

МЕХАНІЗМИ ЗАПАЛЕННЯ У ОБПЕЧЕНИХ (огляд літератури)

Нетюхайло Л.Г., Басараб Я.О.

Українська медична стоматологічна академія

Системна запальна реакція (СЗР) при тяжкій термічній травмі – це обов'язковий компонент течії опікової хвороби у різні її періоди. Щонайменше три ознаки СЗР за класифікацією R. Bone – підйом температури, збільшення частоти серцевих скорочень і збільшення частоти дихання з достовірністю реєструються у тяжкообпечених в шоці і в період гострої опікової токсемії навіть при неускладненому перебігу хвороби, а в подальшому СЗР спостерігається в залежності від наявності ран і опікової інфекції ран. Поєднання СЗР та опікової рани, що є безсумнівно вогнищем інфекції, за класифікацією R. Bone повинно розцінюватися як «сепсис», але, далеко не у всіх тяжко обпечених при цьому діагностується генералізована інфекція. У 2000р. запропоновано визначення поєднання системної запальної реакції з інфекційно-запальним вогнищем як «інфекційна СЗР», проте цей термін у науковій літературі не «прижився» і навіть не дискутується.

Ключові слова: опік, запалення.

Запалення – комплексна місцева судинно-мезенхімальна реакція на пошкодження тканин, викликане дією різного виду агентів. Особливо масштабні запальні процеси розвиваються після великих термічних опіків. Запалення складається з тісно пов'язаних між собою фаз, що послідовно розвиваються: 1) альтерація, 2) ексудація, 3) проліферація [1]. Альтерація – пошкодження тканини, визначає початкову фазу запалення, при якій відбувається утворення і викид біологічно активних речовин (медіаторів), які є пусковим механізмом запалення [3]. Із збільшення числа клітин і накопичення білків плазми в осередку запалення медіатори продовжують виділятися і в наступні фази запалення. Джерелом медіаторів є деякі елементи плазми крові – кініни, калікреїни, XII фактор згортання крові (фактор Хагемана), компоненти комплементу та ін, а також ефекторні клітини: лейкоцити, базофіли і тромбоцити, які продукують гістамін, серотонін та ін медіатори;

– нейтрофіли, що виділяють лейкокіни;

– макрофаги, що виділяють монокіни;

– лімфоцити – лімфокіни

– інші клітини (гладкі – гістамін, ендотеліальні – метаболіти арахідонової кислоти) [1,3]. Під дією медіаторів настає і фаза ексудації, яка складається з ряду стадій: а) під впливом гістаміну настає рефлекторний спазм просвіту артеріол і прекапілярів, який швидко змінюється розширенням всієї судинної мережі зони запалення і насамперед посткапілярів і венул з подальшим уповільненням кровотоку, утворенням ділянок стазу і розвитком мікротромбозів; б) під впливом широкого спектра інших медіаторів відбувається підвищення судинної проникності мікроциркуляторного русла, що призводить до утворення ексудату і запального клітинного інфільтрату. В результаті дії медіаторів відбувається завершальна фаза запалення – проліферація.

Регулювання запалення здійснюється за допомогою гормональних, нервових та імунних факторів. Соматотропний гормон гіпофіза, дезоксикортикостерон, альдостерон посилюють запальну реакцію (прозапальні гормони), а глюкокортикоїди і АКГТ зменшують. Холінергічні речовини, стимулюючи викид медіаторів запалення, діють подібно до прозапальних гормонів, а адренергічні речовини, пригнічуючи медіаторну активність, ведуть себе як протизапальні гормони. Отже, медіатори викликають розвиток місцевого набряку. Крім

того, термічне пошкодження тканин активує велику кількість медіаторних каскадів, таких як активація комплементу, вихід і каскад перетворень арахідонової кислоти та продукція цитокінів, серед яких провідна роль належить інтегрин-лейкіну-1 (ІЛ-1) і чиннику некрозу пухлини (ФНП α), що сприяють скупченню нейтрофілів і макрофагів в зоні ураження [15, 22].

У запаленні бере участь безліч клітин, взаємодія між якими забезпечується чотирма групами факторів: адгезивними молекулами, позаклітинним матриксом, розчинними медіаторами і онкогенами. Взаємодії між клітинами, а також між клітинами і міжклітинною речовиною забезпечують кілька сімейств адгезивних молекул: інтегринів, суперсімейство імуноглобулінів, кадгеріни, селектини, хомінгові рецептори та ін. Всі ці речовини забезпечують міжклітинні взаємодії в певних умовах. Так, інтегрини функціонують як клітинно-субстратні, так і міжклітинні адгезивні рецептори. Інтегрини – це інтегральні мембранні рецептори, які через цитоскелет пов'язують одну клітину з іншою або з позаклітинним матриксом. Сімейство інтегринових рецепторів обумовлює багато адгезивних властивостей клітини. Вони являють собою сполучну ланку між позаклітинним матриксом і цитоскелетом шляхом передачі інформації, що виникає при взаємодії позаклітинного домену з лігандами позаклітинного матриксу, всередину клітини, впливаючи на організацію цитоскелету, форму клітини і її рухливість. Кожен інтегрин може передавати різну інформацію з позаклітинного мікрооточення, визначаючи морфологію і фізіологію клітини. Залежно від зв'язків субодиниць β -1, β -2, β -3, з різними субодиницями альфа розрізняють VLA – білки (повільно реагуючий антиген), лейкоцитарні інтегрини і цитоадгезини. Суперсімейство імуноглобулінів відіграє важливу роль в ембріогенезі, при загоєнні ран і імунній відповіді. Функції суперсімейства імуноглобулінів полягають у зв'язуванні розчинних лігандів і поверхневих лігандів клітин. Імуноглобулінові молекули також відіграють важливу роль у процесах активації і диференціювання клітин, багато в чому сприяючи здійсненню міжклітинних взаємодій. CD2 (LFA-2, E-розеткоутворюючий рецептор) з молекулярною масою 40000 – одноланцюговий глікопротеїд, знайдений на всіх Т-лімфоцитах [5, 22].

Селектини забезпечують прилипання лейкоцитів до ендотеліальних клітин. Крім того,

однією з найважливіших функцій їх є регулювання руху моноцитів *in vivo* і опосередкування ефекту нейтрофілів, що рухаються вздовж судинної стінки мікроциркуляторного русла, феномена першого «кроку» адгезії лейкоцитів до ендотелію і накопиченню їх в зоні запалення.

Кадгеріни є кальційзалежними міжклітинними адгезивними молекулами, які опосередковують клітинну адгезію тільки в присутності іонів Ca^{2+} . Вони забезпечують структурну цілісність і полярність зрілих тканин (особливо епітеліального моношару). З позаклітинним матриксом пов'язані розвиток і диференціювання клітин і, разом з ростовими факторами, цитокінами і гормонами, він може впливати на процеси, що відбуваються всередині клітин. Позаклітинний матрикс відіграє ключову роль в органогенезі, ембріогенезі, пост-травматичному загоєнні, канцерогенезі, пухлинній інвазії і хомінгу метастазуючих пухлинних клітин. Спеціалізованою формою міжклітинного матриксу є базальна мембрана, яка відокремлює один клітинний шар від іншого. Вона служить місцем прикріплення клітин і впливає на їх диференціювання, міграцію та фенотипування. Нерозчинність і механічну стабільність базальних мембран забезпечують молекули колагену IV типу. Головним і найбільш постійним адгезивним глікопротеїном базальної мембрани є ламінін, другим за значимістю є фібронектин, який має розчинну (плазмову) і не-розчинну (тканинну) форму. Різні компоненти позаклітинного матриксу зв'язуються спеціальним фактором – нідогеном. Негативний заряд базальної мембрани забезпечується протеогліканами [25, 28].

Міжклітинні взаємодії, крім адгезивних міжклітинних і клітинно-матриксних молекул, забезпечують різними розчинними медіаторами, що переважно діють локально на невеликих відстанях. Серед цих медіаторів виділяють реактивно окислені метаболіти, метаболіти арахідонової кислоти, фактор активації тромбоцитів, цитокіни та фактори росту, протеолітичні ферменти, продукти місцевих аутокринних і пара-кринних систем (ангіотензин II, ендотелін, брадикінін, аденозин) і фактор, що викликає релаксацію ендотелію, – оксид азоту (NO). Їх називають аутокоїдами. Серед численних аутокоїдів провідна роль в регуляції міжклітинних взаємодій належить цитокінам і факторам росту [10, 11, 14, 17].

