

60. Surfactant protein-B-deficient mice are susceptible to hyperoxic lung injury / K. Tokieda, HS. Iwamoto, C. Bachurski [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1999. – Vol. 21, № 4. – P. 463–472.
61. Single nucleotide polymorphism seeking long term association with complex disease / BW. Kirk, M. Feinsod, R. Favis [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – Vol. 30, № 15. – P. 3295–3311.
62. Shi MM. Enabling large-scale pharmacogenetic studies by high-throughput mutation detection and genotyping technologies / MM. Shi // *Clin Chem* – 2001. – Vol. 47, № 2. – P. 164–172.
63. Smith I. FcyRIIa and FcyRIIIb polymorphisms were not associated with meningococcal disease in Western Norway / I. Smith, C. Vedeler, A. Halstensen // *Epidemiol Infect.* – 2003. – Vol. 130, № 2. – P. 193–199.
64. Sorge NM. FcyR polymorphisms: implications for function, disease susceptibility and immunotherapy / NM. Sorge, WL. Pol, JG. Winkel // *Tissue Antigens* – 2003. – Vol. 61, № 3. – P. 189–202.
65. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome / TJ. Gregory, WJ. Longmore, MA. Moxley [et al.] // *J Clin Invest* – 1991. – Vol. 88, № 6. – P. 1976–1981.
66. Surfactant protein A (SP-A) is decreased in acute parenchymal lung injury associated with polytrauma / U. Pison, U. Obertacke, W. Seeger [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1992. – Vol. 22, № 11. – P. 712–718.
67. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / NC. Arbour, E. Lorenz, BC. Schutte [et al.] // *Nat Genet.* – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 187– 191.
68. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice / JC. Clark, SE. Wert, CJ. Bachurski [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1995. – Vol. 92, № 17. – P. 7794–7798.
69. Turner MW. Mannose-binding lectin (MBL) in health and disease / MW. Turner // *Immunobiology.* – 1998. – Vol. 199, № 2. – P. 327–339.
70. TLR4 gene variants modify endotoxin effects on asthma / M. Werner, R. Topp, K. Wimmer [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 112, № 2. – P. 323–330.
71. Variation in the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease/ S. Nadel, MJ. Newport, R. Booy [et al.] // *J Infect Dis.* – 1996. – Vol. 174, № 4. – P. 878–880.
72. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies / ES. Vesell // *Pharmacol Ther.* – 1989. – Vol. 41, № 3. – P. 535–552.

Резюме

#### РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНАНТЫ В РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

В. И. Похилько

По данным литературы проведен анализ роли генетического полиморфизма в развитии патологических состояний у детей и необходимость генетического тестирования с целью предупреждения развития заболеваний в будущем и разработки путей их ранней профилактики. На основании собственных экспериментальных и клинических исследований осуществлен анализ генетической детерминанты генов *GSTT1* и *GSTM1* у новорожденных, которые перенесли асфиксию.

**Ключевые слова:** новорожденные, асфиксия, полиморфизм генов, заболеваемость, цитокины.

Статья надійшла 3.02.2011 р.

#### THE ROLE OF GENETIC DETERMINANT IN THE DEVELOPMENT OF CRITICAL CONDITIONS IN INFANTS

V. I. Pokhylko

On the basis of professional literature data, the paper provides an analysis of the role of genetic polyformism in the development of pathological conditions in infants and a substantiation of the necessity of genetic testing with the purpose of preventing future illnesses and developing ways of early diagnosing thereof. On the basis of own experimental and clinical research, an analysis was conducted of the genetic determinant of *GSTT1* and *GSTM1* genes in newborns with asphyxia.

**Key words:** newborns, asphyxia, gene polyformism, morbidity, cytokines.

УДК: [616.24:616.5-001.17A]-092

Т.А. Сухомлин, Л.І. Петухайло  
ВІДІЗ України, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

#### ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ

Стаття присвячена актуальній проблемі комбустіології – вивченню впливу опікової хвороби на дихальну систему. Проведено аналіз сучасної літератури вітчизняних та закордонних авторів та представлені основні механізми ушкодження легень при опіковій хворобі.

**Ключові слова:** легені, опікова хвороба, сурфактант, гіпоксія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, протеоліз.

