

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.10)О. М. Линник^{1,2}, Г. П. Козинець^{1,2}, О. І. Осадча²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Київ, Україна²Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»
Київ, УкраїнаO. M. Lynnyk^{1,2}, H. P. Kozynets^{1,2}, O. I. Osadcha²¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine
Kyiv, Ukraine²Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine
Kyiv, Ukraine

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ІНГІБІТОРА ПРОТЕАЗ У ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Results of protease inhibitor instructions in patients in acute burning disease

Реферат

Мета роботи. Визначити клінічну ефективність використання препарату інгібітора протеаз у пацієнтів з опіками.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати досліджень, виконаних у 32 пацієнтів з поверхневими та глибокими опіками: 12 пацієнтів основної групи, яким застосовувався в комплексному лікуванні препарат інгібітора протеаз, та 20 групи порівняння, яким поводилось лікування за стандартною схемою.

Всім пацієнтам визначався вміст кальпаїнів, α -1 інгібітора протеаз (α -1-ІП), α -2 макроглобуліна (α -2-МГ) та фактора некрозу пухлин α (TNF- α) в периферичній крові.

Результати. Зниження протеолітичної активності крові у пацієнтів основної групи визначалось у вигляді зниження рівня кальпаїнів у 1,16 рази ($50,51 \pm 10,32$ мкЕкв/хв на 10–16 добу порівняно з вихідним рівнем $58,83 \pm 3,62$ мкЕкв/хв на 1–4 добу після травми), в той час як у групі порівняння показники вмісту кальпаїнів не мали тенденцію до зниження. При порівнянні показників TNF- α основної групи та групи порівняння встановлено, що значення основної групи були достовірно нижчі у 1,15 рази на 5–9 добу ($245,33 \pm 10,36$ пг/мл та $281,2 \pm 13,67$ пг/мл) і нижчі у 1,08 рази на 10–16 добу ($236,60 \pm 8,78$ пг/мл та $256,35 \pm 15,70$ пг/мл). Застосування улінастатину призвело до менш вираженого зниження рівня інгібіторів

Abstract

The purpose of the study. Was to determine the clinical efficiency of proteinase inhibitor usage in patients with burns.

Materials and methods. The results of studies performed in 32 patients with superficial and deep burns were analyzed: 12 patients of the main group, whom were used the proteinase inhibitor drug in the complex treatment, and 20 comparison groups, who were treated according to the standard scheme. The content of calpains, α -1 proteinase inhibitor (α -1-IP), α -2 macroglobulin (α -2-MG) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in patients' peripheral blood were determined.

Results. The decrease in proteolytic activity of blood in patients of the main group was determined as a decrease in calpain levels by 1,16 times ($50,51 \pm 10,32$ μ Eq/min on the 10–16 day compared to baseline $58,83 \pm 3,62$ μ Eq/min on the 1–4 day after injury), while in the comparison group indicators of calpain content did not tend to decrease. Comparing the TNF- α values of the main group and the comparison group, it was found that the values of the main group were significantly lower 1,15 times on the 5–9 day ($245,33 \pm 10,36$ pg/ml and $281,2 \pm 13,67$ pg/ml) and 1,08 times lower on the 10–16 day ($236,60 \pm 8,78$ pg/ml and $256,35 \pm 15,70$ pg/ml). The usage of ulinastatin led to a less pronounced decreasing in proteinase inhibitors levels: α -1-IP ($79,31 \pm 1,54$ μ mol/l of the main group compared with $72,1 \pm 7,8$ μ mol/l of the

протеаз: α -1-ІІІ ($79,31 \pm 1,54$ мкмоль/л основної групи порівняно з $72,1 \pm 7,8$ мкмоль/л групи порівняння на 5–9 добу після травми та $75,34 \pm 5,13$ мкмоль/л основної групи порівняно з $68,0 \pm 4,9$ мкмоль/л групи порівняння на 10–16 добу після травми), α -2-МГ ($2,63 \pm 0,24$ г/л основної групи порівняно з $2,2 \pm 0,4$ г/л контрольної групи на 10–16 добу після травми).

