

ISSN 1560-9561

Научно-практический журнал

РОССИЙСКИЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

— 4' 2000 —

THE RUSSIAN JOURNAL OF PEDIATRICS



Издательство "Медицина"

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000
УДК 615.355:577.152.321]:616-053.2-084

А. А. Баранов, Э. Г. Щербакова, В. Г. Дорофейчук, Г. А. Яровая, А. И. Саулин

ЛИЗОЦИМСОДЕРЖАЩИЕ БИОСИСТЕМЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ БОЛЕЗНЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Научный центр здоровья детей РАМН, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва, НИИ детской гастроэнтерологии Минздрава РФ, Нижний Новгород

В настоящее время при постоянно возрастающей агрессивности внешней среды отмечается значительный рост социально значимых болезней детского возраста, среди которых большой удельный вес занимают заболевания, связанные с антигенной перегрузкой организма: вторичные иммунодефицитные состояния, болезни органов дыхания и пищеварения, включая аллергию и дисбактериозы различного генеза [2, 3]. Они представляют особую угрозу для детей, отличающихся незрелым адаптационным потенциалом, что позволяет считать состояние здоровья детского населения своеобразным индикатором экологической ситуации.

Важнейшее место в сложной цепи взаимосвязанных процессов и многочисленных специализированных систем обеспечения постоянства внутренней среды организма занимает иммунная система, в тесной функциональной связи с которой находится один из древнейших факторов неспецифической защиты организма — лизоцим. Он участвует в регуляции иммунных и метаболических

процессов и тем самым обеспечивает общебиологическую функцию естественной толерантности организма. Об этом свидетельствуют физиологическая связь лизоцима с клетками лимфоидной и мононуклеарно-фагоцитарной систем, высокое содержание лизоцима в органах и тканях с наибольшей метаболической активностью, в зонах, где эволюционно запрограммирована необходимость толерантности к генетически чужеродным агентам. Под "защитой" лизоцима находятся основные системы жизнеобеспечения и репродукции [3, 10].

Действие лизоцима направлено на снижение антигенной нагрузки на организм. Однако в отличие от Т-супрессоров лизоцим не отменяет иммунный ответ. Он препятствует проникновению чужеродных агентов во внутреннюю среду организма путем стимуляции фагоцитоза, способствуя распознаванию антигенов, усиливая кооперативные функции Т-популяций лимфоцитов, бактериолитические и антиадгезивные свойства IgA. Иммуномодулирующие эффекты лизоцима обусловлены

как прямым, так и опосредованным взаимодействием с лимфоцитами и макрофагами, индуцирующим выработку ими медиаторов с высокой биологической и иммунологической активностью (интерферон, интерлейкины, фактор некроза опухоли), а также приводящим к модуляции их поверхностной мембраны [3, 16].

Лизоцим участвует также в "очищении" организма от повреждающих компонентов иммунного ответа и токсических метаболитов — продуктов дезинтеграции иммунных комплексов, инактивации изоантигенов мукополисахаридной природы. Способность лизоцима препятствовать свободнорадикальному окислению, участие в антигистаминных, антиацидных, антитоксических процессах, обширный ареал распространяется в живых организмах свидетельствуют, что он играет активную роль в нормальном метаболизме и является общим звеном сложных систем, обеспечивающих мембраностабилизирующий эффект [3, 10].

Стабилизация клеточных мембран нейтрофилов, препятствующая избыточной дегрануляции клеток и выбросу в плазму крови лейкоцитарной эластазы, может лежать в основе выявленной нами в последние годы способности лизоцима к снижению высокой активности этой важнейшей плазменной протеиназы, оказывающей мощное деструктивное действие. Под влиянием лизоцима наблюдается также коррекция активности основного ингибитора эластазы — α_1 -протеиназного ингибитора, который относится к белкам острой фазы воспаления и участвует в регуляции многих биохимических процессов. При этом лизоцим препятствует чрезмерной активации калликреин-кининовой системы — одной из ключевых протеолитических систем организма [18, 19, 23, 24]. Эти механизмы, очевидно, во многом определяют противовоспалительное действие лизоцима.

