких засобів є спіруліна.

На сьогодні встановлено природу багатьох активних речовин спіруліни, виявлено їх вплив на клітинний імунітет, функціональний стан факторів фагоцитозу, доведено їх протипухлинну дію. У складі спіруліни є ряд компонентів, спроможних реалізувати свою коригуючу і протективну здатність на молекулярно-клітинному рівні. Значний вміст речовин антиоксидантного ряду (β -каротин, глутатіон, глутамінова кислота, селен, супероксиддисмутаза) поряд з оптимальним співвідношенням насичених і ненасичених жирних кислот забезпечують високу антиоксидантну та мембранопротекторну активність спіруліни. Ці дослідження стали передумовою створення цілого ряду фармакологічних препаратів, до складу яких входять речовини, виділені зі спіруліни.

Виходячи з вищенаведеного, ми вважали за доцільне дослідити вплив спіруліни на ефективність санаторно-курортного етапу лікування дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, яким у першій інтенсивній фазі лікування (протягом 3-4 міс.) застосовували комплексну терапію і в яких показники окремих лабораторних параметрів крові були відмінні від очікуваних, що вказувало на певні порушення в системі окисного гомеостазу. Показники цієї системи значною мірою визначають адаптаційні можливості організму, стан фізіологічних систем неспецифічної резистентності, від яких залежить і розвиток інфекційного процесу, і результат лікування.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 25 дітей шкільного віку (від 10 до 14 років), які на санаторному етапі лікування тривалістю від 1 до 3 міс. ($1,9 \pm 0,2$ міс.) перебували в санаторії «Прикарпатський» (м. Яремча, Івано-Франківської обл.). З метою оцінки метаболічного статусу визначали рівень загального білка в крові, його фракцій – альбуміну (А) і глобулінів (Г), активності аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), середньомолекулярних пептидів (СМП), білків «гострої фази»: трансферину (Тф), церулоплазміну (Ср), гаптоглобіну (Нр), $\alpha 1$ -антитрипсину ($\alpha 1$ -АТ), активності протеїназ (ПА), лізоциму (Lc), ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД), каталази (К), глутатіону, а також імуноглобулінів класів А, М, G, Е, які проводились за загальноприйнятими методами. Ефективність лікування оцінювали також за вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), який визначали в сироватці крові методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6 000 Д. Молекулярний склад ЦІК аналізували за допомогою диференційної преципітації в 2,0 %, 3,5 %, 6,0 % розчинах ПЕГ з визначенням великих (>19S), середніх (11S-19S) і дрібномолекулярних (<11S) фракцій [11].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На основі результатів первинного тестування були сформовані дві рівноцінні групи – контрольна, в якій пацієнти отримували традиційний санаторний комплекс лікування (вітамінотерапія, загальнозміцнювальні засоби, кліматотерапія, масаж), і дослідна, для пацієнтів якої лікування було доповнене препаратом спіруліна виробництва Миколаївського МПКФ «Спіруліна ЛТД» по 1,5 г двічі на день перед їдою. В кінці курсу лікування тестування повторювали. Результати досліджень були оброблені методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Традиційна кліматотерапія (висота над рівнем моря близько 900 м) на перших етапах часто погіршує функціональний стан кардіо-респіраторної системи, особливо у школярів, які прибувають на реабілітацію з радіаційно-контрольованої зони, та ці дефекти успішно коригуються включенням у терапевтичний комплекс дозованої ходьби і лікувальної гімнастики. Тому окремі показники ферментативної ланки антиоксидантної системи неадекватно змінені на фоні дисімуноглобулінемії, яка проявляється підвищенням рівня імуноглобуліну М (IgM) при нормальних величинах IgA і IgG.

Проведені клінічні спостереження показали, що вже в перші два тижні прийому дітьми та підлітками спіруліни покращувався їх загальний стан, зникав інтоксикаційний синдром, покращувались апетит і сон. У подальшому на фоні прийому спіруліни спостерігалась значна регресія клінічних симптомів.