Висновки. Результати дослідження свідчать, що препарат інгібітора протеаз, включений до стандартної схеми лікування гострого періоду опікової хвороби, оптимізує протеолітичну активність периферичної крові, сприяє оптимальному розвитку запальної реакції, гальмує розвиток ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: опікова хвороба, інгібітори протеаз, запалення, цитокіни.

ВСТУП

Опікова травма (ОТ) залишається важливою медичною проблемою, яку необхідно вирішити не лише тому що через неї щорічно майже 11 млн людей у всьому світі потребують медичної допомоги, а й через той факт, що ОТ призводить до підвищення ризику сепсису, прогресування до септичного шоку та поліорганної дисфункції [1]. Сепсис і синдром поліорганної дисфункції продовжують залишатися провідними причинами смертності, пов'язаної з опіками [2]. Важка опікова травма призводить як до місцевих, так і до загальних порушень у системі обміну речовин. Наявність в опіковій рані некротичних тканин слугує пусковим фактором синдрому системної запальної відповіді з перших годин після травми [3]. Запальні та стресові реакції характеризуються підвищеним рівнем цитокінів, хемокінів та білків гострої фази, а також гіперметаболічним станом [4]. Залежно від масштабу ушкодження, початкова реакція організму одразу після опіку подібна до реакції після багатьох інших запальних станів, викликаних руйнуванням тканин, таких як травма або велика хірургічна операція, що допомагає ініціювати відновлення тканин та загальне загоєння рани. Серед факторів, які забезпечують зв'язок місцевих та загальних змін при запаленні, найбільше значення мають реактанти гострої фази. Ці речовини (С-реактивний білок, TNF- α , інтерлейкін-1, α -1-глікопротеїд, трансферин та ін.), які неспецифічні для запалення і з'являються при кожній травмі [5]. Однак після важких опіків запальний каскад може виникати кілька разів, наприклад, внаслідок оперативних втручань в ранньому періоді опікової хвороби, або внаслідок наступних інфекційних ускладнень. Визначення взаємопов'язаних дій медіаторів та кінцевих точок їх докладання в патогенезі опікової хвороби дозволить розробити ефективні схеми

лікування, потенційною мішенню яких є каскад реакцій запалення [6].

Відомо, що в таких клітинних реакціях як апоптоз, проліферація, адгезія та рухливість позаклітинного матриксу, що мають відношення до патофізіологічних процесів при запаленні та репарації беруть участь кальпаїни. Вони належать до сімейства кальційзалежних цистеїнових протеаз, беруть участь у адгезії та міграції запальних клітин, вивільненні прозапальних медіаторів та резистентності до протизапальних факторів [7]. Регуляція активності протеаз в організмі здійснюється їх інгібіторами, серед яких особливо важливу роль відіграють α -1-інгібітор протеаз (α -1-ІІІ) і α -2-макроглобулін (α -2-МГ) Підвищення концентрації α -1-ІІІ та α -2-МГ при запаленні відбувається внаслідок підвищеного надходження цих білків в кров, з якої вони досягають ушкоджених тканин, де швидко взаємодіють з вивільненими з клітин протеазами [8]. Основна фізіологічна функція білка гострої фази α -1-ІІІ полягає в інгібуванні нейтрофільних протеаз, зокрема колагенази та еластази, що вивільняються при активації та руйнування гранулоцитів, а отже в гальмуванні тканинного протеолізу [9]. Альфа-2-макроглобулін (α -2-МГ) – це великий глікопротеїн плазми, який функціонує як інгібітор протеази широкого спектру дії, зв'язує декілька видів цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та IL-1 β . Тому α -2-МГ може відігравати важливу роль у взаємодії між кількома цитокінами та процесом запалення [10]. Дисбаланс у системі «протеази – інгібітори протеази» виникає як в результаті підвищеної продукції або активності протеаз, так і в результаті інактивації або зниженої продукції їх інгібіторів. Надлишок протеаз, джерелом яких є клітини ефектори запалення, порушує протеазний інгібіторний баланс.