Цитокіни належать до класу сигнальних молекул, поряд з нейротрансмітерами, гормонами і аутокоїдами. Цитокіни згруповані в 5 класів, об'єднаних за їх основною біологічною дією: 1) запальні, 2) антизапальні, 3) фактори, що викликають ріст і диференціювання лімфоцитів, 4) гемопоетичні колонієстимулюючі фактори, 5) фактори, що викликають ріст мезенхімальних клітин. Ростові фактори продукуються неспеціалізованими клітинами, що знаходяться у всіх тканинах і мають ендокринну, паракринну і аутокринну дію. Розрізняють епідермальний, тромбоцитарний, нервовий, гепарінзв'язуючий та інші фактори росту. Контроль проліферації клітин забезпечується головним чином протоонкогенами. Спільна експресія онкогенів і антионкогенів, цитокинів і ростових факторів, а також різних адгезивних молекул обумовлює пове-дінку клітин в нормі та патології [18].

Цитокіни та фактори росту – це високопотентні білки (активні в піко-молярних концентраціях), які надають широкий спектр біологічних ефектів. На відміну від гормонів, що підтримують гомео-

статичний баланс, цитокіни та фактори росту забезпечують відповідну реакцію на впровадження чужорідних тіл, імунне ушкодження, а також запалення, репарацію і регенерацію. Вони формують мережу комунікаційних сигналів між клітинами імунної системи і клітинами інших органів і тканин. Ці білки забезпечують розвиток запалення та імунної відповіді, але їх секреція може бути у відповідь на вплив інших стимулів (мікроорганізми, продукти їх життєдіяльності). Крім секреції, цитокіни можуть експресуватися на поверхні стимульованих клітин. Вони зв'язуються зі специфічними рецепторами на клітинах-мішенях. Подібно до гормонів цитокіни діють на клітини-мішені опосередковано, змінюючи їх поведінку за допомогою вторинних месенджерів. Цитокіни можуть діяти на клітину-продуцент (аутокринна дія), на сусідні з клітиною-продуцентом клітини (паракринна дія) або, подібно гормонам, на віддалені клітини органів і тканин (ендокринна дія). Один цитокін часто викликає секрецію другого цитокіну клітиною-мішенню (цитокиновий каскад). Власні цитокіни клітини нерідко змінюють характер взаємодії інших цитокинів на ту ж саму клітину. Така взаємодія може бути синергічною, додатковою, інгібуючою або навіть може призводити до формування нового ефекту, невідомого ні для одного окремо взятого цитокіну клітини [7, 18].

Основними клітинами-мішенями для цитокинів є лейкоцити. З одного боку, лейкоцити є джерелами цитокинів, з іншого-мішенню для них. У зв'язку з цим вони отримали назву «інтерлейкіни» [7, 18].

Інтерлейкін – 1 (ІЛ-1) продукується в першу чергу моноцитами крові і тканинними макрофагами, але багато інших типів клітин, включаючи кератиноцити, також можуть виробляти цей цитокін. Він існує у вигляді з'єднання, прикріпленого до клітинної мембрани. Це забезпечує здатність активованих макрофагів індукувати проліферацію Т-клітин за допомогою клітинних контактів при неможливості визначити присутність ІЛ-1 в циркулюючому руслі. Дія ІЛ-1 на імунну систему включає Т-клітинну проліферацію шляхом стимулювання продукції ІЛ-2 і збільшення кількості рецепторів ІЛ-2 з одночасним збільшенням виходу з кісткового мозку нейтрофілів. На останню подію впливає також колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), який утворюється у відповідь на дію ІЛ-1 на макрофаги [7, 13, 22].

Виявлені і метаболічні впливи ІЛ-1, які включають:

1) підвищення температури тіла в результаті дії утворених протанойдів на центральну нервову систему, 2) збільшення рівня ІЛ-6 та одночасно з цим збільшення продукції печінкою гострофазних білків; 3) зниження плазмового заліза та рівня цинку; 4) посилення м'язового катаболізму, хоча аналогічна дія більшою мірою може бути обумовлена ФНП; 5) розвиток анемії в результаті того, що стовбурові клітини починають інтенсивно витрачатися на формування лейкоцитів, 6) загоєння ран і відновлення сполучної тканини. До переважної дії ІЛ-1 слід віднести його здатність підвищувати судинну проникність і збільшувати прокоагулянтну активність, особливо в присутності збільшеної продукції ФНП [18, 22, 25].

Інтерлейкін-1 – плейотропний медіатор. Зв'язування його з рецепторами викликає підвищення температури тіла, порушення сну, втрату апетиту, генералізовану міалгію, артралгію, головний біль, деякі гастро-інтестинальні порушення [22].

Фактор некрозу пухлини (ФНП) і лімфотоксин (ФНО- α , ФНО- β) – два структурно споріднених цитокіна. Багато функцій їх ідентичні функціям ІЛ-1, але для досягнення біологічного ефекту необхідна їх концентрація в 100 разів більше, ніж ІЛ-1. Вони здатні вбивати певні чутливі клітинні типи, найчастіше пухлинні, в умовах *in vitro*. ІЛ-1 і ФНП діють синергічно на фібробласти, підсилюючи продукцію протостгландинів Е2 (PGE2). Вони викликають агрегацію нейтрофілів і синтез тромбоксанов [14].

Фактор некрозу пухлини (тумор-некротичний фактор або кахектин) продукується в основному макрофагами, а також ендотеліальними клітинами, нейтрофілами і лімфоцитами. Специфічні рецептори для ФНО має широкий спектр клітин, зокрема, клітини ретикуло-ендотеліальної системи (РЕС). Період напівжиття ФНП в плазмі становить 15 хв. У нормальних умовах продукція ФНП дуже мала, але при травмах, запаленні, опіках, ендокринопатії протягом декількох хвилин відбувається масивне утворення його всіма клітинами, особливо макрофагами. Хоча високий рівень ФНП в циркулюючому руслі зберігається дуже короткий проміжок часу, відповідна реакція на це підвищення залишається тривалою. Це обумовлено ініціацією вторинних каскадів, таких як активізація виходу з білих клітин крові оксидантів і протеаз і ці каскади можуть тепер самозапущатися [25].

ФНП має широкий спектр дій, які можуть бути віднесені насамперед до стрес-відповіді. ФНП впливає і на формування імунологічної відповіді: 1) вихід нейтрофілів з кісткового мозку, 2) маргінація і активація нейтрофілів, включаючи вихід оксидантів і ферментів, 3) активація макрофагів до виходу оксидантів і метаболітів арахідонової кислоти, а також продукції інших цитокінів, таких як ІЛ-1 та ІЛ-6. Ці реакції корисні, оскільки вони спрямовані на антибактеріальний захист організму, але вони можуть чинити і негативний вплив у зв'язку зі здатністю викликати ауто-деструктивне запалення.

ФНП має також здатність впливати на метаболічні процеси. Цей вплив включає: 1) катаболізм, особливо скелетних м'язів, шляхом впливу в якості медіатора на вихід гормонів, 2) ініціацію продукції печінкою гострофазних білків; 3) посилення ліполізу і липогенезу в печінці. Якщо ця ФНО-індукована стрес-відповідь продовжується тривалий час, то розвивається важке м'язове виснаження і втрата ваги. ФНП впливає на розвиток анемії. Він також збільшує судинну проникність і прокоагулянтну активність, що потенційно вигідно для ініціації запальних процесів в рані необхідних для загоєння. Було показано, що аплікація ФНП на рану стимулює її загоєння. Проте, тривале збільшення продукції або гостре підвищення його секреції мають несприятливу дію. Останнє може призвести до гострої серцево-судинної недостатності, особливо, якщо воно пов'язане з ендотоксінном. Очевидна роль ФНП в розвитку септичної ендотоксемії, що підтверджується тим, що при введенні хворому антитіл до ФНП системна відповідь не розвивається. Цікавий той факт, що ендокринопатія у людей, що характеризується високим рівнем ФНП в плазмі, зменшується після введення ібупрофену, що побічно може служити вказівкою на те, що ФНП лише стимулює вихід вторинних медіаторів, відповідальних за прояви інтоксикації [15, 22, 25].

Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) – це цитокін, який

продукується Т-лімфоцитами. Його основна роль полягає в стимуляції клітинного імунітету і посиленні цитотоксичної функції Т-клітин. Продукція ІЛ-2 залежить від виробництва ІЛ-1 макрофагами. Характер продукції і дія ІЛ-2 добре встановлені. Зниження рівня ІЛ-2 обумовлено дією комбінації сироваткових депресивних факторів, зокрема збільшеною продукцією PGE2. Низький рівень ІЛ-2 корелює зі збільшенням смертності при сепсисі у тварин. Ведення при низькому рівні ІЛ-2 ібупрофену збільшує опірність тварин до інфекції. Дефіцит цього цитокіну грає важливу роль у зниженні резистентності до інфекції опікових хворих. З іншого боку, збільшення рівня ІЛ-2 може справити негативний вплив у хворих з гіперметаболізмом та органною недостатністю. Ця дія обумовлена тим, що ІЛ-2 викликає вихід ФНП та γ -інтерферону, які сприяють посиленню катаболізму [7, 22].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) – це представник сімейства різних фосфоглікопротеїнів і спочатку називався гепатоцитстимулюючим фактором. Ці цитокіни продукуються в різних тканинах, крім макрофагів, включаючи нейтрофіли і фібробласти. ІЛ-6 дуже швидко виходить в кровотік у відповідь на пошкодження або інфекцію, зокрема на циркулюючий ендотоксин. Вони мають імунологічну і метаболічну дію. Імунологічна дія включає збільшення В-клітинної проліферації та продукції імуноглобулінів. Метаболічний ефект полягає в стимуляції продукції острофазних білків в печінці. У обалених рівень сироваткового ІЛ-6 досягає піку приблизно через тиждень після отримання опіку і збігається з рівнем ендотоксинів, а дуже високий рівень його поєднується зі смертністю. ІЛ-6 стимулює продукцію антитіл (Т-клітинний фактор або фактор, що звільняється Т-лімфоцитами). Він сприяє дозріванню В-клітин в антителопродуючі плазматичні клітини [22].

Таким чином, ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α беруть участь у регуляції запалення, імунної відповіді і гемопоезу.

Натуральний γ -інтерферон – це цитокін, що продукується людськими Т-хелперними клітинами і деякими популяціями макрофагів. Він є найпершим агентом у здійсненні макрофагальної функції. Він збільшує активність інших цитокінів, зокрема ФНП [22, 25]. Колонієстимулюючі фактори – це сімейство глікопротеїнів, залучених до стимуляції утворення різних клітинних ліній в кістковому мозку. Ця група включає еритропоетин, гранулоцит-колонієстимулюючий фактор (G-CSF) і макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). Останній особливо важливий при опіках.

Інтерлейкін-4 (ІЛ-4) стимулює проліферацію Іg-активованих В-клітин, Т-лімфоцитів, тканинних базофілів і тимоцитів, регулює продукцію ІgE і ІgG1 В-клітинами, індукує експресію Іa і Fe-рецепторів на лімфоцитах і моноцитах, підвищує антиген-представляючу здатність моноцитів, регулює утворення колоній з гемопоетичних попередників у комбінації з колонієстимулюючим фактором, гальмує утворення лімфокинактивованих кілерних клітин, інгібує продукцію ІЛ-1, ФНО- α та ІЛ-6, будучи антагоністом цитокінів запалення [22].

Малі цитокіни – це суперсімейство факторів з малою молекулярною масою, що декретуються, віднесено до суперсімейства білків тромбоцитарного фактора-4 (ТФ-4) і, поряд з іншими імунними цитокінами, регулює імунно-запальні реакції. Всі поліпептиди суперсімейства, залежно від позиції

наєвних в них 4-х цистеїнових залишків, діляться на 2 гілки: С-С і С-Х-С. Гілка С-Х-С включає в себе такі молекули, як ТФ4 та ІЛ-8. Гілка С-С включає поліпептиди, об'єднані назвою «RANTES / SIS». До них відносяться 6 різних молекул: RANTES, 1-309, моноцитарний хемотаксичний фактор-1 (MCP-1), HS14, макрофагальні білки запалення (HuMIP-1a і HuMIP-1b). Відмінною рисою цих молекул є їх «індуцібельність», тобто вони майже не секретируються (не експресуються) в нестимульованих клітинах. Вони відіграють важливу роль у міграції різних популяцій лейкоцитів у місці пошкодження або впровадження інфекційного або іншого «антигенного» агента. Інший важливий компонент цього руху – хомінг циркулюючих лімфоцитів.

У розвитку запалення провідну роль мають ендотеліальні клітини, так як саме вони, після стимуляції цитокінами і бактеріальними продуктами набувають здатність «направляти» лейкоцити до місця пошкодження. Центральну роль у процесі репарації грають мононуклеарні фагоцити, які синтезують медіатори, що викликають проліферацію фібробластів [10,11, 27].

Один з головних білків сироватки крові α -2-МГ взаємодіє з великим числом цитокінів. На першому етапі нативна молекула перетворюється на «швидку» форму під впливом ендогенних білків. Потім «швидка» форма зв'язується з цитокіном і утворений комплекс взаємодіє з цитокиновими рецепторами на поверхні клітин-мішеней або з рецепторами для «швидкої» форми α -2-МГ на поверхні макрофагів, гепатоцитів або фібробластів. Молекули α -2-МГ служать для швидкої елімінації надлишку цитокінів, не пов'язаних з клітинними рецепторами, виконуючи разом з природними антитілами захисну функцію. А самі вони можуть бути видалені з крові в результаті зв'язування з рецепторами на поверхні макрофагів, фібробластів і гепатоцитів. Крім цитокінів, молекули α -2-МГ здатні зв'язувати ендонуклеазу, мітогени, різні іони, включаючи катіони цинку та нікелю. Взаємодія нативної молекули α -2-МГ з протеолітичними ферментами викликає важливі конформаційні зміни в її структурі, що супроводжуються змінами електрофоретичної рухливості: низька у нативної форми і висока біля її комплексу з протеазами. Гідрофобна область зв'язування з рецепторами на поверхні макрофагів, фібробластів і гепатоцитів, що утворилася в результаті, сприяє видаленню молекул α -2-МГ з крові. Одночасно з молекулярними перетвореннями, що забезпечують запалення, починаються процеси, спрямовані на відновлення пошкоджених тканин і їх загоєння, які пов'язані з активацією і регулюванням факторів росту. Фактори росту – поліпептиди з молекулярною масою 5000–50000 є групою трофічних регуляторних субстанцій. Подібно гормонів, вони мають широкий спектр біологічної дії на багато клітин, – стимулюють або пригнічують мітогенез, хемотаксис, диференціювання. На відміну від гормонів вони продукуються неспеціалізованими клітинами, що знаходяться у всіх тканинах, і володіють ендокринною, паракринною, аутокринною і інтракринною дією і віграють істотну роль в регуляції гіпоталамічної і гіпофізарної функцій [1-5].

Фактор активації тромбоцитів (ФАТ). Його основним джерелом є активовані тромбоцити. Він сприяє агрегації, хемотаксису, дегрануляції поліморфно-ядерних лейкоцитів, еозинофілів і моноцитів і утворенню вільних кисневих радикалів. ФАТ стимулює скорочення гладком'язових клітин.

In vivo ФАТ регулює судинний тонус, залежно від концентрації надаючи судинорозширювальну та судинозвужувальну дію, викликає локальну інфільтрацію запальними клітинами і набряк. Простагландини та лейкотрієни діють синергічно з ФАТ, тобто ФАТ є медіатором гострого запалення. ФАТ виділяють і тканинні базофіли, що вказує на участь ФАТ в анафілактичних реакціях.

Зростання клітин здійснюється під дією різних факторів росту і цитокінів. Клітинні гени, які відіграють провідну роль в проліферативному відповіді на фактори росту, самі продукують ці чинники. Клітинна проліферація контролюється головним чином протоонкогенами. Зміна їх експресії або активності призводить до зміни клітинного росту. Існують гени, які діють як супресори клітинної проліферації. Вони можуть контролювати зростання нормальних клітин і брати участь в процесі клітинної трансформації. Втрата цих генів є важливим моментом у розвитку різних пухлин [1, 2, 5].

Запалення характеризується локальним екстравазальним накопиченням лейкоцитів кров'яного русла та інших мезенхімальних клітин, білків плазми і рідини в місцях пошкодження, інфікування або антигенної стимуляції [1-3].