Опікова хвороба та різноманітні ушкодження органів і систем організму, до яких вона призводить, є однією з актуальних проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ, частота опіків серед усіх видів травм складає від 2% до

12% [7,9,15]. Опіки посідають третє місце в структурі смертності внаслідок отриманих травм [16]. Щорічно до медичних закладів України звертається понад 100 тисяч хворих з опіками. Опікова хвороба – це складний комплекс взаємопов'язаних патогенетичних реакцій та їх клінічних проявів, в основі якого лежить стресова реакція у відповідь на термічне пошкодження [13]. Важкість перебігу опікової хвороби залежить від загальної площі опіку та від величини глибоких уражень [30,31]. Ознаки опікової хвороби спостерігаються при поверхневих опіках більше 15-25% поверхні тіла та при глибоких опіках більше 10%. У дітей та людей похилого віку глибокі опіки навіть 5% поверхні тіла можуть призвести до тяжких наслідків. Погіршують прогноз при опіковій хворобі ураження дихальних шляхів. Вважається, що наявність опіку дихальних шляхів погіршує прогноз приблизно як глибокі опіки 10-15% поверхні тіла [3]. Летальність при приєднанні легеневих ускладнень досягає майже 50%, що робить питання ранньої діагностики та профілактики ушкоджень легень при опіковій хворобі важливою проблемою комбустіології.

В структурі опікової хвороби можна виділити чотири періоди: опіковий шок, опікова токсемія, септикотоксемія, реконвалесценція. Це розділення досить умовне, оскільки патологічні процеси не завжди можна чітко розмежувати. Так, останнім часом опіковий шок та токсемію об'єднують в гострий період опікової хвороби. В різні періоди розвитку хвороби, можна виділити основні патогенетичні механізми: перші 1-3 доби переважає гіповолемія та порушення мікроциркуляції, наступні 10-15 днів – явища інтоксикації, в подальшому – інфекції. При успішному лікуванні настає період реконвалесценції, що характеризується зворотнім розвитком порушень. Значна частина постраждалих гине в період опікового шоку, в пізніші строки до смерті хворих найчастіше призводить поліорганна недостатність (ПОН) та сепсис [4,32,34]. При ПОН розвиваються порушення функцій нирок, легень, серця, шлунково-кишкового тракту, печінки, центральної нервової системи (ЦНС) [32]. Найчастіше зустрічається в структурі синдрому недостатності органів дихання, яка розвивається у хворих з інгаляційними травмами, пневмоніями, набряком легень [4,15,17]. Існує декілька основних механізмів розвитку уражень респіраторної системи у обпечених хворих: пряме термічне ураження дихальних шляхів, вплив токсичних продуктів горіння, порушення мікроциркуляції та ураження легень ендogenousними токсинами. Клінічно це проявляється бронхоспазмом, набряком і деструкцією слизової оболонки дихальних шляхів, синдромом бронхіальної обструкції, інтоксикаційним синдромом [19,24]. У 26-50% випадків розвивається респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД). В результаті всі ці зміни призводять до значних порушень функцій дихальної системи. Основна функція легень – газообмін: поглинання кисню із довкілля та видалення із організму двоокису вуглецю. Окрім газообміну легені виконують багато метаболічних функцій, включаючи синтез сурфактанту та інших речовин, а також метаболізм багатьох біологічно активних речовин. Порушення цих функцій може значно вплинути на газообмін в легенях. Вивчення метаболізму біологічно активних речовин і пов'язаної з ним мікроциркуляції, протеолізу, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також регуляторного впливу біологічно активних речовин на обмін білків, ліпідів, вуглеводів сприяє уточненню патогенезу різних захворювань легень, зокрема ушкоджень легень при опіковій хворобі [21]. В різних періодах опікової хвороби діють численні патологічні чинники, що призводять до ушкодження легеневої тканини, тому треба розглядати їх дію в динаміці. Опіковий шок розвивається в перші години після травми і може тривати до 3 діб; його особливостями, в порівнянні з травматичним шоком, є виражена плазмовтрата та гемоліз. Надмірна аферентна імпульсація призводить до збудження, а потім гальмування ЦНС, подразнення симпатичної нервової системи та підвищення функції ендокринних залоз. Підвищується рівень АКТГ, вазопресину, катехоламінів, кортикостероїдів в крові [5,12]. В організмі виникає централізація кровообігу із спазмом периферійних судин та зменшенням об'єму циркулюючої крові. Гіповолемія один із провідних факторів, що призводять до розладу респіраторної функції легень. В малому колі кровообігу збільшується периферичний судинний опір, розвиваються застійні явища. Адекватна інфузійна терапія часто може попередити розвиток дихальної дисфункції [6]. Зниження ОЦК виникає переважно внаслідок плазмовтрати. У зв'язку з втратою бар'єрної функції шкіри, а також підвищенням проникності судин внаслідок дії вазоактивних речовин (гістамін, серотонін, брадикінін тощо), відбувається виражена плазмовтрата. Екстрауренальні втрати при площі опіку до 20-30% поверхні тіла досягають 50-100 мл/кг маси тіла [6,13]. В перші години після опіку об'єм позаклітинної рідини зменшується на 15-20%, що призводить до гемоконцентрації та гіпопротеїнемії (внаслідок втрати білків плазми крові). Розвиток внаслідок підвищення температури гемолізу є однією з причин підвищення калію в плазмі. Клітини крові руйнуються не тільки під час дії термічного чинника, а і пізніше внаслідок порушення колоїдно-осмотичної рівноваги, що призводить до анемії. Опікова анемія, що розвивається, поглиблює гіпоксію [13].