Эффект экзогенного лизоцима зависит не только от его дозы, но и от функционального состояния организма, его клеточных и гуморальных систем обеспечения гомеостаза. Стимуляция лизоцимом неспецифической резистентности организма и иммунитета в наибольшей степени проявляется при их угнетении: у часто болеющих, ослабленных детей, больных групп риска. Известно антианемическое действие лизоцима. Показано, что он растворяет эритроидный росток стволовой клетки костного мозга при массивной кровопотере, но в физиологических условиях мало стимулирует эритропоэз (патент РФ № 2061496, 1996 г.). Применение лизоцима обеспечивает снижение чрезмерно высокого уровня кислородного метаболизма нейтрофилов, предотвращает как гиперактивацию, так и подавление активности ферментных систем клеток моноцитарной фагоцитирующей системы, улучшает репарацию [16]. На экспериментальной модели лекарственной патологии, индуцированной высокими дозами тетрациклина или ампициллина, показано, что лизоцим и его сочетания с бифидумбактерином и нуклеином натрия уменьшают или полностью нивелируют повреждающее действие антибиотика на морфофункциональное состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта и тимуса, препятствуют нарушениям ульт-

раструктуры и режима функционирования клеток Панета, развитию токсического лекарственного гепатита и снижению уровня эндогенного лизоцима, обеспечивают коррекцию протеиназной и антипротеиназной активности плазмы крови [19, 20, 23 и др.].

Таким образом, модулирующее действие лизоцима направлено на коррекцию нарушенных механизмов обеспечения гомеостаза, тогда как в здоровом организме применение лизоцима способствует переводу метаболических процессов, функционального состояния и резистентности организма на более высокий уровень, но обычно в физиологических пределах [16, 17].

К основным эффектам лизоцима относится антибактериальное (бактериолитическое, бактериостатическое и агглютинирующее) действие, которое принято связывать с его ферментной активностью в отношении мукополисахарида клеточной стенки бактерий. В последние годы за рубежом появились публикации, свидетельствующие о значимости и других механизмов взаимодействия лизоцима и его производных с мембраной бактериальных клеток, обуславливающих антимикробный эффект, а также о применении методов генетического дизайна для создания биологических систем, в которых лизоцим усиливает процесс самодеструкции микроорганизмов.

Известно, что лизоцим активно участвует в формировании микробиоценоза различных биотопов организма хозяина, являясь одним из важнейших факторов местной защиты слизистых оболочек.

В желудочно-кишечном тракте эндогенный лизоцим наряду с другими ферментами входит в состав пищеварительных соков, его основным продуцентами являются клетки Панета тонкого и толстого кишечника, моноциты и макрофаги. Для новорожденных и детей раннего возраста важное значение имеет алиментарный лизоцим, поступающий с материнским молоком [3, 12]. В отношении условно-патогенных микроорганизмов лизоцим, постоянно присутствующий в содержимом кишечника, проявляет антибактериальную активность, усиливающуюся во взаимодействии с другими факторами неспецифической защиты желудочно-кишечного тракта (иммуноглобулинами, лактоферрином, пищеварительными ферментами). Считают, что стимуляция лизоцимом местного иммунитета желудочно-кишечного тракта в определенной степени связана с тем, что при разрушении лизоцимом чувствительных к нему субпопуляций грамположительных анаэробных и микроаэрофильных бактерий в просвет кишечника высвобождаются адьювантно-активные соединения, содержащие в качестве действующего начала мурамилдипептид — естественный неспецифический стимулятор иммуногенеза.

Особый интерес представляют взаимоотношения лизоцима с бифидобактериями и лактобациллами. Некоторые штаммы этих микроорганизмов, а также энтерококков и других представителей эндогенной микрофлоры могут вырабатывать собственный лизоцимподобный фермент. Известно бифидогенное действие лизоцима. Так, препарат лизоцима *in vitro* в широком диапазоне концентраций

улучшает адгезивные свойства ряда штаммов бифидобактерий [22], стимулирует рост производственного штамма бифидобактерий *B. bifidum* штамм 1, а также штаммов *Lactobacillus acidophilus*, используемых в производстве биодобавок и препаратов "Наринэ" и "Биобактон" [17, 19, 20].