Першим помітним етапом гострого запалення є розширення судин в місці запалення. Там відбувається уповільнення кровотоку, стаз і вихід лейкоцитів з кров'яного русла в місці пошкодження органу або тканини. Розширення судин обумовлюють вазодилататори. Однак, виявилось, що ін'єкція таких вазодилататорів не викликає вираженого запалення. Лише поєднання хемоаттрактантів і вазодилататорів помітно посилювало проникність стінки судин і накопичення лейкоцитів. У свою чергу, хемоаттрактанти без вазодилататорів не здатні викликати запалення. Хемоаттрактантами нейтрофілів є f-Met-Leu-Phe або C5a. Більшість вазодилататорів діє опосередковано, стимулюючи ендотеліальні клітини до виділення медіаторів, здатних зменшувати тонус гладенько-м'язових клітин, що знаходяться нижче. На даний момент описано 2 ендотеліальних фактори, що викликають виражену вазодилатацію. По-перше, простациклін (PGI₂), який утворюється з арахідонової кислоти при стимуляції ендотеліальних клітин такими агоністами, як тромбін, гістамін і лейкотрієн C₄ (LTC₄). Вони викликають підйом рівня вільного кальцію в цитоплазмі. Збільшення кількості Ca активує фосфоліпазу A₂, яка сприяє виділенню арахідонової кислоти з фосфоліпідів плазматичної мембрани. Синтез PGI₂ залежить від дози агоніста, активності фосфоліпази A₂ в ендотеліальних клітинах і концентрації ферментів, що перетворюють арахідонову кислоту в простациклін. Їх рівень підвищується при обробці ендотеліальних клітин ІЛ-1 або ФНО- α . Цитокиноактивований ендотелій під дією гістаміну або тромбіну виділяє набагато більше простацикліну, ніж необроблений. Механізм відповіді ендотеліальних клітин на вплив гістаміну і тромбіну, з одного боку, та ІЛ-1 і ФНО α , з іншого, різний. Цитокіни ІЛ-1 і ФНО α викликають в цих клітинах зміну білкового синтезу, в результаті чого клітини набувають нових функціональних здібностей. Цей процес, що триває кілька годин, а іноді і днів, отримав назву ендотеліальної активації. Відповідь на дію агоністів (гістаміну, тромбіну) розвивається швидко і не залежить від білкового синтезу. Він названий ендотеліальною стимуляцією [7, 14].

Другий основний дилататор, що продукується

стимульовани ендотеліальними клітинами, названий ендотеліальним релаксуючим фактором (EDRF). Провідним компонентом EDRF є оксид азоту (NO), який утворюється так само, як його агоніст простагліцилін, при підйомі рівня вільного цитоплазматичного Ca. Крім того, ендотеліальні клітини продукують речовини, які сприяють скороченню гладеньком'язових клітин. Такими вазоконстрикторами є ендотелін (EH-1) і ТцФР. ТцФР виділяється з ендотеліальних клітин (ЕК) під дією певних стимулів, таких як тромбін. Синтез ТцФР посилюється при впливі на ЕК ІЛ-1 і ФНО α . Стимульовані ЕК синтезують також ФАТ – ліпідний медіатор, що володіє як релаксуючою, так і констрикторною дією залежно від ефекторної концентрації. Хоча ендотеліальні клітини здатні продукувати як релаксанти, так і констриктори, в зоні запалення переважає вазо-дилаторний ефект, що підсилюється дією ІЛ-1 і ФНО α . Виділення медіаторів, які запускають синтез ендотеліальних дилаторов, залежить від запальних стимулів. Інфільтруючі зону пошкодження базофіли або периваскулярні тканинні базофіли є важливими джерелами гістаміну. Нейрони здатні стимулювати тканинні базофіли. (Тому реакція уповільненого типу інтенсивніша в іннервованих, ніж в денервованих тканинах). Ендотоксини мікроорганізмів можуть активувати коагуляційну систему і систему комплементу, викликаючи продукцію тромбіну і білкового анафілаксіну, наприклад, С5а. У зоні запалення сповільнюється кровотік і підсилюється судинна проникність. Спостерігається 4 види змін ендотеліальних клітин, пов'язаних з посиленням проникності судин: 1) скорочення клітин, 2) реорганізація цитоскелета і контактів цих клітин, 3) пошкодження ендотелію з ретракцією, лізисом і відшаруванням, 4) відшарування ендотелію без лізису [10, 11, 24, 28].

Агоністи, дія яких призводить до збільшення кількості вільного цито-плазматичного Ca, викликають скорочення ЕК і їх відділення один від одного. Скорочення ендотеліальних клітин відбувається дуже швидко (хвилини) і призводить до посилення проникності для рідини і плазмових білків (але не клітин крові). Плазморагія, що супроводжує дилатацію, сприяє розвитку стази крові. Цей процес одержав назву «маргінація» або «крайове стояння лейкоцитів». Агоністи мають різний термін дії на ендотелій. Гістамін, наприклад, викликає ефект, який триває не більше 30 хвилин, тобто час, що дорівнює періоду існування самого медіатора. У той же час ефект від дії інших агоністів, наприклад, LTВ4, триває 1 годину і більше [10, 11, 14].

Цитокіни викликають структурну реорганізацію цитоскелету ендотеліальних клітин, що підвищує судинну проникність, що супроводжується довготривалим ефектом [2, 7].

Лейкоцити, особливо нейтрофіли, можуть пошкоджувати ендотеліальні клітини. Механізм цього пошкодження неясний, можливо, радикали кисню і протеолітичні ферменти залучаються до цього процесу. Лімфоцити, включаючи цитолітичні Т-лімфоцити і лімфокінактивовані кі-лерні клітини, також можуть пошкоджувати ендотеліальні клітини, ймовірно, через кисеньнезалежні механізми, що використовуються лі-мфоцитами для лізису інших клітин-мішеней. Пошкоджені ендотеліальні клітини можуть скорочуватися чи лізуватися, в інших випадках, відділятися від базальної мембрани, що лежить нижче. Нарешті, пошкодження ендотелію може

призводити до оголення судинної стінки внаслідок значного відшарування ендотелію без лізису клітин під дією факторів ендотеліально-матричної взаємодії [1, 2, 28].

Таким чином, зміни, що виникають в ендотеліальних клітинах, супроводжуються посиленням ендотеліально-лейкоцитарних взаємодій. Крім стимуляції цитокінами або бактеріальними продуктами, ендотеліальні клітини мікроциркуляторного русла поблизу зони запалення набувають здатність «ловити» лейкоцити, що близько проходять. Після зупинки (захоплення) в мікроциркуляторному руслі лейкоцити активуються, в результаті чого контакт з ендотелієм стає тіснішим, а потім лейкоцити мігрують крізь судинну стінку. Лейкоцити, що мігрували під дією хемоаттрактанта, прямують до місця впровадження патогенного агента.

Взаємодію між лейкоцитами і ендотелієм забезпечують три суперсімейства адгезивних молекул: інтегрини, імуноглобуліни та селектини. Інтегрини і селектини лейкоцитів забезпечують адгезію циркулюючих клітин до ендотелію, а селектини та члени сімейства імуноглобулінів на ендотелії служать лігандами (контррецепторами) для лейкоцитарних рецепторів.

Адгезія нейтрофілів до ендотеліальних клітин є найбільш ранній етап гострого запалення. Ступінь вираженості акумуляції нейтрофілів і число адгезивованих клітин залежать від природи запального агента. Активація нейтрофілів у запаленні строго регулюється, але виділення протеаз, утворення вільних радикалів кисню і метаболітів арахідонової кислоти все ж сприяють пошкодженню судинної стінки. Нейтрофіли постійно експресують на своїй поверхні адгезивні молекули, число і функціональний статус яких швидко змінюються у відповідь на дію специфічних стимулів. Серед цих молекул виділяють β -2 інтегринів і L-селектин. У плазматичній мембрані лейкоцитів присутні 3 інтегрини. Адгезію нейтрофілів до ендотеліальної мембрани інгібують моноклональні антитіла до цих інтегринів. Після активації нейтрофілів хемотаксичними факторами, іонофорами або форболовим ефіром їх адгезивна здатність різко підвищується. Ця адгезія транзитрна і опосередкована інтегринами CD11a \ CD18 і CD11 β \ CD18 [5, 7]. Останній є у гранулах нейтрофілів і швидко транслюкується після активації клітин на їх поверхню, причому при цьому відбувається якісна зміна його структури, в результаті якої відбувається швидке зростання його функціональної активності (авідності). Потім посилення адгезії досягається за рахунок появи нових копій CD11 β \ CD18. CD11a \ CD18, також бере участь в адгезії нейтрофілів, в кількісному відношенні не приростає. Крім того, для адгезії нейтрофілів потрібне функціональне підвищення авідності β -2 інтегринів [5].