Важкі опіки викликають появу активних форм кисню (синглетний кисень, перекиси, супероксиданіон-радикал, гідроксил-радикал тощо), які деструктивно діють на тканини. Киснево-метаболічний вибух лейкоцитів, як неспецифічна реакція організму, набуває патологічного характеру, пошкоджуючи клітини та високомолекулярні сполуки [21]. При надлишковому утворенні активних форм кисню піддаються окисній модифікації білки. Опікова хвороба завжди супроводжується активацією ПОЛ, внаслідок розвитку стресової реакції, запальних змін та гіпоксії [14]. Водночас знижується активність антиоксидантної системи (АОС). Ступінь вираженості процесів ПОЛ залежить від розмірів та глибини опіків [18]. Рівні малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів можуть бути маркерами важкості травми [5,27]. Водночас знижується активність ендogenousної супероксиддисмутази (СОД). СОД переводить супероксиданіон-радикал в перекис водню, який далі руйнується каталазою. Введення препаратів СОД дозволяє знизити інтенсивність процесів ПОЛ; також запобігає інактивації оксиду азоту (NO), що суттєво покращує легеневий кровообіг та газообмін [33, 14]. Продукти ПОЛ пошкоджують мембрани клітин та внутрішньоклітинні органели, що супроводжується деструктивними змінами тканин та порушенням функції органів. Під дією продуктів ПОЛ підвищується проникність судин, пошкоджуються ендотеліоцити та клітини крові, зростає тромбоутворення, як

наслідок порушується мікроциркуляція. В результаті відбуваються зміни у всіх органах та системах. Порушується обмін білків, ліпідів, вуглеводів в бік катаболізму. В імунній системі пригнічується фагоцитоз, зростає рівень цитокінів. Стимуляція макрофагів збільшує продукцію інтерлейкінів (IL): IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  [36,37]. Пошкоджені тканини виробляють вазоактивні речовини (гістамін, серотонін, брадикінін, простагландини (ПГ): ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>, ПГF<sub>2 $\alpha$</sub> , тромбокساني (ТХ): ТХА2, ТХВ2) [6,13]. Ці порушення гемодинаміки разом з погіршенням реологічних властивостей крові призводять до розладів мікроциркуляції в життєво важливих органах, зокрема і в легенях. Треба зазначити, що відповідне лікування (належна інфузійна терапія, застосування антиоксидантних препаратів) знижує активність процесів ПОЛ.