Аналізуючи показники функції зовнішнього дихання, необхідно зауважити, що у дітей, які отримували спіруліну, спостерігалась їх нормалізація. Так, показник об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV₁), який на початку дослідження становив у середньому (87,5±3,4) % від необхідного рівня, збільшився до кінця лікування до (103,1±2,6) %, показник форсованої життєвої ємності легень після видиху (FVC) – з (90,6±2,7) до (102,7±2,2) %, що свідчить про покращення вентиляційної функції легень.

Позитивна динаміка клінічних симптомів супроводжувалась достовірним покращенням показників клінічного аналізу крові, при цьому зауважено різницю між окремими показниками хворих дослідної і контрольної груп.

Моніторинг клініко-лабораторних показників у процесі лікування із застосуванням спіруліни не виявив побічних реакцій, що свідчить про добру переносність препарату.

Таблиця 1

Вплив спіруліни на деякі біохімічні показники сироватки крові дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, на етапі санаторно-курортного лікування (M±m)

| Показник | Контрольна група | | Дослідна група (лікування, доповнене препаратом спіруліна) | |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|--|------------------------|
| | до лікування (n=12) | після лікування (n=11) | до лікування (n=13) | після лікування (n=12) |
| Загальний білок, г/л | 63,10±2,20 | 71,10±1,70* | 69,10±2,40 | 70,50±1,20 |
| Альбуміни, г/л | 38,40±3,32 | 38,90±1,97 | 38,20±0,88 | 41,90±0,92* |
| Глобуліни, г/л | 30,70±0,41 | 29,90±0,34 | 30,90±0,27 | 28,60±0,22 |
| Альбуміни/глобуліни | 1,25 | 1,30 | 1,23 | 1,46 |
| АлАТ, ммоль/(л × год) | 0,48±0,07 | 0,45±0,21 | 0,51±0,11 | 0,42±0,06* |
| АсАТ, ммоль/(л × год) | 0,37±0,06 | 0,32±0,06 | 0,37±0,07 | 0,35±0,04 |
| СМП, ум.од. | 0,305±0,025 | 0,260±0,018 | 0,310±0,021 | 0,240±0,011* |
| Нр, г/л | 1,37±0,03 | 1,35±0,03 | 1,32±0,05 | 1,22±0,02* |
| Ср, ммоль/мл | 1,90±0,20 | 1,85±0,09 | 1,90±0,21 | 1,80±0,14 |
| ПА, мкмоль/(л × с) | 1,80±0,27 | 1,60±0,17 | 1,72±0,23 | 1,40±0,16 |
| Лс, мг/л | 4,70±0,21 | 5,00±0,11 | 4,80±0,19 | 5,80±0,14 |
| Каталаза, мкмоль/(мл × год) | 20,10±0,51 | 21,30±0,44 | 20,20±0,42 | 25,60±0,51* |
| СОД, ум.од./мл | 0,35±0,03 | 0,42±0,05 | 0,36±0,04 | 0,30±0,02 |
| Глутатіон, ммоль/л | 5,30±0,20 | 5,40±0,21 | 5,20±0,23 | 6,40±0,23* |

