

УДК:616.248-053.2/.5:615.234

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА «ЛИПИНА» ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Чернуский В.Г., Попов Н.Н., Говаленкова О.Л.,
Летяго А.В., Кашина-Ярмак В.Л., Евдокимова Т.В.

Харьковский национальный университет имени
В.Н. Каразина

Бронхиальная астма (БА) у детей на современном этапе развития проблемы рассматривается как полиэтиологическое заболевание с возрастающим удельным весом инфекционного фактора.

В работе представлены данные об ингаляционном использовании фосфатидилхолина в липосомальной форме в комплексном лечении 114 детей, страдающих БА, в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения. Показано, что фосфатидилхолиновые липосомы (липин) оказывает прямое антимикробное действие на выделенные условнопатогенные и патогенные микроорганизмы из мокроты детей, больных БА, путем взаимодействия липосом с клеточными рецепторами с последующим изменением метаболизма микробных клеток в результате накопления на их поверхности продуктов окисления липосомальных липидов и их цитотоксическое действие на клетки микроорганизмов.

Ключевые слова: фосфатидилхолиновые липосомы (липин), микроорганизмы, дети, бронхиальная астма.

Бронхиальная астма принадлежит к числу распространенных аллергических болезней в детском возрасте. За последние годы во всем мире, в том числе и в СНГ, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости бронхиальной астмой (БА) детей и к ее более тяжелому течению. О росте количества детей с БА свидетельствуют и результаты эпидемиологических исследований [3,4].

Значительный прогресс в области изучения БА в последние годы сопровождается существенными успехами в ее терапии. Большую роль в этом сыграли Национальные и Международные (GINA, 2011, 2012) согласительные документы, благодаря которым в практику здравоохранения были внедрены современные методы диагностики и терапии бронхиальной астмы [2, 3, 4].

Однако, несмотря на значительные достижения, не всегда удается добиться желаемого контроля над заболеванием. По данным отечественных и зарубежных авторов трехмесячный курс базисного лечения, соответствующего тяжести течения БА, способствует стабилизации клинико-функциональных показателей только у 60-80% больных. Кроме того, продолжает возрастать частота осложнений как от тяжести БА, так и от проводимой терапии.

Это определяет актуальность изучения факторов, способствующих развитию БА у детей, а также влияющих на тяжесть и частоту обострений [2, 4].

Неудовлетворенность результатами протоколов GINA (2011, 2012) по лечению БА у детей, недостаточная эффективность предлагаемых в них терапевтических программ определяют необходимость дальнейших исследований этиологических и патогенетических механизмов заболевания. В этой связи, исследования, проводимые по изучению, в том числе в эксперименте, влияния неаллергических (инфекционных) факторов на развитие БА, как многостадийного, последовательного патологического процесса и разработка дополнительных методов базисной терапии является актуальным и востребованным для науки и практического здравоохранения [3, 4].

Перспективным направлением в решении проблемы этиотропной терапии БА у детей является использование в качестве лекарственных форм фосфатидилхолиновых липосом (липина), представляющих собой ограниченные объемы, возникающие путем самосборки амфифильных липидных комплексов, в которые могут быть включены и лекарственные препараты [1, 5, 12].

К преимуществам липосом как лекарственной формы относятся:

- особая совокупность биологических свойств, характерных для функций клеточных мембран;
- определенная фармакодинамика в организме с последовательным распределением и накоплением в органах и тканях;
- возможность включения малорастворимых и токсичных веществ;
- биологическая совместимость с ферментными и иммунологическими системами организма;
- адгезивность;
- особый характер взаимодействия с клетками в виде эндоцитоза или прямого слияния с их мембранами и др. [6, 7, 11]

Такие формы взаимодействия липосом с клетками во многом объясняют их способностью преодолевать некоторые анатомо-физиологические барьеры организма и обеспечивать направленный транспорт в патологический очаг. Ни одна из других лекарственных форм подобной биологической способностью не обладает. Кроме того, липосомы перспективны для создания профилактических и лечебных бактериальных препаратов (вакцин, анатоксинов, иммуноглобулинов и др.).

