

ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНОВАНІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ РОЗПОВСЮДЖЕНОМУ ПЕРИТОНІТІ

П.В. Мороз

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:
гострий
перитоніт,
генотип,
цитокини, IL1 β ,
фібриноліз,
протеоліз,
перекисне
окислення,
антиоксидантний
захист.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.16, №2
(60). С.49-56.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVI.2.60.2017.11

E-mail: moroz-
petro@ukr.net

Резюме. Досліджені зміни імунологічної реактивності, функціональної активності протеолітичної, фібринолітичної, про- та антиоксидантних систем при розвитку розповсюдженого перитоніту залежно від генотипу IL1 β (-511 C/T), який кодує синтез IL1 β .

Мета дослідження - у пацієнтів з розповсюдженим перитонітом дослідити зв'язок між варіантами IL1 β (-511 C/T) та змінами імунологічної реактивності, функціональної активності протеолітичної, фібринолітичної, про- та антиоксидантних систем при розвитку розповсюдженого перитоніту та варіанта генотипу IL1 β (-511 C/T), який кодує синтез IL1 β .

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 37 хворих, які поступили в клініку з ознаками розповсюдженого перитоніту, діагноз якого підтверджений інтраопераційно. Усім хворим проведено імуоферментне, молекулярно-генетичне та статистичне дослідження.

Результати. При аналізі концентрації в крові IL1 β виявлено, що у хворих з розповсюдженим перитонітом має місце вірогідне зростання цього показника ($209,29 \pm 5,47$ пг/мл проти $94,92 \pm 2,04$ пг/мл у контролі; $p < 0,01$). Встановлено, що найнижча концентрація IL1 β спостерігалася при СС-варіанті ($192,71 \pm 5,08$ пг/мл; проти $94,92 \pm 2,04$ пг/мл у контролі; $p < 0,05$), яка хоч і вірогідно перевищувала контрольний показник, однак була суттєво нижча від загального показника та аналогічних показників при СТ- та ТТ-варіантах. Вірогідно вищою була концентрація IL1 β у пацієнтів з СТ-варіантом ($232,31 \pm 4,08$ пг/мл; $p < 0,05$). Найвища концентрація IL1 β спостерігалася у пацієнтів з ТТ-варіантом гена IL1 β 511 C/T ($263,45 \pm 6,15$ пг/мл), вірогідно перевищуючи аналогічний показник у контролі, загальний показник та такий у пацієнтів з СС- та СТ-варіантами.

Нами виявлені суттєві відмінності порушень редокс-потенціалу у хворих з різними варіантами гена IL1 β (-511C/T). Так, найбільш виражене зростання концентрації малонового альдегіду спостерігалася при СТ- та ТТ-варіантах (на 25,88%) та (25,27%; $p < 0,05$), у той час як у хворих з СС-варіантом цей показник зріс тільки на 20,31% ($p < 0,05$). Активність відновленого глутатіону у хворих з СТ-варіантом знижувалася на 46,55% ($p < 0,05$), а у хворих з ТТ-варіантом знижувалася на 14,12% ($p < 0,05$), у той час як у хворих з СС-варіантом цей показник майже не відрізнявся від контролю. Протеолітична активність за азоальбуміном у пацієнтів з СС-варіантом зросла на 0,81%, при СТ-варіанті - на 6,88% ($p < 0,05$), а при ТТ-варіанті - на 19,43% ($p < 0,01$). Водночас, найбільш виражене зростання протеолітичної активності до колагенових структур мало місце у хворих з ТТ-варіантом (на 50%; $p < 0,05$), дещо менше при СТ-варіанті на 32,61% ($p < 0,05$), і найменше при СС-варіанті - 23,91% ($p < 0,05$). Нами встановлено, що при розповсюдженому перитоніті сумарна фібринолітична активність зростає на 76,03% (до $2,82 \pm 0,42$ Е440/мл/год проти $1,46 \pm 0,07$ Е440/мл/год у контролі; $p < 0,01$). При цьому найбільш виражено зростала активність фібринолізу у хворих з ТТ-варіантом (на 93,15%; $p < 0,01$), дещо менше при СТ-варіанті (на 91,09%; $p < 0,01$) і найменше при СС-варіанті (на 63,01%; $p < 0,01$).