При термічних ураженнях у 25% загинлих протягом першої доби опікової хвороби в обох легенях з'являються дрібні запальні вогнища, які охоплюють окремі групи альвеол – первинні пульмоніти, що мають судинний генез. Вони виявляються вже через 4 години після травми [21]. В патогенезі опікового шоку важливу роль грають порушення гемодинаміки малого кола кровообігу та газотранспортної функції легень, які обумовлені морфологічними змінами, що розвиваються в легенях при шоці та складаються із: порушень мікроциркуляції, збільшення судинної проникності та набряку легеневої тканини; порушень повітряності легеневої тканини; запальних змін в легенях [10]. Порушення зовнішнього дихання виникають відразу після термічного пошкодження. Вони пов'язані з перезбудженням дихального центру внаслідок прямої аферентної імпульсації та опосередковано через гіпоксію, що розвивається. В результаті стимуляції дихального центру дихання стає частим та поверхневим [17]. Обмежена екскурсія легень та біль при кашлі призводять до затримки мокроти в бронхах, що також сприяє розвитку ателектазів. Порушення зовнішнього дихання: зменшення дихального об'єму (ДО), життєвої ємності легень (ЖЄЛ), обумовлює додаткове зниження насиченості крові киснем і зменшення оксигенації тканини, накопичення недоокислених продуктів обміну, розвиток респіраторного і метаболічного ацидозу. Відомо, що в умовах опікової хвороби, легенева тканина найбільше потерпає від гіповолемії. Гіповолемія і тісно пов'язана з нею стресорна реакція є провідними факторами серед багатьох причин, що призводять до розвитку РДСД [15]. Для РДСД характерні специфічні легеневі зміни: дифузна інфільтрація, що супроводжується набряком, альвеолярним колапсом, гострою дихальною недостатністю. При морфологічному дослідженні легень можна спостерігати в альвеолах багату на білок рідину зі злуцеными альвеолоцитами, макрофагами, еритроцитами, згортками фібрину. При опіковому шоку знижується функціональна активність та змінюється ультраструктура альвеолярних макрофагів [20]. У загинлих на 2-3 добу опікової хвороби знаходять дрібно-вогнищеві бронхопневмонії, що мають бронхіальне походження. Вираженні порушення периферійного кровообігу в окремих ділянках легень сприяють утворенню інфільтратів, які виявляються вже в період опікового шоку. Вони є наслідком первинної дії пошкоджувальних факторів на респіраторний відділ легень, а пізніше до них приєднується і бронхопневмонія. Це дає підстави вважати, що опіковому шоку притаманні ранні запальні зміни в легенях. Другий період опікової хвороби – токсемія – обумовлений появою в організмі великої кількості токсичних продуктів, він проявляється в розладах обміну речовин, особливо білкового та ліпідного, та розвитку ознак токсичного ураження внутрішніх органів (зокрема і легень). Опікова токсемія досягає максимуму на 3-4 добу після опіку (коли відкриваються спазмовані капіляри та починається всмоктування з ділянки опікової рани) та триває 10-15 днів [8,13]. При вологому некрозі в опіковій рані інтоксикація розвивається швидше, ніж при коагуляційному. На сьогодні більшість авторів схиляються до гістіотоксичної концепції опікової хвороби. В результаті дії високої температури на тканини утворюються «опікові токсини», середньомолекулярні пептидні комплекси, бактеріальні токсини, медіатори запалення. Токсини, що утворюються при опіку, порушують процеси тканинного дихання, пригнічують механізми антиоксидантної резистентності. Токсична дія проявляється при активації протеолітичних ферментів та зменшенні активності їх інгібіторів. Це призводить до збільшення розпаду білків, в результаті в крові підвищується вміст сечовини та креатиніну на фоні гострої ниркової недостатності. Певне значення має бактеріальний фактор, джерелом інфікування може бути мікрофлора шкіри, дихальних шляхів, екзогенна мікрофлора. Поширенню бактеріальних токсинів сприяють відсутність шкірного покриву та грануляційного валу, порушення кровообігу, виснаження захисних механізмів організму. Також мають шкідливу дію продукти кишкового походження – ентеротоксини. Опікова хвороба супроводжується накопиченням середньомолекулярних пептидів у сироватці крові адекватно ендогенній інтоксикації залежно від індексу важкості ураження [1,22]. Токсичний ефект молекул середньої маси (МСМ) зумовлений їх здатністю змінювати проникність мембран і мембранний транспорт, порушувати процеси синтезу ДНК, тканинного дихання і фосфорилування. МСМ мають кардіо-, вазо- та імунодепресивні властивості.

При опіковій хворобі порушується обмін білків. З перших днів після травми у обличчях спостерігається негативний азотистий баланс. Білкові втрати переважають, незважаючи на посилення синтезу білка. Організм втрачає білки через раньову поверхню. Посилення катаболізму білків також пов'язане з підвищенням протеолітичної активності ферментів, катепсінів. У постраждалих часто відмічаються явища токсичного нефрозу, зокрема, і протеїнурія. Розпад білка має генералізований характер. В результаті розвивається гіпопротеїнемія та диспротеїнемія (знижується переважно рівень альбумінів, рівень глобулінів змінюється незначно). При опіковій травмі спостерігається виражений дисбаланс вільних амінокислот у сироватці крові у зв'язку з масштабними втратами їх через уражену поверхню та розвитком дефіциту аргініну, проліну, гліцину, лізину, гістидину тощо [22]. Також порушується обмін вуглеводів. На ранніх стадіях опікової хвороби виникає гіперглікемія за рахунок підвищення глікогенолізу. Через гіпоксію в цей період активується гліколіз, тому в організмі накопичуються молочна та пірвіноградна кислоти, що сприяє розвитку метаболічного ацидозу. В періоді опікової токсемії посилюється ліполіз. В крові підвищується вміст вільних жирних кислот, а рівень тригліцеридів та фосфоліпідів (ФЛ)

зменшується. Гіпоксія викликає активацію фосфоліпази A<sub>2</sub>, це призводить до розщеплення ФЛ мембран. Дані досліджень свідчать, що обмін білків, вуглеводів та ліпідів зрушений у бік катаболізму [5].