Вышеуказанная совокупность конструктивных и биологических свойств липосом, экспериментально подтверждает перспективность использования их как лекарственной формы, всесторонне влияющей на этиологические и патогенетические факторы при БА у детей [5, 9, 11].

Липосомы представляют собой замкнутые бислоиные везикулы, мембраны которых состоят из упорядочено расположенных фосфолипидов.

Такое строение липосом позволяет взаимодействовать с мембранными структурами соматических клеток органов и систем, а также с микробными клетками. Липосомы значительно снижают явления отека и альтерации бронхолегочных структур при воспалительных процессах и способны подавлять

рост условно-патогенной микрофлоры, перспективных противовоспалительных и антимикробных средств [7, 11, 12, 14].

Целью настоящей работы явилось изучение антимикробных свойств «Липина» на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, выделенные из мокроты детей, больных бронхиальной астмой.

Материал и методы

Проведено исследование антимикробных свойств «Липина» на микроорганизмы выделенные из мокроты у 135 детей находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГУ «Детская дорожная клиническая больница» г. Харьков по поводу бронхиальной астмы в периоде обострения. Возраст обследуемых детей был от 5 до 14 лет в среднем - $11 \pm 0,12$ года. Диагноз бронхиальная астма (БА) устанавливался согласно рекомендаций GINA [3].

Исследуемые группы были репрезентативными, рандомизированы по возрасту, полу, формам и степени тяжести течения заболевания.

Пациенты с БА при всех формах (атопическая, неатопическая, смешанная) и степенях тяжести (легкой, среднетяжелой, тяжелой) получали базисную терапию БА согласно приказа МЗ Украины № 4.01.12-8-1178 от 14.12.2009 г., которая была дополнена липосомальным препаратом «Липин» ингаляционно через ультразвуковой ингалятор в возрастной дозировке. Все препараты использовались согласно инструкций по их использованию, утвержденных МЗ Украины.

Микробиологическое исследование мокроты проводили общепринятыми методами: посев на твердые и жидкие питательные среды с последующим выделением изолятов и их микроскопию, биохимическую и серологическую идентификацию.

Идентификацию изолятов проводили соответственно с положением приказа МЗ СРСР № 535 [10] и соответственно токсеномических тестов определения бактерий Берджи [13].

Этиологическая значимость микроорганизмов в заболевании учитывалась при уровне микробного числа не менее 10^6 (для выявления патогенной микрофлоры) Международный стандарт требует выделения микроорганизмов из мокроты в количестве больше, чем 10^6 в 1 мл. Из колоний готовили мазки, выделяли чистые культуры, идентифицировали микроорганизмы.

Антимикробную активность препарата «Липин» определяли по уровню минимальной ингибирующей концентрации (МИК) – методом двукратных серийных разведений в питательной среде Мюллера-Хилтона [8], минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) – посевами проводили на плотную питательную среду по методу С.М. Навашина [9].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи прикладных программ Excel, Statgraphics-5 с определением средней величины (M), стандартной ошибки (m). Достоверность между МИК и МБК «Липина» в выделенным

микроорганизмам оценивали параметрическим методом математической статистики (t-критерий Стьюдента) при $< 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В плане этиологии следует отметить, что возможной причиной возникновения БА у всех исследуемых детей разных возрастных групп является микробный фактор. Связывая индуктивные стадии патогенеза БА у обследованных детей с этиологической и патогенетической ролью патогенной и условно-патогенной микрофлорой, мы оценивали микропей-заж мокроты представленной в табл. 1.

При сравнительном изучении количественного состава микроорганизмов, выделенных из мокроты у 135 обследованных детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет, нами установлено, что с наименьшей частотой из мокроты у детей с атопической формой БА выделялись: *S. pyogenes* – 3 (6,8 %), *S. aureus* – 4 (3,1 %), и *E.coli* – 5 (11,4 %) из ассоциаций *S. aureus* + *S. pyogenes* – 2 (4,5 %), *S. aureus* + *P. mirabilis* – 2 (4,5 %), с наибольшей частотой: *C.albicans* – 8 (18,2 %), *P. aeruginosa* – 7 (16,0 %), и из ассоциаций *S. aureus* + *P. aeruginosa* – 4 (9,1 %), и *S. aureus* + *E. coli* – 3 (6,8 %).