Висновки. 1. Вираженість запальних реакцій та метаболічних порушень при перитоніті носить генетично-детермінований характер і залежить від варіантів гену IL1 β -511C/T.
2. Виявлена залежність між концентрацією IL1 β (-511C/T) та активністю процесів перекисного окиснення, АОЗ, протеолізу та фібринолізу засвідчує про тісний взаємозв'язок цих механізмів у реалізації запального процесу в очеревинній порожнині.

Ключевые слова:
острый пери-
тонит, генотип,

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

П.В. Мороз

Цель работы - у пациентов с распространенным перитонитом исследовать связь между вариантами *IL1β* (-511 C/T) и изменениями иммунологической реактивности, функциональной активности протеолитической, фибринолитической, про- и антиоксидантных систем при развитии распространенного перитонита и варианта генотипа *IL1β* (-511 C/T), кодирующий синтез *IL1β*.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 37 больных, поступивших в клинику с признаками распространенного перитонита, диагноз которого подтвержден интраоперационно. Всем больным проведено иммуноферментные, молекулярно-генетическое и статистическое исследование.

Результаты. При анализе концентрации в крови *IL1β* выявлено, что у больных с распространенным перитонитом имеет место вероятен рост этого показателя ($209,29 \pm 5,47$ пг/мл против $94,92 \pm 2,04$ пг/мл в контроле; $p < 0,01$). Установлено, что низкая концентрация *IL1β* наблюдалась при СС-варианте ($192,71 \pm 5,08$ пг/мл против $94,92 \pm 2,04$ пг/мл в контроле; $p < 0,05$), которая хоть и достоверно превышала контрольный показатель, однако была существенно ниже общего показателя и аналогичных показателей при СТ- и ТТ-вариантах. Достоверно выше была концентрация *IL1β* у пациентов с СТ-вариантом ($232,31 \pm 4,08$ пг/мл, $p < 0,05$).

Самая высокая концентрация *IL1β* наблюдалась у пациентов с ТТ-вариантом гена *IL1β* -511 C/T ($263,45 \pm 6,15$ пг/мл), вероятно превышая аналогичный показатель в контроле, общий показатель и такой у пациентов с СС- и СТ-вариантами.

Нами выявлены существенные различия нарушений окислительно-потенциала у больных с различными вариантами гена *IL1β* (-511C/T). Так, наиболее выраженное повышение концентрации малонового альдегида наблюдалась при СТ- и ТТ-вариантах (на 25,88%) и (25,27%; $p < 0,05$), в то время как у больных с СС-вариантом этот показатель вырос только на 20,31% ($p < 0,05$). Активность восстановленного глутатиона у больных с СТ-вариантом снижалась на 46,55% ($p < 0,05$), а у больных с ТТ-вариантом снижалась на 14,12% ($p < 0,05$), в то время как у больных с СС-вариантом этот показатель почти не отличался от контроля.

Протеолитическая активность по азоальбумину у пациентов с СС-вариантом выросла на 0,81%, при СТ-варианте - на 6,88% ($p < 0,05$), а при ТТ-варианте - на 19,43% ($p < 0,01$). В то же время, наиболее выраженный рост протеолитической активности в коллагеновых структурах имело место у больных с ТТ-вариантом (на 50%, $p < 0,05$), несколько меньше при СТ-варианте на 32,61% ($p < 0,05$), и меньше при СС-варианте - 23,91% ($p < 0,05$). Нами установлено, что при распространенном перитоните суммарная фибринолитическая активность возрастает на 76,03% (до $2,82 \pm 0,42$ Е440/мл/ч против $1,46 \pm 0,07$ Е440/мл/ч в контроле; $p < 0,01$). При этом наиболее выражено росла активность фибринолиза у больных с ТТ-вариантом (на 93,15%; $p < 0,01$), несколько меньше при СТ-варианте (на 91,09%; $p < 0,01$) и меньше при СС-варианте (на 63,01%; $p < 0,01$).

Выводы. 1. Выраженность воспалительных реакций и метаболических нарушений при перитоните носит генетически детерминированный характер и зависит от вариантов гена *IL1β* -511C/T.

2. Выявлена зависимость между концентрацией *IL1β* (-511C/T) и активностью процессов перекисного окисления, АОЗ, протеолиза и фибринолиза свидетельствует о тесной взаимосвязи этих механизмов в реализации воспалительного процесса в брюшинной полости.