Примітка (тут і далі). * – різниця між показниками до і після лікування достовірна.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведені біохімічні дослідження (табл. 1) показали, що у дітей після завершення стаціонарного курсу хіміотерапії, на початковому етапі санаторно-курортного лікування, у крові спостерігалось деяке пригнічення активності основних ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів – каталази і СОД, порівняно з нормою (каталаза у контрольній і дослідній групах відповідно – $(20,10 \pm 0,51)$ і $(20,20 \pm 0,42)$ проти $(24,70 \pm 0,24)$ мкмоль/(мл × год) у нормі; СОД – $(0,35 \pm 0,03)$ і $(0,36 \pm 0,04)$ проти $(0,42 \pm 0,05)$ ум.од./мл відповідно). Знижується також рівень глутатіону, який бере участь в імунній відповіді організму і зниження рівня якого не може не позначатись на імунному специфічному захисті організму (у контрольній групі – $(5,30 \pm 0,20)$, у дослідній – $(5,20 \pm 0,23)$ проти $(6,50 \pm 0,12)$ ммоль/л у нормі). Що стосується рівня церулоплазміну сироватки, який, будучи показником «гострофазової» реакції організму, виступає маркером антиоксидантної активності, то спостерігалась тенденція до його підвищення у 87 % дітей обох груп – $(1,90 \pm 0,20)$ проти $(1,68 \pm 0,12)$ ммоль/л у нормі. Активність протеїназ була достовірно вищою від рівня, зафіксованого в крові практично здорових осіб (донорів) – $(1,80 \pm 0,27)$ мкмоль/(л × с) у дітей контрольної групи і $(1,72 \pm 0,23)$ – у дітей дослідної групи проти $(1,18 \pm 0,14)$ у нормі ($P_1 < 0,05$, $P_2 < 0,05$), а показники основного інгібітора протеїназ $\alpha 1$ -АТ коливались коло верхньої границі довірчого інтервалу норми: $(33,40 \pm 1,36)$ мкмоль/л – у контрольній, $(33,40 \pm 1,19)$ – в основній проти $(30,40 \pm 2,40)$ мкмоль/л у нормі.

Рівень гаптоглобіну був підвищеним у 90 % осіб, а лізоциму, навпаки, зниженим ($P_1 < 0,05$, $P_2 < 0,05$). Крім цього, в сироватці крові дітей обох досліджуваних груп до проведення санаторно-курортного лікування виявлено підвищений рівень СМП порівняно з нормою – $(0,210 \pm 0,012)$ ум.од. Все це свідчить про певну активність специфічного процесу в легенях і необхідність проведення терапевтичних заходів.

Застосування спіруліни в комплексі з традиційними заходами реабілітаційного періоду сприяло нормалізації показників глобулінемії, порушень в системі «гострофазних» процесів. Достовірно знизився пул середньомолекулярних пептидів. Все це відображає позитивний ефект дезінтоксикаційної і терапевтичної дії спіруліни.

Привертає увагу вплив спіруліни на показники антиоксидантного захисту. Так, у крові дітей дослідної групи відзначено достовірне зростання активності каталази, глутатіону (табл. 1) – у 45 % дітей до рівня норми. Водночас спостерігалась тенденція до зниження активності СОД – до $(0,30 \pm 0,02)$ ум.од./мл. Це свідчить про наявність у спіруліни антиоксидантної активності, а саме як у прямого антиоксиданту, зв'язаного з впливом на супероксид аніон радикалу. Це підтверджують дослідження, проведені у дітей контрольної групи: активність глутатіону і каталази у них практично не змінювалась, у той час як активність СОД – на противагу показникам, зафіксованим у дослідній групі дітей і підлітків, – зростала та досягала рівня $(0,42 \pm 0,05)$ ум.од./мл ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив спіруліни на показники гуморального імунітету у дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, на етапі санаторно-курортного лікування ($M \pm m$)

| Показник | Розмірність | Контрольна група | | Дослідна група (лікування, доповнене препаратом спіруліна) | |
|------------|-------------|---------------------|------------------------|--|------------------------|
| | | до лікування (n=12) | після лікування (n=11) | до лікування (n=13) | після лікування (n=12) |
| IgE | МО | 170,0±10,5 | 165,0±16,5 | 170,5±12,5 | 167,0±15,5 |
| IgA | г/л | 1,60±0,16 | 1,81±0,14 | 1,58±0,15 | 2,12±0,18* |
| IgM | г/л | 2,14±0,23 | 2,01±0,17 | 2,13±0,21 | 1,73±0,09 |
| IgG | г/л | 6,42±0,64 | 8,70±0,72* | 6,37±0,55 | 14,73±0,93* |
| ЦІК заг. | г/л | 2,80±0,14 | 2,60±0,08 | 2,80±0,09 | 2,10±0,04* |
| IK<11S | г/л | 0,73±0,03 | 0,60±0,02* | 0,73±0,02 | 0,38±0,01* |
| | % | 26,20±1,08 | 23,00±0,77 | 26,00±0,71 | 18,20±0,48* |
| IK 11S-19S | г/л | 0,96±0,04 | 0,88±0,02 | 0,95±0,03 | 0,68±0,01* |
| | % | 34,30±1,43 | 34,00±0,77 | 34,00±1,07 | 32,30±0,48 |
| IK>19S | г/л | 1,10±0,06 | 1,12±0,05 | 1,12±0,05 | 1,04±0,03 |
| | % | 39,50±2,07 | 43,00±1,92 | 40,00±1,79 | 49,50±1,43* |