У детей с неатопической БА с наименьшей частотой: грибы рода *C. albicans* – 2 (4,4 %) а также ассоциации: *S. aureus* + *E. coli* – 2 (4,4 %) и *S. aureus* + *P. mirabilis* – 3 (6,7 %), а с наибольшей частотой: *S. aureus* – 8 (17,9 %) и *P. aeruginosa* – 6 (13,3 %), из ассоциаций: *S. aureus* + *P. aeruginosa* – 6 (13,3 %) и *S. aureus* + *S. pyogenes* – 5 (11,1 %).

У детей со смешанной БА с наименьшей частотой из мокроты выделялись: *P. mirabilis* – 3 (6,5 %) и грибы рода *C. albicans* – 5 (10,9 %) из ассоциаций *S.aureus* + *E.coli* – 2 (4,3 %); *S.aureus* + *P. mirabilis* – 3 (6,5 %), с наибольшей частотой: *S.aureus* – 7 (15,2 %), *P.aeruginosa* – 7 (15,2 %) из ассоциаций: *S.aureus* + *S.pyogenes* – 4 (8,7 %) и *S.aureus* + *P. aeruginosa* – 4 (8,7 %).

Как принципиальный момент следует отметить, что ни в одном случае не была установлена стерильность мокроты. Также следует отметить относительно высокую частоту простых и сложных ассоциаций пиогенных кокков с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами.

Наличие в мокроте патогенной и условно-патогенной микрофлоры и их ассоциаций у детей с различными формами БА может указывать на наличие дисбиотических процессов в бронхолегочной системе.

Из этого следует, что даже эффективная санация возбудителей в бронхолегочной системе традиционными путями введения антибактериальных препаратов, правильно подобранных с учетом чувствительности возбудителей к ним, не предупреждает ее от последующего реинфицирования соответствующими возбудителями, находящимися как в глотке, так и в бронхолегочной системе.

Таблица 1. Качественный и количественный состав микроорганизмов, выделенных из мокроты обследованных детей в периоде обострения

Микроорганизмы	Микроорганизмы и их ассоциации мокроты (частота выделения)					
	неатопическая форма БА		смешанная форма БА		Атопическая форма БА	
	n=45		n=46		n=44	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i>	8	17,9	7	15,2	4	9,1
<i>S. pyogenes</i>	5	11,1	6	13,1	3	6,8
<i>E. coli</i>	4	8,9	5	10,9	5	11,4
<i>P. aeruginosa</i>	6	13,3	7	15,2	7	16,0
<i>P. mirabilis</i>	4	8,9	3	6,5	6	13,6
<i>C. albicans</i>	2	4,4	5	10,9	8	18,2
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	5	11,1	4	8,7	2	4,5
<i>S. aureus</i> + <i>E.coli</i>	2	4,4	2	4,3	3	6,8
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	6	13,3	4	8,7	4	9,1
<i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i>	3	6,7	3	6,5	2	4,5
Всего	45	100	46	100	44	100

Поэтому в комплекс противовоспалительной фармакотерапии БА у детей, вне зависимости от тяжести течения заболевания, должен быть включен параллельный эффект антибактериальной санации бронхолегочной системы.

Определяя перспективы оптимизации методов антибактериальной терапии БА, очевидно, следует учитывать, что используемые для этой цели лекарственные препараты должны характеризоваться особой совокупностью свойств, в том числе – не оказывать раздражающего действия на прилежащие ткани, обеспечивать дренаж для элиминации микроорганизмов и секрета из бронхолегочной системы, оказывать пролонгированное действие в диапазоне времени, достаточном для полноценного антибактериального эффекта.

Одним из путей в решении этой проблемы является использование в качестве лекарственной формы липосомы, представляющих собой ограниченные микрообъемы, возникающие путем самосборки

амфифильных липидных комплексов.