Conclusion. The results of the study indicate that the proteinase inhibitor drug included in the standard treatment regimen for acute burns optimizes the proteolytic activity of peripheral blood, promotes the inflammatory response optimal development, inhibits the endothelial dysfunction development.

Keywords: burn disease, proteinase inhibitors, inflammation, cytokines.

лікування, потенційною мішенню яких є каскад реакцій запалення [6].

Відомо, що в таких клітинних реакціях як апоптоз, проліферація, адгезія та рухливість позаклітинного матриксу, що мають відношення до патофізіологічних процесів при запаленні та репарації беруть участь кальпаїни. Вони належать до сімейства кальційзалежних цистеїнових протеаз, беруть участь у адгезії та міграції запальних клітин, вивільненні прозапальних медіаторів та резистентності до протизапальних факторів [7]. Регуляція активності протеаз в організмі здійснюється їх інгібіторами, серед яких особливо важливу роль відіграють α -1-інгібітор протеаз (α -1-ІІІ) і α -2-макроглобулін (α -2-МГ) Підвищення концентрації α -1-ІІІ та α -2-МГ при запаленні відбувається внаслідок підвищеного надходження цих білків в кров, з якої вони досягають ушкоджених тканин, де швидко взаємодіють з вивільненими з клітин протеазами [8]. Основна фізіологічна функція білка гострої фази α -1-ІІІ полягає в інгібуванні нейтрофільних протеаз, зокрема колагенази та еластази, що вивільняються при активації та руйнування гранулоцитів, а отже в гальмуванні тканинного протеолізу [9]. Альфа-2-макроглобулін (α -2-МГ) – це великий глікопротеїн плазми, який функціонує як інгібітор протеази широкого спектру дії, зв'язує декілька видів цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та IL-1 β . Тому α -2-МГ може відігравати важливу роль у взаємодії між кількома цитокінами та процесом запалення [10]. Дисбаланс у системі «протеази – інгібітори протеази» виникає як в результаті підвищеної продукції або активності протеаз, так і в результаті інактивації або зниженої продукції їх інгібіторів. Надлишок протеаз, джерелом яких є клітини ефектори запалення, порушує протеазний інгібіторний баланс.

Улінастатин є полівалентним інгібітором протеази серину типу Кунітц, знайденим в сечі

та крові людини. Улінастатин інгібує вивільнення нейтрофільними гранулоцитами еластази, секрецію прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, TNF- α та ін. Він інгібує коагуляцію та фібриноліз і сприяє мікроперфузії, має властивість стабілізувати лізосомальну мембрану та скорочувати виробництво вільних кисневих радикалів [11, 12]. Для запобігання розвитку процесів патологічного запалення та апоптозу і пов'язаних з цим змін слід передбачити можливість регуляції протеолізу із застосуванням інгібіторів протеаз в структурі лікування пацієнтів в гострому періоді опікової хвороби.

МЕТА РОБОТИ

Визначити клінічну ефективність використання препарату інгібітора протеази у пацієнтів з опіками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 12 пацієнтів віком від 24 до 55 років, з них 11 чоловіків і 1 жінка, з поверхневими та глибокими опіками площею від 10% до 45% (глибоких до 10%), яким застосовувався в комплексному лікуванні препарат інгібітора протеаз (улінастатин). До групи порівняння увійшло 20 пацієнтів від 19 до 57 років, серед них 17 чоловіків і 3 жінки, з поверхневими та глибокими опіками від 10% до 43%, яким застосовувалось лікування за стандартною схемою. Обстежені підписали інформовані згоди, в яких передбачені заходи з дотримання принципів медичної етики та безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципу Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та Законів України.