В період опікової токсемії в структурі вісцеральних змін перше місце посідає патологія легень, зокрема пневмонії. Часто пневмонію діагностують вже в перші дні після травми, вона характеризується значним поширенням в легеневої тканині, часто поєднується з інтерстиціальним набряком. Існує пряма залежність між важкістю травми і частотою пневмоній. Виникнення пневмонії в ранні терміни частіше спостерігається у хворих з глибокими опіками в поєднанні з опіками дихальних шляхів. В патогенезі опікових пневмоній має значення не тільки бактеріальний фактор. Розвитку патологічних змін в легенях при токсемії сприяють порушення гемодинаміки, мікроциркуляції, які обумовлені дією вазоактивних речовин, мікроемболією легеневих капілярів. Також порушується дренажна функція бронхів, пригнічується мукоциліарний кліренс, знижується кашльовий рефлекс. При опіках грудної клітки знижується екскурсія легень. Всі ці чинники призводять до зменшення ДО та ЖСЛ. На фоні токсемії значно порушуються метаболічні функції легень. Для ранньої діагностики і прогнозування можливих ускладнень з боку дихальної системи доцільно визначати рівень речовин низької та середньої молекулярної маси в артеріальній та венозній крові з розрахунком інтегрального індексу інтоксикації [10]. При опіковій хворобі в легенях також порушується сурфактантна система. Дані досліджень показали ефективність застосування сурфактант-терапії у важкообпечених хворих [28,35].

Третій період, опікової септикотоксемії, пов'язаний з розвитком та прогресуванням інфекції. В цьому періоді проявляються всі порушення метаболізму і, як один із наслідків, недостатність імунної відповіді на інфекцію. Опікова хвороба призводить до вторинної імунологічної недостатності, при якій пригнічується переважно клітинний імунітет [2,5]. У хворих з опіковою хворобою порушуються специфічні та неспецифічні механізми захисту. Пригнічується фагоцитоз, лізосомальна активність. Спостерігається недостатність всіх функцій Т-лімфоцитів. При опіковій хворобі змінюється вміст в крові різних фракцій імуноглобулінів (Ig). IgG спочатку знижується, а вже на 5-6 тижні відмічається стійке підвищення, те саме стосується IgA, IgM та IgD змінюються незначно, IgE після тимчасового зниження підвищується в десятки разів. Рівень IgE в крові залежить від кількості антигенів, до яких сенсibilізований організм та може служити показником важкості опікової септикотоксемії [21]. В організмі хворих з опіковою хворобою накопичуються циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), що пов'язано з порушенням їх виведення. ЦІК пошкоджують ендотелій, активуючи макрофаги, систему комплементу, систему згортання крові. При цьому порушується мікроциркуляція, відбуваються запальні та некротичні зміни в тканинах (в легенях розвивається альвеоліт). ЦІК та пошкоджені тканини набувають антигенних властивостей, провокуючи подальші патологічні зміни. ЦІК, що фіксуються на мембрані клітин крові, призводять до їх поглинання фагоцитами. Анемія найбільш характерна для періоду опікової септикотоксемії. В той час як при опіковому шоку вона маскується гемоконцентрацією. Ступінь анемії залежить від площі та глибини опіків, віку та стану хворого [5]. Основним джерелом інфекції у обпечених є опікова рана, яка стає вхідними воротами інфекції. Опікові рани є ідеальним середовищем для розвитку мікроорганізмів, що відносяться до умовно-патогенної мікрофлори. До неї потім приєднується інфекція ентєрального походження, а також госпітальна. Крім того, через опікову рану продовжують втрачатись вода, білок, електроліти [34]. Бактеріємія в періоді септикотоксемії відмічається у 70% хворих. Також тривале існування опікових ран стає причиною опікового виснаження, розвиток якого створює несприятливі умови для регенерації в цілому. Септикотоксемія характеризується розвитком важких пошкоджень внутрішніх органів (серця, легень, нирок, печінки тощо), які разом із сепсисом є основною причиною смерті хворих в цей період опікової хвороби. Основною формою ураження легень в цей період є пневмонія. Якщо в перший тиждень після травми найпоширеніший її збудник - *Staphylococcus aureus*, то в подальшому це стійкі грам-негативні бактерії, наприклад *Pseudomonas* або *Klebsiella*. Збудником пневмоній, а також сепсису, можуть бути різні мікроорганізми з опікової рани [5,21]. Значні порушення вентиляційної функції легень виникають внаслідок тривалої вимушеної іммобілізації пацієнта, яка спричиняє зниження екскурсії легень. Внаслідок постійно редукованого об'єму вдику змінюється вентиляційно-перфузійний коефіцієнт, що призводить до відкриття легеневих шунтів та розвитку ателектазів. Таким чином, викликаючи ланцюг порушень в організмі, стрес та чисельні патогенетичні фактори, пов'язані з наявністю опікової рани є пусковими механізмами опікової хвороби при тяжкому термічному ураженні.