цитокины, *IL1β*, фибринолиз, протеолиз, перекисное окисление, антиоксидантная защита.

Клиническая и экспериментальная патология Т.16, №2 (60). С.49-56.

GENETIC DETERMINISM OF IMMUNOLOGICAL AND METABOLIC DISORDERS IN EXTENSIVE PERITONITIS

P.V. Moroz

Objective - in patients with advanced peritonitis, to investigate the relationship between variants of *IL1β* (-511 C/T) and changes in immunological reactivity, the functional activity of proteolytic, fibrinolytic, pro- and antioxidant systems in the development of prevalent peritonitis and variant *IL1β* (-511 C/T) Synthesis of *IL1β*.

Material and methods. A complex examination of 37 patients admitted to the clinic with signs of widespread peritonitis, whose diagnosis was confirmed intraoperatively. All patients underwent immunoenzyme, molecular-genetic and statistical research.

Results. When analyzing the blood concentration of *IL1β*, it was found that in patients with advanced peritonitis, the increase in this index (209.29 ± 5.47 pg/ml versus $94.92 \pm$

Key words: acute peritonitis, genotype, cytokines, *IL1β*, fibrinolysis, proteolysis, lipid peroxidation, antioxidant protection.

2.04 pg/ml in the control, $p < 0.01$). It was found that a low concentration of IL1 β was observed in the CC variant (192.71 ± 5.08 pg/ml vs. 94.92 ± 2.04 pg/ml in the control, $p < 0.05$), which, though significantly higher than the control value, but it was significantly lower than the overall indicator and similar indicators for CT and TT variants. Relatively higher was the concentration of IL1 β in patients with CT variant (232.31 ± 4.08 pg/ml, $p < 0.05$). The highest concentration of IL1 β was observed in patients with the TT variant of the IL1 β -511 C/T gene (263.45 ± 6.15 pg/ml), probably exceeding the same value in the control, the overall score and such in patients with CC and CT variants.

We have revealed significant differences in the disturbances of the oxidation potential in patients with different IL1 β (-511C/T) gene variants. Thus, the most pronounced increase in the concentration of malonic aldehyde was observed in CT and TT variants (by 25.88%) and (25.27%, $p < 0.05$), while in patients with the SS variant this index increased only by 20.31% ($p < 0.05$). The activity of reduced glutathione in patients with CT variant decreased by 46.55% ($p < 0.05$), and in patients with TT variant it decreased by 14.12% ($p < 0.05$), while in patients with the CC option, this indicator was almost no different from the control. The proteolytic activity of azoalbumin in patients with the CC variant increased by 0.81%, in the CT variant - by 6.88% ($p < 0.05$), and in the TT variant - by 19.43% ($p < 0.01$). At the same time, the most pronounced increase in proteolytic activity in collagen structures occurred in patients with TT variant (by 50%, $p < 0.05$), slightly less in the CT variant by 32.61% ($p < 0.05$), and less in the CC variant - 23.91% ($p < 0.05$). We have established that, with widespread peritonitis, the total fibrinolytic activity increases by 76.03% (up to 2.82 ± 0.42 E440/ml/h against 1.46 ± 0.07 E440/ml/h in the control, $p < 0.01$). At the same time, the activity of fibrinolysis in patients with TT variant increased by 93.15%, $p < 0.01$, the degree of fibrinolysis increased significantly (by 91.09%, $p < 0.01$) and slightly less in the case of the SS - variant (at 63.01%, $p < 0.01$).

Conclusions. 1. The severity of inflammatory reactions and metabolic disturbances in peritonitis is genetically determined and depends on the variants of the IL1 β -511C/T gene.

2. The dependence between the concentration of IL1 β (-511C/T) and the activity of the processes of peroxidation, AOP, proteolysis and fibrinolysis shows a close interrelation of these mechanisms in the realization of the inflammatory process in the peritoneal cavity.

Вступ

Гострий перитоніт є одним з найтяжчих та найпоширеніших захворювань в абдомінальній хірургії. Більшість гострих хірургічних захворювань та травм органів черевної порожнини ускладнюються перитонітом. За літературними даними, 16-20 % гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини ускладнюються гострим перитонітом [1,2,11].

Летальність при перитоніті становить від 20 до 90%, залежно від його виду, причини розвитку та характеру перебігу [1,6,11]. Незважаючи на досягнення в антибактеріальній терапії, впровадження нових методів лікування, результати лікування таких хворих далекі від бажаних [1,11].