При использовании комплексной терапии БА у детей необходимо, на наш взгляд, предусмотреть проведение терапии, направленной на санацию дисбионтов, развивающихся на слизистой глотки и бронхов, т.к. нарушение микробиоценоза способствует персистенции микроорганизмов с этиологическим и патогенетическим потенциалом, обеспечивающим как развитие, так и рецидив БА (табл. 2).

В этой связи, даже достижение отчетливого санлирующего эффекта при проведении антимикробной терапии, не предупреждает возможности реинфицирования бронхолегочной системы компонентами дисбиоценоза. Поэтому одной из наиболее важных задач в разработке методов фармакотерапии БА у детей является создание препаратов, которые бы обеспечивали восстановление нормального микробиоценоза в бронхолегочной системе.

Таблица 2. Антибактериальная активность «Липина» лецитина в отношении микрофлоры, выделенной из мокроты детей, больных БА, в периоде обострения (M ± m)

Микроорганизмы	Кол-во штаммов	Антимикробная активность «Липина» в серийных разведениях (мкг/мл)	
		МБК	МИК
<i>S. aureus</i>	17	3,41 ± 0,22*	2,13 ± 0,29
<i>S. pyogenes</i>	7	3,85 ± 0,29*	2,43 ± 0,32
<i>E. coli</i>	12	6,33 ± 0,18*	3,10 ± 0,26
<i>P. mirabilis</i>	9	4,22 ± 0,21*	3,11 ± 0,35
<i>P. aeruginosa</i>	16	6,12 ± 0,36*	3,43 ± 0,24
<i>C. albicans</i>	5	12,6 ± 2,43	-

Примечание. * – достоверные отличия показателей МБК от МИК препаратов по отношению к микроорганиз-

мам ($P < 0,05$).

Сложности в постановке и решении данного вопроса определяются тем, что все известные антибиотики и химиопрепараты характеризуются развитием дисбиотических процессов, а следовательно, в клинической медицине до настоящего времени отсутствуют антибактериальные препараты, способные к восстановлению нормобиоценозов.

За основу выбора такого препарата нами использован применяемый в клинике липосомальный препарат «Липин» при различных патологических состояниях бронхолегочной системы. При этом надо отметить, что к достоинствам «Липина» в физиологическом растворе следует то, что он представляет в технологическом отношении липосомальную лекарственную форму и за счет этого достигается доставка препарата на внутриклеточный уровень, потенцируется фагоцитоз, повышается резистентность клеточных структур, внутриклеточное ингибирование продукции и секреции эффекторными клетками, специфических хемоаттрактантов с бронхоконстрикторными свойствами. Надо учитывать, что дисбиотические процессы характеризуются упорным течением, длительной персистенцией дисбионтов на поверхности и в слизистом слое бронхолегочной системы, существенным снижением или полным отсутствием одного или более компонентов нормальной микрофлоры. Поэтому тактика восстановления нормального микробиоценоза в бронхолегочной системе должна базироваться на двухэтапном воздействии. Первый из них состоит в полной санации бронхолегочной системы от транзиторных и добавочных микроорганизмов, а второй – в поддерживающей санитизирующей терапии, которая, препятствуя размножению патогенных и условнопатогенных микроорганизмов, обеспечивает физиологический фон для заселения слизистой бронхолегочной системы индигенной микрофлорой.

Первый этап достигается применением «Липина» у 135 детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения ингаляционно, через ультразвуковой ингалятор в возрастной дозировке 5-10

мг/кг, в зависимости от возраста на одну ингаляцию 2 раза в день в течение 7-10 дней у детей, больных БА. При этом проявляется эффект биологической совместимости с ферментными и иммунологическими системами организма, оказывается антимикробное и противовоспалительное действие «Липина» за счет входящих в их состав природных фосфолипидов – фосфатидилхолина и лактозы, входящей в состав препарата.

Через 10-12 дней проводили повторные ингаляции «Липином» в дозе 5-10 мг/кг в зависимости от возраста 3 раза в день в течении 7-10 дней у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА.

Второй этап антимикробной терапии для поддерживающего санитизирующего эффекта основывается на способности «Липина» в физиологическом растворе скапливаться на поврежденных участках слизистой бронхолегочного дерева и пролонгировано оказывать антимикробный эффект и тем самым препятствовать размножению патогенных и условнопатогенных микроорганизмов.