У адгезії нейтрофілів до ендотеліальних клітин беруть участь і L-, P-і E-селектини. β -2 інтегрини і L-селектин можуть синергічно взаємодіяти при міграції нейтрофілів в зону запалення. Клітини активованого ендотелію синтезують ряд біологічно активних молекул, зокрема, ФАТ, що забезпечують адгезію гранулоцитів до ендотеліальних клітин. ФАТ постійно не присутній у ендотеліальних клітинах, що знаходяться у спокої, але синтезується протягом декількох хвилин після їх стимуляції тромбіном, гістаміном, LTC4 та іншими агоністами. На відміну від інших клітин ФАТ не виділяється ендотеліальними клітинами в позаклітинний простір, а експресується на їх поверхні у вигляді

мембрано-зв'язаного медіатора. ФАТ, пов'язаний з ендотелієм, активує нейтрофіли при взаємодії з поверхневим рецептором нейтрофілів, який є членом сімейства семи мембрано-зв'язаних G-білків. Зв'язування цього рецептора з ФАТ підсилює експресію інтегринів CD11a \ CD18 і CD11b \ CD18. Таким чином, ФАТ діє як сигнал, що індукуює адгезивність нейтрофілів через β -2 інтегринову систему [5].

Під впливом іншої групи агоністів, ІЛ-1, ФНО α і ЛПС, ендотеліальні клітини синтезують іншу сигнальну молекулу, раніше відому як нейтрофілактивуючий фактор (NAF, NAP-1) – ІЛ-8. Після стимуляції ендотеліальних клітин синтез ІЛ-8 здійснюється протягом 4-24 годин. ІЛ-8 є потенційним хемоатрактантом для нейтрофілів і може впливати на трансміграцію лейкоцитів у випадку синтезу його ендотеліальними клітинами. На відміну від ФАТ він виділяється в рідкій фазі, але може бути пов'язаний з базальною поверхнею ендотеліальних клітин. ІЛ-8 активує нейтрофіли, зв'язуючись зі специфічним рецептором, також належить до сімейства G-білків. В результаті дії ІЛ-8 підвищується густина β -2 інтегринів, посилюється адгезія нейтрофілів до ендотеліальних клітин, що знаходяться в спокої, і субендотеліальному ЕЦМ, але зменшується адгезія до цитокінактивованого ендотелію, експресує Е-селектин. Є й інші сигнальні молекули, які синтезуються активованим ендотелієм. Подібно нейтрофілам ендотеліальні клітини експресують на своїй поверхні ряд адгезивних молекул. Крім лігандів для L-селектину і β -2 інтегринів, на цих клітинах ідентифіковані P-і E-селектини. P-селектин транслюкується з ендотеліальних секреторних гранул і поверхні клітини після стимуляції її тромбіном або гістаміном, потім відбувається швидка інтерналізація. Це відбувається одночасно з адгезією нейтрофілів до активованого ендотелію. P-селектин може зв'язуватися з неактивними нейтрофілами без участі β -2 інтегринів. P-селектин опосередковує транзиторну оборотну адгезію нейтрофілів до гістаміну \ тромбін активованого ендотелію в кооперації з ФАТ [1-7]. Ендотеліальні клітини, стимуливані ІЛ-1, ФНО α і ЛПС, синтезують Е-селектин. Для поверхневої експресії Е-селектину потрібно близько 1 години. Адгезія нейтрофілів до ендотелію, обумовлена Е-селектином, має важливу особливість, – після зникнення Е-селектину спостерігається локальне посилення адгезії. Е-селективна адгезія здійснюється без акти-вації β -інтегринової системи. При ендотеліально-лейкоцитарній взаємодії окремі молекулярні системи діють комплексно, в певній комбінаційній послідовності. Комбінація молекулярних систем може бути використана також для специфічної адгезії та інших гранулоцитів. Еозинофіли і базофіли, подібно нейтрофілам, при активації зв'язуються з ендотелієм за допомогою β -інтегринової системи. Крім того, еозинофіли також зв'язуються з VCAM-1, присутньої тільки на цитокінактивованому ендотелію, за допомогою VLA-4 (β -1 інтегринів), якого немає на нейтрофілах. Запалення є дуже динамічним процесом. Вже через 4 години на запальному інфільтраті і судинному руслі починаються зміни: зменшується число нейтрофілів і зростає число мононуклеарних лейкоцитів (моноцитів і лімфоцитів). Ці зміни корелюють зі зміною фенотипу адгезивних молекул, які експресуються ендотеліальними клітинами. Так, через 6-8 годин після дії запальних цитокінів експресія Е-селектину (ELAM-1) починає зменшуватися

за рахунок як зниження його синтезу, так і посилення процесів інтерналізації і деградації. Синтез ICAM-1, навпаки, постійно збільшується і виходить на стабільний рівень експресії через 24 години після початку запалення. Паралельно з підвищенням експресії ICAM-1 на поверхні ендотеліальних клітин з'являється інша адгезивна молекула VCAM-1, що відноситься, як ICAM-1 і ICAM-2, до суперсімейства імуноглобулінів. Лігандом для VCAM-1 служить молекула β -1 інтегринового сімейства – VLA-4, яка експресується на мононуклеарних лейкоцитах, але не на нейтрофілах. Т-лімоцити, мігруючи у вогнище запалення, є клітинами пам'яті, тобто клітинами, попередньо стимульованими антигеном. Поряд з VLA-4, вони експресують іншу адгезивну молекулу CD44, також забезпечує зв'язок Т-клітини пам'яті з ендотелієм. Подібно до нейтрофілів, Т-клітини з'являються у відповідь на дію ІЛ-8, який посилює взаємодію CD11a \ CD18 (LFA-1) з ICAM-1 [1, 2, 5].

На відміну від лімфоцитів, моноцити у вогнищі запалення з'являються пізніше. Моноцити нечутливі до дії ІЛ-8, але реагують на продукт гена JE людини або моноцитарний хемотаксичний білок (MCP-1). ІЛ-1 і ФНО α стимулюють ендотеліальні клітини до синтезу JE \ MCP-1. Активовані моноцити експресують на поверхні β -1 (VLA-4) і β -2 (LFA-1, Mac-1)-інтегринові молекули, що зв'язуються з ICAM-1 і VCAM-1. ІЛ-1 і ФНО α в цьому процесі служать активаторами експресії адгезивних молекул як на лейкоцитах, так і ендотеліальних клітинах. Крім цих цитокінів, в осередку експресії утворюється ІФН γ . Він підсилює експресію ICAM-1, особливо, в пізні терміни запалення (24-72 год.), індукуює продукцію JE \ MCP-1 і підвищує здатність ФНО α індукувати експресію ELAM-1 і ICAM-1 на ендотеліальних клітинах.

У процесі міграції, як і в процесі адгезії, також спостерігається взаємодія лейкоцитів з ендотелієм. Незважаючи на те, що лейкоцити здатні синтезувати ферменти, що руйнують базальну мембрану, ендотеліальні клітини також сприяють посиленню проникності бар'єру. Цитокіни, такі як ІЛ-1, ФНО α , ІФН γ , ТФР β , змінюють протеазно / антипротеазний баланс, що призводить до пошкодження білків базальної мембрани ферментативною системою ендотеліальних клітин [14, 27].