У патогенезі перитоніту важливу роль відіграють медіатори запалення - цитокіни. Відомо про існування балансу між про- і протизапальними медіаторами. Під час порушення даної рівноваги створюються передумови для розвитку, поширення та прогресування запального процесу.

Дослідження останніх років показали, що за змінний характер експресії та продукції відповідних білків відповідальні деякі алельні асоціації генів сімейства IL-1. Алель гена IL1 β , несучий точкову заміну в зоні промотора в позиції (-511), асоціюється з підвищеною продук-

цією цього цитокіну та впливом на характер перебігу запальної реакції. Відомо три детермінанти гена IL1 β (-511C/T): CC-, CT- та TT-варіанти [5,7,9]. Однак їх зв'язок із перебігом запального процесу практично не досліджений. Відомо, що плазма крові вміщує складний набір протеолітичних ферментів, узгоджена взаємодія яких лежить в основі гемокоагуляції, фібринолізу, кініногенезу, імунних реакцій, регуляції кровообігу [2,3,10,11]. Надлишкове активування протеолізу є важливою патогенетичною ланкою в розвитку запальних реакцій, порушенні процесів гемостазу [2,8]. Чинники фібринолітичної системи (ФС), в якості індукторів, медіаторів та регуляторів, відіграють важливу роль на всіх етапах розвитку запального процесу [2,8]. У зв'язку з цим, актуальним є дослідження стану цих систем при розвитку запального процесу в очеревинній порожнині та залежно від функціонального поліморфізму генів цитокінів.

Виникає необхідність у вивченні поліморфізму генів, що кодують білки сімейства IL1 β , їхній вплив на характер протікання та вираженість запальної реакції при розповсюджених формах перитоніту.

Очевидно, що лікувальна тактика при розповсюдженному перитоніті у пацієнтів з різними варіантами генетичної детермінованості активності інтерлейкінів повинна відрізнятися, однак таких досліджень явно недо-

статньо.

Мета роботи

У пацієнтів з розповсюдженим перитонітом дослідити зв'язок між варіантами IL1 β (-511 C/T) та змінами імунологічної реактивності, функціональної активності протеолітичної, фібринолітичної, про- та антиоксидантних систем при розвитку розповсюдженого перитоніту та варіанта генотипу IL1 β (-511 C/T), який кодує синтез IL1 β .

Матеріал і методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 37 хворих, які поступили в клініку з ознаками розповсюдженого перитоніту, діагноз якого підтверджений інтраопераційно.

Усім хворим проведено дослідження варіантів поліморфізму гена IL1 β -511C/T. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження була ДНК, виділена з лімфоцитів периферійної венозної крові пацієнтів за допомогою набору реагентів "ДНК-сорб-В". ПЛР-реакцію проводили із використанням Taq-ДНК-полімерази та специфічних праймерів. Дискримінацію алелей проводили за допомогою специфічних ендонуклеаз рестрикції AVA1 і AVA2 ("Fermentas", Литва) у реакції гідролізу. Рестрикційні продукти ПЛР розділяли за допомогою електрофорезу у 2% агарозному гелі в присутності трисборатного буфера (ТТБ), концентрованого з бромідом етидію, 30-45 хвилин: розділяли "мутантну" AVA2-резистентну Т-алель та "дику" С-алель [7]. Фрагменти візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас 100-1000 bp ("СибЭнзим", Росія).

Рівень цитокінів визначали у сироватці крові за допомогою імуоферментного методу на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (США); використовували тест-системи DIACLON (Франція), DRG (Німеччина).

Фібринолітичну активність плазми крові визначали шляхом вивчення ферментативної фібринолітичної активності, неферментативної фібринолітичної активності та сумарної фібринолітичної активності. Протеолітичну активність становили основні білкові фракції: азоальбумін, азоказеїн, азакол. Перекисне окиснення та антиоксидантний захист визначали шляхом вивчення: малонового діальдегіду в плазмі та в еритроцитах, відновленого глутатіону, глутатіон-S-трансферази, глутатіонпероксидази. Ці показники визначали стандартними наборами реактивів фірми "Simko Ltd" (Львів) за

методиками О.Л. Кухарчука (1996), Б.М. Боднара та співавт. (2000).