Сопоставление спектра противомикробной активности липосомального препарата «Липина» в физиологическом растворе к микроорганизмам выделенным из мокроты после проведения ингаляционного курса лечения у 135 детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения, показало, что антимикробная активность «Липина» обеспечивает преимущественно бактерицидный эффект в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. При этом надо отметить, что данная лекарственная форма не оказывает существенного влияния на индигенную микрофлору слизистой бронхиального дерева (таблица 2 и таблица 3).

Таким образом, проведенные исследования показали, что «Липин» оказывал прямое антибактериальное действие на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, выделенные из мокроты детей, больных БА.

Таблица 3. Антимикробная активность «Липина» в физиологическом растворе в отношении микрофлоры, выделенной из мокроты детей, больных БА, в периоде обострения, после проведенного курса ингаляционной терапии ($M \pm m$)

Исследуемые микроорганизмы	К-во штаммов	Антимикробная активность «Липина» в физиологическом растворе в серийных разведениях (мкг/мл)	
		МБК	МИК
на индигенные:			
<i>S. viridans</i>	22	-	-
<i>S. salivans</i>	20	-	-
<i>S. pneumonia</i>	26	2,45±0,56 [#]	1,13±0,16
<i>S. fecium</i>	29	-	-
<i>Neisseria flava</i>	10	3,31±0,63 [#]	1,26±0,23
на патогенные и условно патогенные			
<i>S. aureus</i>	3	2,33±0,38 [#]	0,68±0,09

<i>S. pyogenes</i>	1	-	-
<i>E. coli</i>	2	-	-
<i>P. mirabilis</i>	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	1	-	-
<i>C. albicans</i>	-	-	-

Примечание. # – достоверные отличия показателей МБК «Липина» от МИК «Липина» в физиологическом растворе ($P < 0,05$).

При проведении бактериологических исследований мокроты у детей, больных БА, отмечено единичное присутствие колоний микроорганизмов, не проявляющих ферментной активности.

Механизм антимикробного действия «Липина» реализуется путем взаимодействия липосом с клеточными рецепторами, последующим изменением метаболизма микробных клеток в результате воздействия на них продуктов окисления липосомальных липидов и их цитотоксическое действие на клетки микроорганизмов. Антимикробный эффект «Липина» может усиливать лактоза, входящая в состав препарата, являющаяся субстратом для лактомазы микроорганизмов разрушающей лактозу до молочной кислоты проявляя сильное антисептическое действие.

Выводы

1. БА у детей характеризуется сложной этиологической структурой сочетающей грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, грибы рода *Candida* и их ассоциации, выделенные из мокроты и могут определять как индукцию, так и рецидив заболевания.
2. Липосомальный препарат «Липин» при ингаляционном применении через ультразвуковой ингалятор оказывает прямое бактерицидное действие на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, выделенные из мокроты детей, больных БА в периоде обострения (МИК – 2,12-3,43 мкг/мл, МБК – 3,41-12,6 мкг/мл).
3. Выраженность бактерицидного действия «Липина» находится в прямой зависимости от дозы используемого препарата и времени его воздействия на микроорганизмы выделенные из мокроты детей, больных БА.
4. Ингаляционное применение липосомального препарата «Липин» в дозе 5-10 мг/кг массы тела на одну ингаляцию 3 раза в день в течение 8-10 дней вызывает бактерицидное действие по отношению к грамположительным, грамотрицательным микроорганизмам и грибам рода *Candida*, выделенных из мокроты детей, больных БА.

ANTIMICROBIAL PROPERTIES «LIPIN» INHALATION USE IN CHILDREN WITH ASTHMA

Chernusky V.G., Popov N.N., Govalenkova O.L., Letyago A.V., Kashina-Yarmak V.L., Evdokimova T.V.