Посилення або послаблення експресії різних цитокінів та адгезивних молекул має тимчасову залежність, що регулює еволюцію запального процесу. Зміна авідності одних адгезивних молекул, поява або зникнення інших, синтез і продукція різних медіаторів призводять до міграції певних клітинних пулів в різні відрізки часу. При опіках в зоні термічного ураження відбувається утворення великої кількості біологічно високо активних речовин, – медіаторів [27], які є пусковим механізмом для розвитку місцевих судинно-мезенхімальних змін, які є суттю запалення. Вони включають гістамін, серотонін, кініни, оксиданти, метаболіти арахідонової кислоти, цитокіни та ін. Найбільш рано з'являється гістамін, який вивільняється з тканинних базофілів і серотонін з тромбоцитів, пошкоджених термічним впливом. Серед оксидантів важлива роль належить кисневим радикалам – нестабільним метаболітам кисню, які мають непарний електрон і тому володіють потужним окислювальним потенціалом. Одним з основних таких радикалів є гідроксильний аніон. Він утворюється в результаті ферментативних реакцій. Відразу

після опіку його утворення відбувається в тканинах при шемії та погіршенні їх перфузії внаслідок порушень мікроциркуляції в області ураження. В результаті дії ксантиноксидази на субстрати ксантину і гіпоксантину в присутності кисню відбувається утворення супероксиду кисню (O_2^-) і перекису водню (H_2O_2). Гістамін, що вийшов із тканинних базофілів ураженої шкіри, підсилює місцеву ксантиноксидазну активність. Пізніше гідроксильний аніон утворюється нейтрофілами. Супероксид кисню і перекис водню продукуються білими клітинами під дією міє-лопероксидази. Надалі, і в тому, і в іншому випадку, в результаті реакції перекису водню з іоном заліза утворюється гідроксильний аніон, який активно взаємодіє з ненасиченими жирними кислотами мембран, перш за все з арахідонової, з утворенням перекисів ліпідів і пошкодженням клітинних мембран, порушуючи таким чином їх функцію. Вони також посилюють запалення, продукуючи хемоаттрактанти і можуть порушувати функцію білих клітин. При опіках оксиданти беруть велику участь у запуску різних реакцій. Під їх впливом порушується судинна проникність, пошкоджується функція клітин в результаті процесів переокислення їх ліпідів, ініціюється і підтримується локальна і системна запальна відповідь, розривається інтерстиціальний матрикс, послаблюється фагоцитуюча здатність макрофагів, пошкоджується клітинна ДНК, ініціюється метаболічний каскад арахідонової кислоти [10, 11, 27].

Відомо й безліч системних відповідей, викликаних оксидантами: 1) збільшення перекисів ліпідів в циркуляції, 2) гемоліз еритроцитів, 3) системна запальна відповідь після локального опіку також обумовлена активацією комплементу гідроксильним аніоном. Крім того, відразу ж після опіку починається ліпідне переокислення в легенях, печінці, нирках та інших тканинах.

Антиоксиданти знижують інтенсивність системних реакцій. В експериментальних роботах було показано, що підвищену проникність при локальних опіках можна послабити інгібіторами ксантиноксидази. Їх застосування в інфузійній терапії знижує потребу в рідинній терапії, так само, як і рівень оксидантів [1-4].

З розвитком місцевого запального процесу в області термічного ураження продукція місцевих і системних медіаторів збільшується. В результаті вивільнення у зоні термічного ураження фосфоліпази А2 відбувається запуск каскадних перетворень арахідонової кислоти з утворенням продуктів циклооксигеназного і ліпоксігеназного шляхів реакції (тромбоксанів, простагландинів, простагландинів і лейкотрієнів), які володіють сильною вазоактивною дією і сприяють підвищенню проникності мембран шляхом її пошкодження. Джерелами лейкотрієнів (ЛТ) є лейкоцити в зоні термічного ураження. ЛТС4, ЛТД4 і ЛТЕ4 викликають звуження судин і бронхів і підвищують судинну проникність в 1000-5000 разів сильніше, ніж гістамін. Застосування в експерименті інгібітора лейкотрієнів ІСІ-198, 615 сприяло зменшенню проникності мембран і екстравазації, однак, цей результат спостерігався в тому випадку, якщо введення препарату проводилося не пізніше, ніж протягом 15 хв. після опіку [20, 21]. Зниження інтенсивності ферментативних перетворень арахідонової кислоти, а отже зменшення кількості вазоактивних медіаторів в зоні термічного ураження, викликають аспірин та інші нестероїдні протизапальні препарати, застосовуван-

ня яких при отриманні опіку цілком доступно в порядку першої само-та взаємодопомоги. Однак, позитивний результат може бути досягнутий тільки при прийомі їх відразу після отримання опіку [24].

У розвитку запалення при опіках важлива роль належить цитокінам і насамперед фактору некрозу пухлини (ФНП) і інтерлейкіну-1 (ІЛ-1). Встановлено, що відразу після великих глибоких опіків рівень ФНП- α в сироватці крові підвищується, причому це підвищення у померлих хворих більше, ніж у тих, що вижили. Здатністю активувати макрофаги і тим самим збільшувати продукцію ФНП- γ та ІЛ-1 володіє тканинна рідина, взята з-під опікового струпа [8]. ІЛ-1 одним з перших впливає на активацію Т-лімфоцитів, сприяючи підвищенню адгезії нейтрофілів і лімфоцитів з ендотеліальними клітинами. Встановлено, що рівні сироваткових ФНП- α , ІЛ-1- β , та ІЛ-6 відразу після опіку значно зростають, а потім до 2-3-го тижня після опіку знижуються, але до моменту повного загоєння ран знову підвищуються, не досягаючи, однак, того рівня, який був відразу після опіку [22, 23].

Пік спонтанної проліферації та продукції цитокинів, зокрема ІЛ-1, ІЛ-2 та ІЛ-6, в клітинах лімфатичних вузлів, дренажних зон термічного ураження, спостерігається на 3-й день після опіку [2,12].

Величина і динаміка змін ФНП- α , ІЛ-1- β та ІЛ-6 відображає тяжкість перебігу опікової хвороби і характер загоєння опіків, а по зміні рівня циркулюючого ІЛ-8 можна судити про ступінь ураження дихальної системи [16, 25].

Надалі при великих глибоких опіках, ускладнених органом недостатністю та інфекцією, рівень ІЛ-1 в крові знижується, що, очевидно, зумовлено виснаженням моноцитів, якими продукується цей цитокин [15]. Навпаки, рівень ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8 у таких хворих підвищується і досягає дуже високих значень при синдромі системної запальної відповіді (сепсисі) [26]. Ці цитокини стимулюють продукцію адгезивних молекул CD 11a, CD 11b, CD 18, які з'являються у великих кількостях у хворих з обширними глибокими опіками при поліорганній недостатності, септичному шоці. Їх високий рівень в крові був виявлений у всіх загиблих [18].

Циркулюючі імуносупресивні сполуки, такі як простагландин Е2, можуть негативно вплинути на утворення і дію інтерлейкіну-2. Дефіцит цього цитокину відіграє важливу роль у зниженні резистентності до інфекції опікових хворих. З іншого боку, роботами А.Ковал-Верн [13] показано, що ІЛ-2 сприяє у обпалених мультисистемному органному набряку, нейтрофілній секвестрації в легенях і активації тромбоцитів. Нейтрофільна акумуляція, активація та екстравазація в шкірі і в легенях посилюється в результаті підвищення рівня інтегрину ІСАМ-1 (міжклітинна адгезивна молекула), який впливає на проникність судин шкіри і легенів [14].

При опіках відбувається вихід інтерлейкіну-6, який ініціює утворення в печінці білків гострої фази. Розвивається гіперметаболізм з одночасним посиленням розпадом м'язової тканини. У обпалених рівень сироваткового ІЛ-6 досягає піку приблизно через тиждень після отримання опіку і цей підйом співпадає зі збільшенням рівня ендотоксинів. Дуже високий вміст його в плазмі спостерігається у хворих, які гинуть. ІЛ-6 стимулює продукцію антитіл (Т-клітинний фактор або фактор, що звільняється Т-лімфоцитами). Він сприяє дозріванню В-клітин в антителопродукуючі плазматичні клітини.

Подальший розвиток запальної реакції та інфекції при опіках пов'язаний з оксидантами, що утворюються в більшій мірі в лейкоцитах, ніж у результаті ішемії та порушенні перфузії уражених тканин. Поява оксидантів пов'язано також і з дією ендотоксину, який є ще одним ініціатором запалення. Він з'являється в циркуляції через кілька днів після отримання опіку. Дослідженнями С. К. Ogle [19] показано, що у обпалених поява токсичних ознак збігається з продукцією ентецитами великої кількості ФНП та ІЛ-6, які, як вважають автори, зумовлюють токсичні прояви. У відповідь на ендотоксин також відбувається вихід великої кількості медіаторів, що включають метаболіти арахідонової кислоти, оксиданти і цитокіни, особливо ФНП. Встановлено, що вихід групи медіаторів, таких як оксиданти і метаболіти арахідонової кислоти, ініціюється цим цитокіном, головним чином у фазі післяопікового запалення з ендотоксемією та/або інфекцією.