#### Висновок

При опіковій хворобі відбувається порушення функцій всіх органів. Дані літератури показують патогенетичні зміни при опіковій хворобі в цілому. Недостатньо вивчені зміни обміну речовин, ПОЛ та антиоксидантної системи, протеолізу в різних органах організму, зокрема і в легенях, не надається уваги динаміці цих порушень залежно від періоду опікової хвороби, їх взаємозв'язку.

**Перспективи подальших досліджень.** Ушкодження легень і розвиток дихальної недостатності при опіковій хворобі є складною проблемою сучасної медицини, що вимагає подальших досліджень з метою удосконалення методів діагностики і лікування.

#### Література

1. Антонюк С.А. Морфофункціональні зміни міокарда при тяжкій термічній травмі та після сорбційної детоксикації : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.01 "Нормальна анатомія" / С.А. Антонюк. - Тернопіль, 2000.- 22 с.

2. Беликов Ю.Н. Состояние местного гуморального иммунитета легких при термоингаляционной травме / Ю.Н. Беликов, Б.П. Иашвили, Л.Б. Иашвили // Вестник неотложной и восстановительной медицины.-2004.-Т.4, №3.- С.484-487.
3. Боечко С.К. Поражения дыхательных путей у обожженных: Монография / С.К. Боечко, С.А. Полищук, В.И. Родин - К.: Здоров'я, 1990.- 136 с.
4. Ермолов А.С. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения / А.С. Ермолов, С.В. Смирнов, Л.И. Герасимова // Комбустиология. -2000.-№3.-С.1-8.
5. Клименко М.О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М.О. Клименко, Л.Г. Нетюхайло.- Полтава, 2009.-118 с.
6. Клігуненко О.М. Інтенсивна терапія опікової хвороби: Навчально-методичний посібник / О.М. Клігуненко, Д.П. Лещов, С.В. Слісаренко, В.В. Слінченков, О.Ю. Сорокіна.- Дніпропетровськ: Пороги, 2004.-196 с.
7. Козинець Г.П. Ожоговая болезнь: современные методы лечения / Г.П. Козинець, О.М. Коваленко, М.Ю. Повстяний // Журнал практичного лікаря.-2004.-№1.-С.19-23.
8. Кочетыгов Н.И. Ожоговая болезнь : Монография / Н.И. Кочетыгов.-Л.: Медицина, 1973.-244 с.
9. Кузин М.И. Ожоговая болезнь: Монография / М.И. Кузин, В.К. Сологуб, В.В. Юденич.-М.: Медицина, 1982.-160с.
10. Малахова М.Я. Биохимические тесты регистрации поражения легких у обожженных / М.Я. Малахова, Д.А. Козулин, И.В. Шлык // Комбустиология.- 2001.-№8.-С.23-26.
11. Наказ МОЗ України від 07.11.07 № 691.
12. Нетюхайло Л.Г. Механізми опікової хвороби та обґрунтування застосування препарату «Кріохор» для її лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Л.Г. Нетюхайло.- Харків, 2007.- 34 с.
13. Нетюхайло Л.Г. Патогенез опікової хвороби ( в 2 частинах) / Л.Г. Нетюхайло, С.В. Харченко, А.Г. Костенко // Світ медицини та біології.-2011.-№1.-С.127-131, 131-135.
14. Нетюхайло Л.Г. Активність супероксиддисмутази та каталази при опіковій хворобі та введенні препарату «кріохор» / Л.Г. Нетюхайло, Я.О. Басараб, С.В. Харченко // Світ медицини та біології.-2010.-№4.-С.141-145.
15. Парамонов Б.А. Ожоги: Руководство для врачей / Б.А. Парамонов, Я.О. Порембский, В.Г. Яблонский.- СПб.: СпецЛит, 2000.- 480с.
16. Слесаренко С.В. Ожоговая травма: Рекомендации для практических врачей / С.В. Слесаренко, Г.П. Козинець, Е.Н. Клигуненко.- Днепрпетровск, 2002.- 60с.