Всім пацієнтам проводилось визначення вмісту кальпаїнів, α -1-ІІІ, α -2-МГ та TNF- α в периферичній крові. Для визначення активності кальпаїнів, α -1-ІІІ в якості субстрату використовували альбумін сироватки бика (БСА), для визначення α -2-МГ – протамінсульфат [8]. Визначення вмісту кальпаїнів проводилось за допомогою протеолітичної реакції: досліджувані зразки вносили в лунки полістиролової плашки з імібілізованим комплексом пероксидази хрону і БСА в дублікаті, потім до одного додавали CaCl_2 та цистеїн з отриманням кінцевої концентрації 5 мМ, до другого – етилендіамінтетраацетат з отриманням кінцевої концентрації 10 мМ. Для визначення вмісту α -2-МГ після проведення реакції утворення комплексу протеаза-інгібітор протеази до реакційної суміші додавали 1:1 за об'ємом соєвий інгібітор трипсину (150 мкг/мл) та інкубували 5 хвилин при 37 °С для зв'язування вільних протеаз. Рівень α -2-МГ у зразках розра-

ховували за остаточною активністю трипсину, зв'язаного з α -2-МГ. Оцінку показників проводили в мікроеквівалентах задіяних хімічних зв'язків за хвилину, що відповідає активності 1 мг/л трипсину в 1 хв [13, 14].

Визначення показників проводились в гострому періоді опікової хвороби: шоківому періоді на 1–4 добу (вихідні показники), в стадії опікової токсемії на 5–9 добу після травми та в стадії септикотоксемії на 10–16 добу (після завершення курсу застосування препарату). Застосування препарату улінастатину проводилось з 3–4 доби з моменту опікової травми двічі на добу (один раз на 12 годин) протягом 5 діб. Вміст флакону 4 мл, що містить 100000 МО улінастатину, відновлювали у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду і вводили внутрішньовенно краплинно протягом 1 години. Препарат достатньо добре переносився пацієнтами, не викликав алергічних реакцій та ускладнень місцевого чи загального характеру. У деяких пацієнтів відмічались диспептичні прояви, які купувались медикаментозно. Всі лікувальні заходи (медикаментозна терапія та хірургічне лікування) проводились за стандартною схемою.

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням методів варіаційної статистики з обчисленням середніх величин (М) і оцінкою середньої похибки (m), достовірними вважали результати при $p < 0,05$ з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать отримані нами дані, при застосуванні традиційних схем терапії у постраждалих з опіками відзначається високий рівень вмісту білків гострої фази – інгібіторів протеаз – α ₁-ІІІ і α ₂-МГ. Зокрема, вміст α ₁-ІІІ протягом усього періоду дослідження залишається підвищеним більш ніж в 9 разів ($68,0 \pm 4,9$ мкмоль/л на 10–16 добу). Вміст α ₂-МГ підвищується в 1,63 рази ($p < 0,0001$) порівняно зі здоровими особами (до $3,1 \pm 0,45$ г/л проти $1,9 \pm 0,2$ г/л у здорових осіб) на 1–4 добу після травми, а в подальшому встановлена тенденція до зниження його рівня. Не дивлячись на підвищений вміст білків – інгібіторів протеаз в перші строки дослідження, кількість їх напевно є недостатньою, внаслідок чого зберігається виражений запальний процес, високий протеоліз. В той же час збільшення вмісту білків-інгібіторів α ₁-ІІІ та α ₂-МГ є недостатнім для нейтралізації підвищеної активності протеаз. В подальшому зниження досліджуваних показників відносно вихідних значень свідчить про декомпенсацію активності системи протеаза-інгібітори протеолізу.

В той час встановлено значне підвищення вмісту кальпаїнів протягом всього терміну досліджень по відношенню до референтних зна-

чень, з найбільшим проявом на 5–9 добу. Значення показників TNF- α у пацієнтів групи порівняння більше ніж в 10 разів перевищували референтні значення протягом всього терміну дослідження ($256,35 \pm 15,70$ пг/мл на 10–16 добу), причому найвищого рівня показник досяг на 5–9 добу ($281,2 \pm 13,67$ пг/мл).