При нарушении динамического равновесия организма с окружающей средой общей закономерностью является резкое снижение уровня эндогенного лизоцима. В условиях дефицита лизоцима любая антигенная нагрузка приводит к избыточному накоплению повреждающих факторов иммунного ответа и токсических метаболитов, что в сочетании с генетически детерминированной или приобретенной несостоятельностью органа или системы определяет локализацию патологического процесса [8].

Несмотря на многофакторность процессов, участвующих в развитии и течении социально значимых болезней детского возраста, снижение уровня эндогенного лизоцима является общим пусковым звеном ухудшения интегрированной деятельности организма человека во внешней среде.

Дефицит лизоцима в пищеварительном тракте приводит к снижению антиадгезивных и бифидогенных свойств пищеварительных секретов, нарушениям процесса пищеварения с появлением и усилением активности агрессивных веществ, снижению колонизационной резистентности слизистой оболочки. Это создает условия для активации аппарата вирулентности условно-патогенных микроорганизмов, их "прорыва" через физиологические барьеры организма с развитием эндогенной инфекции у больных с вторичными иммунодефицитами и сниженной противoinфекционной резистентностью. Низкий уровень лизоцима в пищеварительном тракте создает также условия для хронизации заболеваний пищеварительной системы и аллергизации у детей [9, 10]. В формировании бактерионосительства дефициту лизоцима придается особое значение, поскольку выделенные от носителей штаммы условно-патогенных и энтеропатогенных бактерий (шигелл, сальмонелл, энтеропатогенных кишечных палочек, стафилококков и др.) часто продуцируют антилизоцимный фактор, ингибирующий лизоцим клеток хозяина [6].

Эндогенный лизоцим чутко реагирует на запрельные вредные воздействия при загрязнении атмосферы, стрессовых ситуациях, инфицировании, воздействии ксенобиотиков, в том числе пищевых и медикаментозных.

Определение уровня лизоцима в сыворотке крови и других биологических субстратах относится к высокочувствительным неспецифическим тестам, отражающим активность воспалительного процесса и состояние иммунобиологической реактивности организма, что позволяет использовать его в качестве ценного дополнительного критерия при диагностике и прогнозировании течения различных заболеваний [3, 10, 21].

Первым барьером на пути гигантского потока чужеродных агентов, тесно связанным с гомеостазом организма, является секрет полости рта. Определение активности лизоцима в слюне достаточно широко применяется в медицинских учреждениях

нашей страны, но информативность этого показателя существенно возрастает при одновременном тестировании ряда других иммунологически значимых защитных факторов, в первую очередь иммуноглобулинов.

Для широкой медицинской практики разработан высокоинформативный метод определения лизоцимной активности (а.с. 528928, 1976 г.). В комплексе с данными местной иммунограммы по коэффициенту сбалансированности ($K_{сб}$) лизоцима и иммуноглобулинов в секрете полости рта этот метод позволяет быстро количественно оценить защитный потенциал организма и является информативным тестом первичного скрининга при формировании групп риска развития гастроэнтерологической патологии, респираторных, инфекционно-воспалительных заболеваний. Так, выявлена прямая корреляционная связь между $K_{сб}$ в слюне и заболеваемостью острыми респираторными инфекциями. При сохранной сбалансированности факторов местного иммунитета слюны ($K_{сб}$ равен 1 и менее) большинство детей ($74 \pm 8\%$) болеют не чаще 2—3 раз в год, а при выраженном дисбалансе ($K_{сб}$ равен 5 и более) 100% детей болеют 4—5 раз в год и чаще ($p < 0,01$). Определение $K_{сб}$ в других пищеварительных секретах может быть использовано в гастроэнтерологии для установления преимущественной локализации и фазы воспалительного процесса, а также в качестве объективного критерия оценки эффективности терапии [10]. Для диагностики обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки предложен способ, основанный на определении соотношения гистамина и лизоцима в желудочном соке (а.с. 1128909, 1984 г.).