Ендотоксин веде також до імуносупресії, хоча механізм цього впливу залишається нез'ясованим. Вважається, що основним джерелом ендотоксину є поверхня рани і шлунково-кишковий тракт [28].

У даний час для клінічних цілей використовується безліч антиоксидантів, інгібіторів каталази, супероксидсмутизи і ксантин оксидази, а також новий клас засобів, званих 21-аміностероїдами, з антиоксидантними властивостями. Щодо останніх показано, що застосування їх після опіку не попереджає змін судинної проникності, що настають після опіку, а введення, зокрема U75412E, до опіку істотно зменшує порушення проникності мікросудин [9].

Відразу після пошкодження тканини починається процес репарації. Початкова фаза характеризується інфільтрацією зони пошкодження запальними, імунними і мезенхімальними клітинами. На наступних етапах відбувається проліферація мезенхімальних клітин і відкладення компонентів ЕЦМ, спрямовані на заміщення виниклого дефекту. В цьому процесі важливу роль відіграють секреторні медіатори, які продукують запальні та мезенхімальні клітини. Мононуклеарні фагоцити відіграють центральну роль в процесі репарації, оскільки продукують медіатори, багато з яких викликають проліферацію фібробластів і посилення ними продукції компонентів позаклітинного матриксу (ІЛ-1, ФНПа, ТФРв, ТцФР, ФРФ, ЕФР, ІФНв, ІФНу). У зоні пошкодження зазвичай спостерігається також скупчення тромбоцитів, які, поряд з моноцитами / макрофагами, служать

основним джерелом ТФРв – провідного цитокіну репарації. Дегрануляція цих клітин призводить до вивільнення даного цитокіну в навколишнє середовище і викликає розвиток складного процесу, що включає посилення хемотаксису нейтрофілів, моноцитів і фібробластів, індукцію ангиогенеза, контроль продукції інших цитокінів та різних запальних медіаторів [10, 11, 27].

У рідині опікових міхурів виявлено велику кількість цитокінів і факторів росту, які стимулюють загоєння рани. Так, у значних кількостях там є тромбоцитарний фактор росту, ІЛ-6 і трансформуючий фактор росту. У невеликих кількостях виявлені епідермальний фактор росту і фактор росту фібробластів і дуже низькі рівні мали ІЛ-1а, ІЛ-1в та ІЛ-8. Додавання 1% міхурової рідини до середовища для культивування клітин сприяло кращому росту кератиноцитів [20].

Т-клітини також відіграють важливу роль в процесі репарації. Вони накопичуються в зоні пошкодження і при цьому відбувається зсув співвідношення хелпери \ супресори в бік Т-хелперів. Моноцити / макрофаги, активовані медіаторами Т-хелперів, виділяють фіброгенні цитокіни, що викликають проліферацію фібробластів і синтез колагену [17].

У розвитку гіпертрофічних рубців після опіків важливу роль відіграють порушення імунологічного характеру, які виникають в результаті порушення біосинтезу деяких цитокінів і призводять до масивної інфільтрації шкіри активованими Т-лімфоцитами. Ці клітини, поряд з макрофагами, посилюють експресію ІЛ-2, який активно впливає на проліферацію і дозрівання деяких клітин. Встановлено, що на кератиноцитах і фібробластах в гіпертрофічних рубцях має місце ненормальна експресія HLA DR і ICAM-1 (CD-54), а також CD-36 [6]. При дослідженні профілю цитокінів Т-клітинних клонів, які перебували в дермі і епідермісі гіпертрофічних рубців, виявлено, що в активній фазі ці рубці сильно інфільтровані лімфоцитами Тип-0 – Тип1, які продукували велику кількість IFN-гамма і невеликі ІЛ-4. У виділенні інтерферону в рівній мірі брали участь клони CD4 + TCR і CD-8 TCRa / b. У стадії ремісії рубця рівень інтерферону був в 4-6 разів нижче [4].

Последовне вивчення молекулярних механізмів відновлення втраченого в результаті опіку шкірного покриву дає надію на розробку методів лікування, заснованих на контролі молекулярної фізіології запалення і репарації.

Список літератури:

1. Оглоблина О.Г. Биохимические механизмы участия нейтрофилов в реакциях острого воспаления / О.Г. Оглоблина // Вопросы мед. химии. – 1988. – №5. – С. 2-9.
2. Клименко М.О., Нетюхайло Л.Г. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М.О. Клименко, Л.Г. Нетю-хайло. – Полтава, 2009. – 118 с.
3. Arturson G. How are prostaglandins and leukotrienes involved in immunological alterations? / G. Arturson // J. Trauma.-1984.-№9.- P.128-136.
4. Bernabei P., Rigamonti L., Ariotti S. Functional analysis and T-lymphocytes infiltrating the dermis and epidermis of post-burn hypertrophic scar tissues / P. Bernabei, L. Rigamonti, S. Ariotti // Burns. – 1999. – № 24. – P. 8-43.
5. Castagnoli C., Stella M., Menegatti E. CD 36 is one of the immunological markers expressed by keratinocytes in active hypertrophic scars / C. Castagnoli, M. Stella, E. Menegatti // Ann. of burns and fire disasters. – 1995. – №4. – P. 214-219.
6. Castagnoli C., Stella M., Maglicani G. Similar ectopic expression of ICAM and HLA Class II molecules in hypertrophic scars following thermal injury / C. Castagnoli, M. Stella, G. Maglicani // Burns. – 1994. – Vol.20. – P. 403-408.
7. Castagnoli C., Trombotto C., Stella M. Expression of functional interleukin 2 receptor in post-burn hypertrophic scars / C. Castagnoli, C. Trombotto, M. Stella // Ann. of burns and fire disasters. – 1996. – №4. – P. 216-221.
8. Chen J., Zhon Y., Zhon X. An experimental study on systemic inflammatory response syndrome induced by subeschar tissue fluid / J. Chen, Y. Zhon, X. Rong // Burns. – 2000. – Vol. 26. – P. 149-155.