Отримані результати свідчать, що у пацієнтів в гострому періоді опікової хвороби відзначаються істотні порушення гуморальної резистентності, спостерігається виражена запальна реакція, відображенням чого є значне підвищення рівня α_1 -ІІІ (у 11,85, 9,74 та 9,19 рази відносно показників здорових осіб, відповідно термінам досліджень) при менш вираженому підвищенні α_2 -МГ (у 1,63, 1,58, 1,16 рази відповідно), а також значне підвищення рівнів прозапального цитокіну TNF- α (у 10,95, 11,62 та 10,59 рази відповідно). Виявлене нами порушення протеолітичної активності може бути пов'язано з розвитком процесів апоптозу, при якому мають тенденцію накопичуватися модифіковані білки [15]. Для деяких типів клітин характерна виражена активація протеаз, в тому числі підвищується активність кальпаїнів, що сприяє розвитку дегенеративних процесів. Виявлена активація α -1-ІІІ в сироватці крові в ранні строки дослідження з подальшим зниженням його рівня на 5–9 та 10–16 добу. Зниження концентрацій α -2-МГ та α -1-ІІІ на 5–9 та 10–16 добу розвитку опікової хвороби може бути пов'язане зі змінами проникності судинної стінки і їх виходом з опікової рани, а також зумовлене їх основною фізіологічною функцією – зв'язуванням з протеазами та виведенням з судинного русла. Також різке

зниження рівня α -1-ІІІ може бути пов'язане з підсиленням утворенням окисних речовин під дією протеолітичних ферментів.

Зниження рівня α -2-МГ при підвищеному рівні активності кальпаїнів та рівня TNF- α в сироватці крові при опіках є однією з причин активації апоптозу клітин неспецифічної резистентності, що зумовлює зниження протимікробного захисту та підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень. В той же час активація кальпаїнів призводить до підвищення вмісту активних радикалів кисню та утворення супероксидних радикалів, що зумовлюють прогресування патологічних станів метаболічного дистресу у пацієнтів з опіками. Розвиток процесів окислення призводить до порушення гомеостазу Ca^{2+} і може обумовлювати збільшення активності кальпаїнів. Слід також зазначити, що високий рівень TNF- α та активація кальпаїнів може сприяти прогресуванню вазоконстрикторних реакцій, апоптозу ендотеліальних клітин, підвищенню агрегації тромбоцитів і відповідно підсиленню прокоагулянтних властивостей судин. Поєднання цих факторів призводить до поглиблення ендотеліальної дисфункції у пацієнтів в гострому періоді опікової хвороби.

При дослідженні вмісту інгібіторів протеолізу у пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння нами встановлено підвищення вмісту α_1 -ІІІ протягом всього дослідження по відношенню до референтних значень. При цьому встановлена тенденція до зниження цих показників відносно вихідних значень з мінімальними показниками на 10–16 добу.

Таблиця 1

Показники гуморальної резистентності у пацієнтів з опіками (група порівняння), $M \pm m, n = 12$

Досліджувані показники	Строки дослідження після травми, доба			Показники здорових осіб, $n = 20$
	1–4	5–9	10–16	
α_1 -ІІІ, мкмоль/л	$87,7 \pm 7,9$ $p^* < 0,0001$	$72,1 \pm 7,8$ $p^* < 0,0001$	$68,0 \pm 4,9$ $p^* < 0,0001$	$7,4 \pm 0,3$
α_2 -МГ, г/л	$3,1 \pm 0,45$ $p^* = 0,021187$	$3,0 \pm 0,5$ $p^* = 0,050271$	$2,2 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,2$
Кальпаїни, мкЕкв/хв	$59,22 \pm 3,26$ $p^* < 0,0001$	$61,51 \pm 5,49$ $p^* < 0,0001$	$60,12 \pm 7,17$ $p^* < 0,0001$	$10,9 \pm 1,7$
TNF- α , пг/мл	$265,0 \pm 11,55$ $p^* < 0,0001$	$281,2 \pm 13,67$ $p^* < 0,0001$	$256,35 \pm 15,70$ $p^* < 0,0001$	$24,2 \pm 6,0$

Примітка: p^* – достовірність різниці відносно показників здорових осіб

В той час при визначенні вмісту α_2 -МГ в сироватці крові у пацієнтів основної групи нами встановлена тенденція до підвищення його активності порівняно з показниками здорових осіб протягом всього дослідження ($p < 0,0001$). При цьому встановлено, що показники вмісту α_2 -МГ

на 5–9 добу після травми у основної групи були нижчі за показники відповідного періоду групи порівняння у 1,14 рази, а на 10–16 добу – перевищували значення групи порівняння в 1,19 рази.