Нарушение сбалансированности факторов местного иммунитета указывает на неблагоприятные сдвиги в организме ребенка и служит объективным критерием для выделения таких детей в группу риска развития заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта.

Ухудшение экологической ситуации, повсеместное нарушение структуры питания, воздействие других неуправляемых факторов антигенной перегрузки делают как никогда актуальной проблему изыскания методов усиления защитных механизмов детского организма, позволяющих повысить неспецифическую резистентность организма, уменьшить риск возникновения гастроэнтерологических и других социально значимых болезней детского возраста.

Для оздоровления детей в этих условиях перспективным направлением является создание алиментарных физиологических биосистем на основе естественных защитных факторов (лизоцим, нуклеиновые кислоты, представители нормобиоценоза и их метаболиты и др.), подобных тем, которые в здоровом организме обеспечивают колонизационную резистентность слизистой оболочки пищеварительного тракта, формирование иммунного статуса, морфогенез и полноценное функционирование многих других систем жизнедеятельности ребенка [2, 8, 17, 20].

Лизоцим с полным основанием можно отнести к ингредиентам "функционального питания" — продуктам природного происхождения, которые при ежедневном применении оказывают регулирующее влияние на организм. С 1996 г. лизоцим и лизоцимсодержащие биологически активные добавки включены в перечень пищевых добавок, разрешенных в России для применения в питании (СанПиН 2.3.2.506.96). Лизоцим, используемый в медицинской и пищевой промышленности, является высокоочищенным индивидуальным ферментом, выделенным из белка куриного яйца [4, 21].

Близость физико-химических свойств и антигенной структуры эндогенного и экзогенного лизоцима определяет единые механизмы регуляции их уровня в организме. Это минимизирует побочное действие лизоцима в составе препаратов, пищевых добавок и продуктов питания и позволяет отнести его к группе "идеальных" иммуномодуляторов, особенно с учетом современных возможностей дополнительного снижения антигенности путем модификации его молекулы [20].

В последние годы лизоцимсодержащие алиментарные защитные биосистемы активно внедряются в медицинскую практику нашей страны, главным образом в составе продуктов детского и лечебно-диетического питания.

С учетом патогенеза и метаболических особенностей при различных заболеваниях органов пищеварения сконструированы специализированные лизоцимсодержащие биосистемы в виде продуктов лечебного питания и пищевых добавок с энтеросорбентами, гипоаллергенными, антацидными, антиоксидантными свойствами. Они приготовлены на основе коровьего или лосяного молока, отвара говяжьей печени, с внесением высокобелкового энпиты, семян тыквы, льна и другого растительного сырья [1, 8, 12] (а.с. 1091380, 1982 г., 1389042, 1985 г., 1671234, 1991 г.; патенты РФ № 1797476, 1992 г., № 2070050, 1996 г., № 2124847, 1999 г.). Разработаны также сухие адаптированные ацидофильные лизоцимсодержащие смеси "Малютка" и "Росток-1" [12, 21], сладкие и пастообразные плавленые сыры лечебно-профилактического назначения, содержащие бифидобактерии, лизоцим и их сочетания (патент РФ № 2132138, 1999 г.).

Сочетания лизоцима с бифидобактериями, лактобактериями, иммунными лактоглобулинами входят в состав сухих молочных биологически активных добавок к детскому и лечебному питанию (БАД-2, БАД-ИГЛ). Их применение в составе детского питания позволило значительно повысить эффективность лечения и профилактики дисбактериоза и дисфункцией кишечника, снизить частоту инфекционно-воспалительных и деструктивных осложнений у недоношенных новорожденных детей со смешанной патологией, в том числе в отделениях интенсивной терапии, повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий у детей в регионах, пострадавших от последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в организованных детских коллективах [11—13].

К группе высокоэффективных детоксикационных продуктов относится новая пищевая добавка

на основе хитина, содержащего лизоцим, микродозы селена с добавлением цинка сульфата, янтарной кислоты в количествах, не превышающих их суточных потребностей и достаточных для избирательной сорбции условно-патогенной микрофлоры. Взаимодействие компонентов этой пищевой добавки приводит к взаимному усилению защитных эффектов и более результативному комплексному влиянию на иммунные и метаболические процессы. Для лечения дисбактериоза и вторичных иммунодефицитных состояний сконструирована новая высокоэффективная биосистема, содержащая лизоцим, бифидобактерии и нуклеинат натрия (патент РФ № 2123345, 1998 г.).