Introduction. Problems of modern pharmacotherapy of bronchial asthma (BA) in children is largely reduced to the establishment of effective dosage forms that provide the delivery of drugs in the bronchopulmonary system

without affecting other organ systems. A promising area in addressing the causal treatment of asthma in children is the use of the formulation «Lipin», which is a liposome, arising by self-assembly of amphiphilic lipid complexes. **Material & methods.** The study of antimicrobial properties «Lipin» on microorganisms isolated from sputum in 135 children are hospitalized in the pulmonology department of GU «Children's Hospital road» Kharkiv about asthma in the period of exacerbation. Age was surveyed children from 5 to 14 years on average - $11 \pm 0,12$ years. The diagnosis of bronchial asthma (BA) is set according to GINA guidelines. The treatment groups were representative, randomized by age, sex, severity of the disease. Patients with asthma in all forms (atopic, non-atopic, mixed) and severity (mild, moderate, severe) received basic asthma treatment according to the Ministry of Health of Ukraine № 4.01.12-8.1178 order dated 14.12.2009, which was supplemented by liposomal formulation «Lipin» inhalation through an ultrasonic nebulizer in age dosage. All drugs used in accordance with instructions for their use, approved by the Ministry of Health of Ukraine. Microbiological examination of sputum was performed by conventional methods: for seeding solid or liquid nutrient medium, followed by isolation and isolates microscopy, biochemical and serological identification. Identification of the isolates was performed according to the position of the Ministry of Health USSR order number 535 and respectively toksonomicheskikh determination tests bacteria Burgi. The antimicrobial activity of the preparation «Lipin» was determined by the level of the minimum inhibitory concentration (MIC) - twofold serial dilution method in medium Mueller-Hilton, the minimum bactericidal concentration (MBC) - was carried out on crops of solid growth medium by the method of S. Navashin. Statistical analysis of the results was performed using Excel applications, Statgrafics-5 with the definition average value (M) and standard error (m). The obtained data were statistically processed by parametric mathematical statistics (t-Student criterion) when $< 0,05$. **Results & discussion.** While recognizing the authority of the International (GINA, 2012) and a national protocol on the principles of asthma therapy in children, it should be noted that the recommended therapy is mainly focused on the achievement of symptomatic and pathogenetic effects. In principle this is not considered part of the microbial factor not only in the induction, but also burdening the pathogenesis and clinical course of the disease in children. In this connection, studies on the effect of non-allergic (infectious) factors on the development of asthma as a multi-stage, sequential pathological process and the development of additional methods of basic therapy is relevant and allows individualized therapy protocols in relation to the etiological factors of the disease.

The study showed that in the sputum of children with asthma in all forms of the disease were determined by the following organisms: *S. pyogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *Pr. Mirabilis*, *Ps. aeruginosa*. In 29.6% of children with asthma from sputum were sown Association: *S. aureus* + *S. pyogenes*; *S. aureus* + *E. coli*; *S. aureus* + *Ps. aeruginosa*; *S. aureus* + *Pr. Mirabilis*. The use of corticosteroids in treatment of asthma in children contributes to the activity of biological and pathogenic properties of indigenous, transient and exogenous microflora, mainly by reducing its control alfeolyarnymi phagocytic macrophages. As a result, the activation of pathogenic and conditionally pathogenic microflora, leading to the development of processes in dysbiotic bronchopulmonary system and disbioty on a new bio-based implement relapse. From this it follows that even effective sanitation agents in bronchopulmonary system, the traditional routes of administration of antibacterial drugs, properly selected, taking into account the sensitivity of pathogens to them, does not prevent it from subsequent reinfection relevant pathogens located in the throat and in the bronchopulmonary system. One way to solve this problem is to use as the dosage form liposomes, which are limited microvolumes arising by self-assembly of amphiphilic lipid complexes. The basis of selection of such a drug we used in the clinic used liposomal preparation «Lipin» inhalation at dosages of age through an ultrasonic inhaler in addition to basic therapy recommended by GINA (2012) in two stages. The first stage is achieved by using «Lipin» in 135 children with asthma, aged 5 to 14 years in acute inhalation through an ultrasonic nebulizer in age dosage of 5-10 mg / kg, depending on the age of one inhalation 2 times a day for 7-10 days in children with asthma. This is the effect of biocompatibility with enzymatic and immunological systems of the body, it is anti-microbial and anti-inflammatory effect «Lipin» due to their constituent natural phospholipids - phosphatidylcholine. The second stage of antimicrobial therapy for supporting sanitizing effect is based on the ability to «Lipin» in saline to accumulate on the damaged parts of mucous bronchopulmonary tree and provide prolonged antimicrobial effect and thus prevent the proliferation of pathogenic and opportunistic microorganisms. Comparison of the spectrum of antimicrobial activity of liposomal drug «Lipin» in saline to microorganisms isolated from the sputum of an inhalation after treatment showed that antimicrobial activity «Lipin» advantageously provides bactericidal effect against pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. It should be noted that this formulation does not have a significant impact on the indigenous microflora of the mucous bronchial tree. **Conclusions.** 1. BA in children is characterized by a complex structure combining etiologic gram-positive, gram-negative microorganisms, fungi of the genus *Candida*, and their associations, isolated from sputum and can be defined as the induction and relapse. 2. Liposomal preparation «Lipin» inhalation through the use of an ultrasonic nebulizer has a direct bactericidal effect on pathogenic and opportunistic pathogenic microorganisms isolated from the sputum of children suffering from asthma in the period of exacerbation (MIC - 2,12-3,43 mcg/ml, MBC - 3,41-12,6 mcg/ml). 3. «Lipin» pronounced bactericidal effect is in direct propor-