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На окрему увагу заслугоує інтерпретація результатів дослідження показників ЦІК (табл. 2). Так, показники ЦІК до початку лікування в обох групах були практично однакові й характеризувались підвищенням їх рівня переважно за рахунок найбільш патогенних середньо- (11S-19S) і дрібномолекулярної (<11S) фракцій. Під впливом лікування спіруліною істотно покращувались показники гуморального імунітету, що характеризувалось достовірним підвищенням IgG, зниженням рівня ЦІК, зменшенням рівня в крові небезпечних середньо- і дрібномолекулярних імунних комплексів. Особливо це помітно у дітей з наявністю супутньої патології у вигляді хронічного тонзиліту, у яких концентрація загальних ЦІК до початку санаторно-курортного етапу лікування була значно вищою від показників норми. Рівень ЦІК у більшості дітей контрольної групи (75 %) зберігався підвищеним переважно за рахунок найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (11S-19S).

Висновок

Проведені дослідження і клінічні спостереження свідчать про багатоплановий позитивний вплив спіруліни на організм дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, які перебувають на реабілітаційному етапі лікування в санаторії. Це проявляється в більш повній і швидшій нормалізації обмінних процесів, у підвищенні реактивності організму, ліквідації інтоксикаційних проявів і покращенні загального стану організму.

Література

1. Иммунология инфекционного процесса / Под ред. Покровского В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В.И. – М., 1994. – 308 с.
2. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
3. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology. The Immune system in Health Disease. – 3-d ed. – Current biology Limited: Carland Publishing Inc., 1997. – P. 18-23.
4. Медицинская микробиология / Гл. ред. Покровский В.И., Поздеев О.К. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 1200 с.
5. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Лобзина Ю.В. – СПб: Фолиант, 2000. – 936 с.
6. Ребенок Ж.А. Современные тенденции антибиотикотерапии // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 3. – С. 125-126.
7. Тарасюк О.О., Шишка Г.В., Безкопильний І.Н. та ін. Використання харчової добавки – спіруліни в районах з антропогенним навантаженням сумішами важких металів із сполуками сірки // Гигиена населенных мест. – К., 2003. – Вып. 42. – С. 441-442.
8. Сепиашвили Ф.И. Иммунореабилитация: определение и современная концепция // Int. J. Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – P. 5-6.
9. Сепиашвили Ф.И. Стратегия и комплексная тактика иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // Ibid. – 1999. – № 11. – P. 5-12.
10. Черешнев В.А., Кеворнов Н.Н. Иммунопрофилактика, иммунотерапия, иммунореабилитация в комплексной иммунотерапии // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 8-9.
11. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лабор. дело. – 1986. – № 3. – С. 159-161.

PERSPECTIVES OF SPIRULINA USE IN PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND JUVENILES

O.O. Tarasyuk, Ye.M. Horban, V.M. Borys, K.D. Mazhak
SUMMARY. The investigations and clinical observations testify to multiform positive spirulina influence on the organism of children and juveniles sick with pulmonary tuberculosis treated in sanatorium on rehabilitation stage. It is manifested in more complete and fast normalization of metabolism, increase of organism reactivity, liquidation of intoxication manifestations and improvement of common state of an organism.