Первым отечественным комплексным лизоцим- и бифидосодержащим лекарственным препаратом является "Бифилиз" (ВИГЭЛ) (патент РФ № 2071339, 1997 г.), производителем которого является ООО "Фирма Фермент".

Бифилиз следует рассматривать как полифункциональный комбинированный биопродукт нового поколения с пробиотическими и иммуномодулирующими свойствами, обеспечивающий комплексное корригирующее воздействие на микроэкологию кишечника и иммунобиологическую реактивность организма благодаря сбалансированной физиологичной биосистеме, содержащей бифидобактерии и лизоцим. Важно, что бифилиз можно применять на фоне антибиотиков и цитостатиков для снижения их побочного (дисбиотического и токсического) действия и повышения эффективности антибактериальной терапии. Он хорошо сочетается с лактосодержащими препаратами и продуктами, содержащими лактобактерии ("Лактобактерин", "Наринэ", "Биобактон"), иммунными лактоглобулинами и другими пробиотиками [5, 18, 20].

Положительный эффект лизоцимсодержащих биосистем в лечебном питании у детей выявлен на всех уровнях регуляции гомеостаза: субклеточном, внутриклеточном, тканевом, системном, организменном. При их применении клиническому выздоровлению способствуют восстановление эубиоза, иммунорегулирующее действие в основном на Т-систему иммунитета, существенное возрастание концентрации селенсодержащего фермента — глутатионпероксидазы, коррекция эластазной, антипротеиназной, лизоцимной активности плазмы крови, кислородного метаболизма фагоцитирующих клеток, улучшение морфофункционального состояния пищеварительного тракта, печени, почек, кроветворной и других систем организма.

В результате применения лизоцимсодержащих биосистем на фоне повышения защитных механизмов происходит ослабление эндогенной интоксикации: снижение концентрации в плазме крови циркулирующих иммунных комплексов, IgG, IgE, гистамина, свободных радикалов, среднемолекулярных пептидов, уменьшение аллергических реакций [3, 12, 13, 15, 20]. Наблюдается улучшение морфофункционального состояния печени, что, очевидно, связано со способностью лизоцима повышать антитоксическую резистентность гепатоцитов и клеток Купфера, а также организма в целом [12, 14, 19]. Так, под влиянием бифилиза у детей 1-го года жизни с урологической инфекцией на

фоне дисбактериоза наблюдались более быстрое, чем при традиционной терапии, купирование интоксикационного, мезанхимно-воспалительного и гепатолиенального синдромов, значительное повышение эффективности лечения основного заболевания, нормализация микробиоценоза и функции кишечника [5, 20]. Использование лизоцим-содержащего кисломолочного лактобактерина в комплексном лечении детей с хроническим гепатитом сопровождалось у части больных элиминацией HBs-антигена. Применение плавленых сыров, обогащенных сочетанием лизоцима и бифидобактерий, существенно повышало эффективность лечения детей с хроническим активным хеликобактер-ассоциированным гастродуоденитом и выраженным дисбиозом кишечника: выраженная положительная клинико-бактериологическая динамика сопровождалась уменьшением воспалительного компонента (по характеру кристаллограммы слюны и улучшению соотношения активности эластазы и α_1 -протеиназного ингибитора), возрастанием содержания сывороточного лизоцима, нормализацией исходно сниженного уровня сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов [15]. У детей, входящих в группы риска возникновения респираторных и гастроэнтерологических заболеваний, при наличии субкомпенсированного дисбактериоза применение сыров и других лизоцим-содержащих продуктов лечебного питания обеспечивало улучшение кишечного микробиоценоза, достоверное повышение в секрете полости рта исходно сниженного уровня лизоцима и возрастание частоты преобладания IgA, восстановление сбалансированности факторов местного иммунитета, снижение уровня Р-белков в сыворотке крови и моче [12, 13].