17. Скуба Н.Д. Термическая травма в сочетании с ожогом дыхательных путей / Н.Д. Скуба, В.П. Стрекаловский, Т.С. Устинова // Хирургия. -2000.-№11.-С.37-40.
18. Смирнов С.В. Перекисное окисление липидов у больных с ожоговой травмой, осложненной гастродуоденальным кровотечением / С.В. Смирнов, Т.Г. Спиридонова, Г.В. Пахомова // Комбустиология.-1999.-№1.-С.28-31.
19. Соколов А. С. Ефективність усунення синдрому бронхіальної обструкції при термоінгаляційному ураженні у постраждалих з опіковою хворобою (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.30 "Анестезіологія та інтенсивна терапія" / А.С. Соколов. - Луганськ, 2002. –158с.
20. Харин Г.М. Морфофункциональные особенности альвеолярных макрофагов при шокогенных повреждениях / Г.М. Харин, А.З. Шакирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1996. Т.122, №11.-С.577-581.
21. Черешнев В.А. Патофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков -М: Вече, 2001.-693 с.
22. Яцина Ю.Ю. Клініко-біохімічні особливості перебігу та лікування опікової хвороби в залежності від йодно-гормональної забезпеченості організму потерпілих : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 "Хірургія" / Ю.Ю. Яцина. - Тернопіль, 2002.- 22 с.
23. Barret-Nerin J.P. Principles and practice of burn surgery / J.P. Barret-Nerin, D.N. Herndon.- New York: Marcel Dekker, 2005.- p. 395.
24. Cox R.A. Airway obstruction in sheep with burn and smoke inhalation injuries / R.A. Cox, A.S. Burke, K. Soejima // Am J Respir Cell Mol Biol.- 2003.- Vol .29.-P. 295–302.
25. Darling G.E. Pulmonary Complications in Inhalation Injuries with Associated Cutaneous Burn / G.E. Darling, M.A. Keresteci, D. Ibanez // Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care.-1996. - Volume 40.- Issue 1.-P. 83-89.
26. Demling R. The lung inflammatory response to thermal injury: relationship between physiologic and histologic changes / R. Demling, C. LaLonde, Y.P. Liu // Surgery.-1989.- Vol .106.-P.52–59.
27. Demling R. Relationship of burn-induced lung lipid peroxidation on the degree of injury after smoke inhalation and a body burn / R. Demling, L. Picard, C. Campbell // Crit Care Med.-1993.- Vol .21.-P.1935–1943.
28. Hafner D. Effects of rSP-C surfactant on oxygenation and histology in a rat-lung-lavage model of acute lung injury / D. Hafner, P.-G. Germann, D. Hauschke // Am J Respir Crit Care Med.-1998.- 158.-P.270.
29. Nomellini V. An age-associated increase in pulmonary inflammation after burn injury is abrogated by CXCR2 inhibition / V. Nomellini, D.E. Faunce, C.R. Gomez // Journal of Leukocyte Biology.- 2008.- Vol.83.-P.1493-1501.
30. Rong Xiang Xu, Burns regenerative medicine and therapy / Rong Xiang Xu, Mo Xiao, Xiangqing Zhang.- Basel:Karger, 2004.- p.149.
31. Rue LW III. Improved survival of burned patients with inhalation injury / L.W. III Rue, W.G. Cioffi, A.D. Mason // Arch Surg.-1993.- Vol.128.-P.772–778.
32. Saffle J.R. Multiple organ failure in patients with thermal injury/ J.R. Saffle, J.J. Sullivan, G.M. Tuohig // Crit Care Med.-1993.-21.-P.1673–1683.