При дослідженні вмісту кальпаїнів у периферичній крові у пацієнтів основної групи нами

встановлено підвищення його показників відносно референтних значень в 5,4 рази ($p < 0,0001$). В подальшому була визначена тенденція до зниження рівня кальпаїнів у 1,16 рази відносно вихідного рівня ($50,51 \pm 10,32$ мкЕкв/хв на 10–16 добу порівняно з вихідним рівнем $58,83 \pm 3,62$ мкЕкв/хв на 1–4 добу після травми), в той час як у групі порівняння показники вмісту кальпаїнів не мали тенденцію до зниження. Пригнічення активності кальпаїнів сприяло гальмуванню розвитку дисфункції ендотелію, серцево-судинних ускладнень, послаблювало реакції запалення [16].

При дослідженні вмісту TNF- α у пацієнтів

основної групи встановлене значне підвищення його рівня більше ніж в 9,78 рази відносно референтних значень протягом всього періоду дослідження. При цьому встановлена тенденція до зниження цього показника відносно вихідних значень на 10–16 добу (з $252,58 \pm 11,97$ пг/мл на 1–4 добу до $236,60 \pm 8,78$ пг/мл). При порівнянні показників TNF- α основної групи та групи порівняння встановлено, що значення основної групи були нижчі у 1,15 рази на 5–9 добу ($245,33 \pm 10,36$ пг/мл та $281,2 \pm 13,67$ пг/мл, $p = 0,04884$) і нижчі у 1,08 рази на 10–16 добу ($236,60 \pm 8,78$ пг/мл та $256,35 \pm 15,70$ пг/мл).

Таблиця 2

Показники гуморальної резистентності пацієнтів з опіками (основна група),

M \pm m, n = 12

Досліджувані показники	Строки дослідження після травми, доба			Показники здорових осіб, n = 20
	1–4	5–9	10–16	
α_1 -ІІІ, мкмоль/л	$81,96 \pm 1,83$ $p^* < 0,0001$	$79,31 \pm 1,54$ $p^* < 0,0001$	$75,34 \pm 5,13$ $p^* < 0,0001$	$7,4 \pm 0,3$
α_2 -МГ, г/л	$2,91 \pm 0,08$ $p^* < 0,0001$	$2,63 \pm 0,14$ $p^* = 0,005635$	$2,63 \pm 0,24$ $p^* = 0,026572$	$1,9 \pm 0,2$
Вміст кальпаїнів Мк Екв/хв	$58,83 \pm 3,62$ $p^* < 0,0001$	$52,93 \pm 7,51$ $p^* < 0,0001$	$50,51 \pm 10,32$ $p^* = 0,000711$	$10,9 \pm 1,7$
TNF- α , Пг/мл	$252,58 \pm 11,97$ $p^* < 0,0001$	$245,33 \pm 10,36$ $p^* < 0,0001$ $p^{**} = 0,048840$	$236,60 \pm 8,78$ $p^* < 0,0001$	$24,2 \pm 6,0$

Примітки: p^* – достовірність різниці відносно показників здорових осіб, p^{**} – достовірність різниці відносно відповідних показників осіб групи порівняння

ВИСНОВКИ

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що у пацієнтів основної групи застосування улінастатину в комплексному лікуванні в ранньому періоді опікової хвороби сприяє зменшенню проявів запальної реакції, оптимізації процесів протеолізу, зумовлює інактивацію надлишкової продукції нейтральних протеаз та має протизапальний ефект. В той час збереження рівня α -2-МГ на підвищеному рівні на тлі тенденції до зниження активності кальпаїнів зменшує ризик розвитку ушкоджень і гіпертрофії судин, периваскулярному запаленню і фіброзу тканини, таким чином зменшуючи ушкоджуючий вплив на ендотелій судин.