Способность лизоцима улучшать репаративные процессы в полной мере реализуется в составе алиментарных лизоцим-содержащих биосистем. Так, после лечения антицидным бифилактом больных с предязвенным состоянием в гастродуоденальной зоне отмечено усиление клеточной репродукции, возрастание объемной доли покровного эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, увеличение количества иммунокомпетентных клеток и восстановление баланса иммуноглобулинов с преобладанием IgA. Применение бифилиза у больных с острыми кишечными инфекциями обеспечивало более быстрое улучшение морфофункционального состояния слизистой оболочки толстой кишки по данным эндоскопии и морфометрического исследования биоптатов: уменьшение дистрофических изменений в поверхностном эпителии и плотности воспалительного клеточного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки, повышение митотической активности поверхностных и криптальных эпителиоцитов, свидетельствующее о более эффективном восстановлении эпителиальной выстилки и стихании воспалительного процесса [7, 19, 20].

Применение лизоцим-содержащих биосистем при гастроэнтерологических заболеваниях повышает эффективность комплексной терапии, предупреждает рецидивирование патологического процесса и трансформацию эрозивного процесса в язвенную болезнь.

Благодаря присутствию в этих биосистемах лизоцима, повышающего антитоксическую клеточную резистентность, их применение обеспечивает снижение не только дисбиотического, но и общетоксического побочного действия ряда лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков и цитостатиков.

Осуществляя детоксикацию и способствуя элиминации избытка антигенного материала, в том числе условно-патогенных и энтеропатогенных микроорганизмов, их метаболитов, повреждающих компонентов иммунного ответа и других, лизоцим-содержащие биосистемы по существу выполняют роль биоэнтеросорбентов, однако их функции несоизмеримо шире, чем универсальных неселективных энтеросорбентов.

Лизоцим-содержащие биосистемы оказывают выраженное превентивное действие, повышая резистентность организма к потенциально опасным воздействиям, несущим чужеродную генетическую информацию или угрозу срыва динамического равновесия между организмом и окружающей средой.

Предупреждение социально значимых болезней детского возраста должно начинаться с антенатальной охраны плода. Особого внимания требует проблема профилактики невынашивания беременности, так как недоношенность играет ведущую роль в формировании заболеваемости и смертности в детском возрасте [10].

С целью ослабления иммуноконфликтной ситуации в системе мать—плод мы предложили способ предупреждения невынашивания беременности, предусматривающий определение уровня эндогенного лизоцима и назначение экзогенного лизоцима (лизоцим-содержащих биосистем), поскольку у подавляющего большинства беременных женщин при угрозе невынашивания и преждевременных родах выявлено снижение уровня эндогенного лизоцима. Предложенный способ прогнозирования и предупреждения невынашиваемости беременности существенно повышает эффективность традиционных методов (а.с. 973127, 1981 г.).

Показаниями к введению лизоцима и лизоцим-содержащих защитных систем в комплекс профилактических мероприятий у детей, начиная с периода новорожденности, являются факторы антигенной перегрузки организма, способствующие формированию дефицита эндогенного лизоцима. К ним относятся позднее прикладывание к груди матери, ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание, дисбактериоз, химиотерапия, применение антибиотиков и иммунодепрессантов, трансфузии и пересадка чужеродной ткани, стресс, техногенные и экологические вредности и др. Особое место в ряду этих факторов занимает радиация, причем по влиянию на содержание эндогенного лизоцима не выявлено пороговых доз — снижение его уровня вызывают даже самые малые дозы облучения.

Одним из значимых факторов антигенной перегрузки организма ребенка является вакцинация, которая может индуцировать резкое снижение уровня лизоцима, особенно на пике накопления антител. Для предупреждения поствакцинальных осложнений у детей с отклонениями в состоянии

здоровья вакцинации должно предшествовать назначению лизоцимсодержащих биосистем [3, 9, 20]

Использование лизоцимсодержащих биосистем в комплексе оздоровительных мероприятий у детей групп риска позволяет более чем на 60% сократить контингент часто болеющих детей, предупредить формирование гастроэнтерологических и аллергических заболеваний (а.с. 1703116, 1991 г.).