9. Dyess D., Collins J., Ardell J. Modulation of microvascular permeability by 21-aminosteroids after burn injuries / D. Dyess, J. Collins, J. Ardell // *J. Burn Care Rehabil.* – 2000. – Vol. 21. – P. 406-413.
10. Friedl H., Till G., Trentz O. Role of histamine, complement and xanthine oxidase in thermal injury of skin / H. Friedl, G. Till, O. Trentz // *Am. J. Pathol.* – 1989. – № 1. – P. 203-218.
11. Guilbaud J. Burn and sepsis: Immunological overview. In «Lipid mediators in the immunology of shock» / J. Guilbaud // *Life Sciences.* – 1987. – Vol. 137. – P. 3-21.
12. Kataranovski M., Kucuk J., Colic M. Post-traumatic activation of draining lymph node cells II. Proliferative and phenotypic characteristics / M. Kataranovski, J. Kucuk, M. Colic // *Burns.* – 1994. – Vol. 20. – P. 403-408.
13. Kowal-Vern A., Walenga J., Sharp-Pucci M. Post-burn oedema and related changes in interleukin-2, leukocytes, platelet activation, endothelin-1 and C1 esterase inhibitor / A. Kowal-Vern, J. Walenga, M. Sharp-Pucci // *J. Burn Care Rehabil.* – 1997. – Vol. 18. – P. 99-113.
14. Lewis R. How are prostaglandins and leukotrienes involved in immunological alterations? / R. Lewis // *J. Trauma.* – 1984. – № 9. – P. 125-128.
15. Lin X., Yang Z., Luo Z., Li A. Clinical significance of the change of blood monocytic interleukin-1 production in vitro in severely burned patients / X. Lin, Z. Yang, Z. Luo, A. Li // *Burns.* – 1994. – № 4. – P. 302-306.
16. Marano M., Fong Y., Moldawer L. Serum cachectin / tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality / M. Marano, Y. Fong, L. Moldawer // *J. Surg. Gynecol. Obstet.* – 1990. – Vol. 170. – P. 328.
17. Nakajima N., Utsunomiya T., Kobayashi M. In vitro induction of anti-type 2 T-cells by glycyrrhizin / N. Nakajima, T. Utsunomiya, M. Kobayashi // *Burns.* – 1996. – №8. – P. 612-617.
18. Nakae H., Endo S., Yamada Y., Inada K. Bound and solution adhesive molecule and cytokine levels in patients with severe burns / H. Nakae, S. Endo, Y. Yamada, K. Inada // *Burns.* – 2000. – Vol. 26. – P. 139-44.
19. Ogle C., Mao J., Hasselgen P., Alexander J. Production of cytokines and prostaglandin E2 by subpopulations of guinea pig enterocytes: effect of endotoxin and thermal injury / C. Ogle, J. Mao, P. Hasselgen, J. Alexander // *J. Trauma.* – 1996. Vol.41. – P. 298-305.
20. Ono I., Gunji H., Zhang J. A study of cytokines in burn blister fluid related to wound healing / I. Ono, H. Gunji, J. Zhang // *Burns.* – 1995. – № 5. – P. 352-355.
21. Santos X., Castilla C., Martin M. Role of leukotrienes in the physiopathology of the response to experimental burn / X. Santos, C. Castilla, M. Martin // *Ann. of burns and fire disasters.* – 2000. – № 2. – P. 90-93.
22. Shehab El-Din S., Aref S., Salama O., Shouman O. Serum cytokines following thermal injury / S. Shehab El-Din, S. Aref, O. Salama, O. Shouman // *Ann. of Burns and Fire Disasters.* – 1996. – №1. – P. 18-22.
23. Shehab El-Din S., Aref S., Salama O. Assessment of certain neutrophil receptors, opsonphagocytosis and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) following thermal injury / S. Shehab El-Din, S. Aref, O. Salama // *Ann. of Burns and Fire Disasters.* – 1998. – №1. – P. 27-33.
24. Warden G. Burn shock resuscitation / G. Warden // *World J. Surg.* – 1992. – № 16. – P. 16-23.
25. Yamada Y., Endo C., Inada K. Tumor necrosis factor- α and TNF receptor I, II levels in patients with severe burns / Y. Yamada, C. Endo, K. Inada // *Burns.* – 2000. – № 26. – P. 239-244.
26. Yeh F., Lin W., Shen H., Fang R. Changes in circulating levels of interleukin 6 in burned patients / F. Yeh, W. Lin, H. Shen, R. Fang // *Burns.* – 1999. – № 25. – P. 131-136.
27. Yeo-Kyu Y., Demling R. The role of mediators in the response to thermal injury / Y. Yeo-Kyu, R. Demling // *World J. Surg.* 16, 30-36, 1992.
28. Zimmer S., Pollard V., Marshall G. Effect of endotoxin on Th1/Th2 response in humans / S. Zimmer, V. Pollard, G. Marshall // *J. Burn Care Rehabil.* – 1996. – № 17. – P. 491-496.

Нетюхайло Л.Г., Басараб Я.А.

Украинская медицинская стоматологическая академия

МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ОБОЖЕННЫХ

(обзор литературы)

Аннотация

Системная воспалительная реакция при тяжелой термической травме – это обязательный компонент течения ожоговой болезни в разные ее периоды. Три признака системной воспалительной реакции по классификации R. Bone – подъем температуры, увеличение частоты сердечных сокращений и частоты дыхания регистрируются у тяжелообожженных в периоды шока и острой ожоговой токсемии даже при неусложненном течении болезни, а в дальнейшем системная воспалительная реакция наблюдается в зависимости от наличия ран и ожоговой инфекции ран. Объединение системной воспалительной реакции и ожоговой раны, что безусловно является очагом инфекции, по классификации R. Bone должно расцениваться как «сепсис», но, далеко не у всех тяжело обожженных при этом диагностируется генерализованная инфекция. В 2000 году предложено объединенное определение системной воспалительной реакции с инфекционно-воспалительным очагом как «инфекционная системная воспалительная реакция», но этот термин в научной литературе не «прижился» и даже не дискутируется.

Ключевые слова: ожог, воспаление.

Netyukhaylo L.G., Basarab Y.A.
Ukrainian Medical Stomatological Academy

MECHANISMS OF INFLAMMATION IN DEIFICATION (a review of the literature)

Summary

Systemic inflammatory response in severe thermal injury – is a mandatory component of the course of burn disease in its different periods. Three signs of systemic inflammatory response classification R. Bone – podyom temperature, increased heart rate and respiratory rate are recorded in the periods in tyazheloozhennyh shock and acute toxemia Ojo – govoy even neuslozhnennom course of the disease, and further systemic inflammatory response in naablyudaetsya zavissmosti to availability burn wounds and wound infections. Combining systemic inflammatory imple – Ktsia and burn wounds, which certainly is a hotbed of infection, according to the classification of R. Bone should be regarded as «sepsis», but not all hard deification while being diagnosed generalizovanaya infection. In 2000 he proposed a unified definition of the system inflammatory phase reaction with infectious and inflammatory lesions as «infectious by a system inflammatory response», but this term in the scientific literature does not «caught» and not even debated.

Keywords: burn, inflammation.

УДК 616.24-002.5:616.36/.37]:575.113

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНИМ УРАЖЕННЯМ ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О., Сака А.А.
Буковинський державний медичний університет

Досліджено теоретичні питання визначення асоціації між наявністю поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (GSTT1, GSTM1) та перебігом туберкульозу легень із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи. Виявлено негативний вплив GSTM-null і GSTT-null генотипів у хворих на туберкульоз на процеси детоксикації та нагромадження в організмі метаболітів, які зумовлюють інтоксикацію та алергізацію організму [3, с. 4]. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять встановити нові ланки патогенезу легеневого туберкульозу із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи, знання яких може мати значення для розробки методів профілактики та більш ефективного лікування хворих на туберкульоз, у т.ч. і мультирезистентний.

Ключові слова: глутатіон-S-трансфераза, GSTT1, GSTM1, генний поліморфізм, мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція.

Постановка проблеми. При туберкульозі легень (ТБ) перебіг захворювання залежить від дії значної кількості чинників. Суттєву роль при цьому відіграють генетичні чинники як хворого, так і патогенного збудника. Результати окремих досліджень показали, що потенційними генами-модифікаторами для ТБ-інфекції є гени метаболізму ксенобіотиків [1, с. 33].

Особливої актуальності набуває питання досліджень системи генів метаболізму ксенобіотиків, у зв'язку з тим, що ферментами цієї системи здійснюється метаболізм не тільки більшості різноманітних за хімічною структурою екзогенних молекул, але й багатьох ендогенних речовин, зокрема, медіаторів запалення та лікарських препаратів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Аналіз цілого ряду досліджень показав, що найважливішими ферментами метаболізму ксенобіотиків є сімейство глутатіонтрансфераз [2, с. 7]. Глутатіон-S-трансферази (GST) – це родина ферментів II фази детоксикації, які каталізують детоксикацію значної частини ксенобіотиків, інтермедіатів запальних процесів – простагландинів та відіграють важливу роль у забезпеченні резистентності клітин до пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Легеневі GST відіграють важливу роль у первинному метаболізмі багатьох речовин (атмосферні поллютанти, тютюновий дим тощо), які потрапляють в

організм через дихальні шляхи. Цілий ряд досліджень виявив кореляцію між ступенем забрудненості атмосферного повітря та характером перебігу туберкульозу з підвищенням деструктивних та бацилярних форм серед хворих з вперше діагностованим туберкульозом [5, с. 1346]. Беручи до уваги зазначене вище, можна сформулювати роботу гіпотезу, яка передбачає, що наслідки активації процесів перексидного окиснення ліпідів при токсичній дії атмосферних сполук та пошкодуючого впливу активних форм кисню, що утворюються при оксидативному вибуху в процесі реалізації імунної відповіді, у хворих з мулевим алелем корегується менш ефективно. Суттєві відмінності в розподілі делеційних варіантів гена GSTM1 у хворих з наявністю та відсутністю деструктивних процесів у легенях, які виявили в обстежених хворих, дозволяють розцінювати делецію гена ферменту GSTM1 як фактор ризику розвитку деструкції легень [5, с. 12].

Система ферментів метаболізму ксенобіотиків – це сформований у процесі еволюції механізм адаптації організму до дії токсичних екзогенних і ендогенних речовин [1, с. 35].

За результатами багатьох досліджень поліморфізм GST, зокрема, гомозиготних делецій (null-алель) GSTM1 і GSTT1 є однією з причин підвищеної чутливості до шкідливої дії факторів оточуючого середовища, легеневої системи. Пока-