Використання в комплексному лікуванні пацієнтів з опіковою хворобою лікарських засобів,

які містять улінастатин, забезпечує регуляцію протеолізу, оптимізує протеолітичну активність периферичної крові та сприяє оптимальному розвитку запальної реакції, зниженню ризику апоптичних змін клітин. Улінастатин діє як агент для контролю за запаленням, пригнічує надмірне утворення супероксидних аніонних радикалів в крові, окисний стрес, раннє запалення, таким чином сприяючи гальмуванню розвитку дисфункції ендотелію у пацієнтів в ранньому періоді опікової хвороби.

Виходячи з наведених даних, в якості включення до схеми лікування хворих в ранньому періоді опікової хвороби можна розглянути можливість регуляції протеолізу та проявів запалення за допомогою застосування препарату інгібітору протеази – улінастатину.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Estimates. 2018. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
2. Cannon, AR, Akhtar S, Hammer A M [et al.]. Effects of Mesalamine Treatment on Gut Barrier

Integrity After Burn Injury. Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association. 2016; 37 (5): 283–292. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000396>.

3. Greenhalgh DG. Management of Burns. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13; 380 (24): 2349–2359. doi: 10.1056/NEJMra1807442. PMID: 31189038.
4. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, & Logsetty S. Burn injury. *Nature reviews. Disease primers.* 2020; 6 (1): 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>.
5. Kozinets GP, Osadchaya OI, Kovalenko OM, Lynnyk OM. Wound Process Influence on Formation Systemic Inflammatory Response and Early Sepsis in Patients with Burns in Acute Period of Burn Disease. *Modern medical technologies.* 2019; 41 (2/3): 13–20.
6. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *J Burn Care Res.* 2010 Nov-Dec; 31 (6): 849–73. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181f93571. PMID: 21105319.
7. Baud L, Fouqueray B, Bellocq A, Peltier J. Les calpaïnes participent au développement de la réaction inflammatoire [Calpains participate in inflammatory reaction development]. *Med Sci (Paris).* 2003 Jan; 19 (1): 71–6. French. doi: 10.1051/medsci/200319171. PMID: 12836194.
8. Veremeyenko KN Goloborodko OP, Kizim AI. Proteolysis: norm and pathology. *Kyiv: Zdorov'ya;* 1988. 198 p.
9. Janciauskiene S, Wrenger S, Immenschuh S [et al.]. The Multifaceted Effects of Alpha1-Antitrypsin on Neutrophil Functions. *Front Pharmacol.* 2018 Apr 17; 9: 341. doi: 10.3389/fphar.2018.00341. PMID: 29719508; PMCID: PMC5914301.
10. Shimomura R, Nezu T, Hosomi N, [et al.]. Alpha-2-macroglobulin as a Promising Biological Marker of Endothelial Function. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Apr 1; 25(4): 350–358. doi: 10.5551/jat.41335. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29093276; PMCID: PMC5906188.
11. Suhas VA, Arvind MV. Impact of Ulinastatin on Outcomes in Acute Burns Patients. *J Burn Care & Research.* 2018 January-February; 39 (1). 109–116.
12. Liu D, Yu Z, Yin J [et al.]. Effect of ulinastatin combined with thymosin alpha1 on sepsis: A systematic review and meta-analysis of Chinese and Indian patients. *J Crit Care.* 2017 Jun; 39: 259–266. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.12.013. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28069319.
13. Vinogradova RP. Measuring units of enzyme activity. *Ukr. Biokhim. Zhurnal.* 1999; 71 (2): 96–99.
14. Samokhina LM, Topchiy II, Nesen AA. Calpains in the proteinase-proteinase inhibitor system in hypertension and chronic kidney disease. *World of Medicine and Biology,* 2011; 7 (3): 116–121.
15. Dubinina EE, Pustygina AV. Oxidative modification of proteins, its role in pathologic states. *Ukr Biokhim Zh.* 2008 Nov-Dec; 80 (6): 5–18.
16. Starodub NF, Samokhina LM, Koval SN, Snegurskaya IA. Calpains: general characteristics and role in various states of the organism. *Ukr. Biochim.Zh.* 2014 Jan-Feb; 86 (1): 5–20.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022