Таким образом, стратегия управления резервами здоровья детей в условиях экологического пресинга должна включать количественную оценку защитной функции организма для выделения групп риска возникновения социально значимых болезней детского возраста и эффективное использование лизоцимсодержащих биосистем в комплексе превентивных и реабилитационных мероприятий.

Физиологичность, доступность, возможность сочетания с другими методами лечения и профилактики болезней детского возраста определяют целесообразность широкого внедрения лизоцимсодержащих биосистем в медицинскую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Дорофейчук В. Г. // Педиатрия. — 1984. — № 6. — С. 73–75.
2. Баранов А. А. // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 1. — С. 5–8.
3. Баранов А. А., Дорофейчук В. Г. Лизоцим: теория и практика. — М.: Н. Новгород, 1999.
4. Большакова А. М., Щербакова Э. Г., Иванова С. Д. и др. // Антибиотики. — 1984. — № 10. — С. 784–790.
5. Большакова А. М., Щербакова Э. Г., Коровина Н. А. и др. // Новые лекарственные препараты. — 1998. — Вып. 9. — С. 33–40.
6. Бухарин О. В., Усаяцов Б. Я. Бактерионосительство (медико-биологический аспект). — Екатеринбург, 1996.
7. Грачева Н. М., Гаарилов А. Ф., Аваков А. А. и др. // Новые лекарственные препараты. — 1998. — Вып. 9. — С. 41–48.
8. Дорофейчук В. Г., Волков А. И., Бейер Л. В. и др. Продукт лечебного питания в терапии и профилактике заболеваний, связанных с антигенной перегрузкой организма, организация их применения на различных этапах педиатрической службы: Метод. рекомендации. — 1992.
9. Дорофейчук В. Г., Варначева Л. Н., Шабунина Е. И. и др. // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1995. — № 3. — С. 13–17.
10. Дорофейчук В. Г. // Нижегород. мед. журн. — 1996. — № 1. — С. 9–13.
11. Ладодо К. С., Щербакова Э. Г., Гаврюшов В. В. и др. Применение биологически активных добавок к детскому питанию: Метод. рекомендации. — М., 1988.
12. Лечебное питание в терапии и профилактике гастроэнтерологических заболеваний у детей / Под ред. А. А. Баранова, В. Г. Дорофейчука. — Горький, 1988.
13. Макарова З. С., Доскин В. А., Щербакова Э. Г. и др. // Педиатрия. — 1994. — № 2. — С. 75–77.
14. Маянский Д. Н., Кутина С. Н., Щербакова Э. Г. // Антибиотики и химиотер. — 1988. — № 2. — С. 128–130.
15. Римарчук Г. В., Щербакова Э. Г., Плаксина Г. В. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 5. — С. 123.
16. Щербакова Э. Г. Активация макрофагов биологически активными веществами и пути повышения эффективности антибиотикотерапии: Дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1983.
17. Щербакова Э. Г. // Успехи теоретической и клинической медицины: Материалы I науч. сессии РМА ПО. — М., 1995. — С. 76.
18. Щербакова Э. Г. // Новые лекарственные препараты. — 1998. — Вып. 9. — С. 8–18.
19. Щербакова Э. Г., Рагунова Г. А., Щербаков И. Т. и др. // Там же. — С. 19–32.
20. Щербакова Э. Г., Баранов А. А., Дорофейчук В. Г. и др. Биолиз в комплексном лечении и профилактике дисбактериоза кишечника: Пособие для врачей. — М., 2000.
21. Das S., Banerjee Sh., Gupta Das J. // Chemotherapy. — 1992. — Vol. 38. — P. 350–357.
22. Kushnareva M. V., Shcherbakova E. G. // Our Child: 13-th Congress of Estonian Pediatricians. — Tallinn, 1990. — P. 59–60.
23. Shcherbakova E. G. // International Congress for Inf. Dis. — Nairobi, 1992. — Abstr. 80590.
24. Speijers G. J. A., van Apeldoorn E. A. // Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Naturally Occurrent Toxicants: WHO Food Additives. Ser. 30. — Geneva, 1993. — P. 25–31.