33. Sheridan R.L. Inhaled nitric oxide in burn patients with respiratory failure / R.L. Sheridan, W.E. Hurford, R.M. Kacmarek // J Trauma.-1997.-Vol.42.-P.641–646.
34. Sheridan R.L. Death in the burn unit: sterile multiple organ failure / R.L. Sheridan, C.M. Ryan, L.M. Yin // Burns.-1998.-Vol.24.-P.307–311.
35. Tarasenko M. Surfactant therapy – the real chance to survive for patients with severe inhalation injury / M.Tarasenko, I. Shpakov, D. Kallistov // Eur Respir J.- 2004.- Vol.24.-P.4127.
36. Xiaoling Li. Acute alcohol intoxication increases interleukin-18-mediated neutrophil infiltration and lung inflammation following burn injury in rats / Xiaoling Li, E.J. Kovacs, M.G. Schwacha // Am J Physiol.- 2007.- Vol.292,№5.-P.1193-1201.
37. Youn Y.K. The role of mediators in the response to thermal injury / Y.K. Youn, C. LaLonde, R. Demling // World J Surg.-1992.-Vol.16.-P.30–36.

Реферати

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ**

**Сухомлин Т.А., Нетюхайло Л.Г.**

Статья посвящена актуальной проблеме комбустологии – изучению влияния ожоговой болезни на дыхательную систему. Проведен анализ современной литературы отечественных и зарубежных авторов и представлены основные механизмы повреждения легких при ожоговой болезни.

**Ключевые слова:** легкие, ожоговая болезнь, сурфактант, гипоксия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, протеолиз.

Статья надійшла 21.02.2011 р.

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF LUNG'S DAMAGE BY THE BURN DISEASE**

**Sukhomlyn T.A., Net'ukhaylo L.G.**

The article is devoted to a actual problem combustyology – study of influence of the burn disease on the respiratory system. The analysis of modern literature of the native and foreign authors is made and the main pathogenetic mechanisms of lung's damage by the burn disease are represented.

**Key words:** lungs, burn disease, surfactant, hypoxia, lipid peroxideoxydation, antioxidant system, proteolysis.

УДК 616-006:576.385.5: 615.277.3

У.В. Мороз, Г.Ю. Висоцький  
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

**МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ МНОЖИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ РАКОВИХ КЛІТИН ДО ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ**

Проведений огляд сучасних літературних даних із питань виникнення множинної стійкості ракових клітин до лікарських препаратів (multidrug resistance (MDR)). Тому на даний час активно проводиться пошук молекулярних маркерів чутливості ракових клітин до протипухлинної терапії, що дасть можливість вибрати оптимальне лікування для конкретного хворого відповідно до генетичних характеристик пухлини.

**Ключові слова:** множинна резистентність, ракові клітини, хіміотерапія, апоптоз.

*Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри біохімії та фармакології «Фармакологічна регуляція процесів природної детоксикації при дії на організм екологічно несприятливих факторів зовнішнього середовища», номер державної реєстрації - 0110U004615.*

Хіміотерапія пухлин постійно стикається з проблемою швидкого виникнення резистентності ракових клітин до дії протипухлинних препаратів. Окрім того, деякі клітини володіють так званою «природною» стійкістю до дії ліків, яка може бути пов'язана з типом диференціювання ракових клітин або з їхньою локалізацією в організмі (напр., пухлини мозку) [23]. Пухлинним клітинам притаманна нестабільність геному. Такі геномні зміни, як часткова або повна делеція хромосом, їхня транслокація та перебудова, ампліфікація генів, мутації, забезпечують ефективний відбір резистентних пухлинних клітин під час і після застосування хіміотерапії [17, 25, 34]. Якщо ці резистентні клітини матимуть селективну перевагу, вони будуть розмножуватися. Така перевага може виникати як унаслідок стійкості до препарату, так і інших клітинних ознак, наприклад прискорення проліферації або порушення чутливості клітини до факторів росту [2]. Суттєвий інтерес являють також так звані «адаптаційні зміни», коли більшість клітин популяції виявляє стійкість до дії протипухлинних препаратів за рахунок тимчасової активації захисних механізмів, які підвищують життєздатність пухлинного клону [9].

Множинна резистентність до дії протипухлинних препаратів (multidrug resistance (MDR)) – це несприйнятливості популяції клітин пухлини не лише до одного, але до цілого ряду хіміотерапевтичних препаратів різної хімічної будови і з різним механізмом дії на клітину. Загалом, можна виділити наступні механізми стійкості клітин до протипухлинних препаратів: 1) зниження накопичення препаратів всередині клітини; 2) інактивація