tion to the dose of the drug used and the time of its effects on the microorganisms isolated from the sputum of children suffering from asthma. 4. Inhaler use liposomal drug «Lipin» at a dose of 5.10 mg / kg body weight per inhaled three times a day for 8-10 days causes bactericidal activity against Gram positive, Gram negative microorganisms and fungi of the genus *Candida*, isolated from the sputum children with asthma.

References

1. Archipenko I.V. Modern views on the prospects of liposomes and their use in pulmonology / I.V. Archipenko, V.A. Nevzorov, BI Geltser // Ter. archive. 1998. - T. 70, № 3. - P. 78-80.
2. Baranov A.A. Pediatric Allergy: / Baranov A.A. // A Guide for Physicians / A.A. Baranov, I.I. Balabolkin // - M.: GEOTAR Media. - 2009. - 687 p.
3. Global Initiative for asthma (GINA) // Pediatrics Obstetrics, Gynecology. - 2007. - №5. - P. 43-45.
4. Drannik G.N. Clinical Immunology and Allergology / G.N. Drannik // Monography. - M., Medical Information Agency, 2003. - 603 p.
5. Liposomes in the complex treatment of patients with chronic obstructive bronchitis / R.I. Novikov [et al.] // Ter. archive. - 1993. - № 3. - P. 40-43.
6. Kreysnes V.M. Anti-inflammatory effects of liposome / V.M. Kreysnes, V.M. Melnikova, Y.M. Margolin // Mess. Academy of Medical Sciences of the USSR. - 1990. - № 6. - P. 44-47.
7. Margolis L.B., Bergelson L.D. Liposomes and their interaction with cells. - M.: Nauka, 1986 - 240 p.
8. Mikrobiologiya: Guide to laboratory work. Textbook for students / IL Wild [and others.] // Kharkov: NUPH Publisher: Golden Pages, 2002. - 444 p.
9. Navashin Rational antibiotic / Navashin S.M., Fomina I.P. // Directory. IV-th Revised. and dop.izd.- M.: Medicine, 1982. - 496 p.
10. On the unification of microbiological methods (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions. Order № 535 of April 22, 1985 - Moscow, 1985. - 25 p.
11. Saatov T.S. Autologous liposome / T.S. Saatov, E.I. Isaev, S.A. Burhanov // Mess. Acad. honey. Sciences of the USSR. - 1990. - № 8. - P. 47-50.
12. Stefanov A.V. Use of liposomes in medicine // Molekulyar. Biology. - 1980. Vol. 27. - P. 32-44.
13. D. Gould determinant bacteria Burgi / Holt AD - In 2 tons - IX ed. M.: Mir, 1997. - 437 p.
14. Tymchenko O.H. The physiological characteristics of the antioxidant [properties of Lipin in bronchial asthma in children // Fision. Zh. - 1996. - Vol. 42, № 1 - P. 47-52.