Хворі були розділені на три групи залежно від поліморфізму гена IL1 β -511C/T.

I групу (пацієнтів) склали 3 хворих з СС-варіантом поліморфізму гена IL1 β -511C/T. У II групу включено 28 пацієнтів з СТ-варіантом поліморфізму гена IL1 β -511C/T. III групу становили 6 хворих з ТТ-варіантом поліморфізму гена IL1 β -511C/T.

Контрольну групу склали 15 практично здорових волонтерів.

Статистичну обробку одержаних показників проведено шляхом визначення критеріїв Ст'юдента та Фішера, а також коефіцієнта ймовірності.

Результати та їх обговорення

При аналізі концентрації в крові IL1 β виявлено, що у хворих з розповсюдженими перитонітом має місце вірогідне зростання цього показника ($209,29 \pm 5,47$ пг/мл проти $94,92 \pm 2,04$ пг/мл у контролі; $p < 0,01$). Це засвідчує про важливу роль IL1 β у прогресуванні запального процесу. Разом із тим у цих хворих спостерігається чітка залежність між концентрацією у крові IL1 β та варіантом генотипу IL1 β 511C/T. Встановлено, що найнижча концентрація IL1 β спостерігалася при СС-варіанті ($192,71 \pm 5,08$ пг/мл; проти $94,92 \pm 2,04$ пг/мл у контролі; $p < 0,05$), яка хоч і вірогідно перевищувала контрольний показник, однак була суттєво нижча від загального показника та аналогічних показників при СТ- та ТТ-варіантах. Вірогідно вищою була концентрація IL1 β у пацієнтів з СТ-варіантом ($232,31 \pm 4,08$ пг/мл; $p < 0,05$). Найвища концентрація IL1 β спостерігалася у пацієнтів з ТТ-варіантом гена IL1 β 511 C/T ($263,45 \pm 6,15$ пг/мл), вірогідно перевищуючи аналогічний показник у контролі, загальний показник та такий у пацієнтів з СС- та СТ-варіантами (табл. 1).

З урахуванням того, що серед хворих із розповсюдженим перитонітом (рис.) переважають пацієнти з СТ- та ТТ-варіантами гена (75,6% та 16,3% відповідно), нами розроблено спосіб прогнозування перебігу перитоніту за визначенням варіантів генотипу IL1 β 511C/T - при СТ-, ТТ-варіантах прогнозуємо несприятливий перебіг зі швидким розповсюдженням запального процесу по очеревинній порожнині [3].

Зважаючи на те, що інтерлейкіни є тригерами різних механізмів запалення, ми дослідили зв'язок між його концентрацією в плазмі крові та вираженістю про-

Таблиця 1

Концентрація IL1 β при різних варіантах гена IL1 β (-511C/T) у хворих із розповсюдженими формами перитоніту

№ п/п	Показник	Контроль	Загальний показник	1 група (СС-варіант)	2 група (СТ-варіант)	3 група (ТТ-варіант)
		1	2	3	4	5
1	IL1 β (пг/мл)	$94,92 \pm 2,04$	$209,29 \pm 5,47$ p 1-2**	$192,71 \pm 5,08$ p 1-3* p 2-3**	$232,31 \pm 4,08$ p 1-4*** p 2-4** p 3-4**	$263,45 \pm 6,15$ p 1-5*** p 2-5** p 3-5*** p 4-5*

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності).



Рис. Частота виявлення варіантів поліморфізму гена інтерлейкіна 1 β -511(C/T) при розлитому перитоніті

цесів пероксидного окислення, антиоксидантного захисту, протеолізу, фібринолізу, а також їх особливості при різних варіантах гена IL1 β 511 C/T.

Проведені дослідження засвідчують, що в реалізації пошкоджень при розповсюдженому перитоніті важливу роль відіграє дисбаланс редокс-системи - співвідношення між про- та антиоксидантними системами. Встановлено (табл. 2), що рівень малонового альдегіду в еритроцитах обстежених хворих зріс на 22,37% ($p < 0,05$), вірогідно перевищуючи контрольний показник ($10,12 \pm 0,25$ мкМ/л проти $8,27 \pm 0,34$ мкМ/л в контролі; $p < 0,05$).

Водночас, активність ферментів антиоксидантної системи або незначно зростала (Глутатіон-S-трансфераза на 7,65%; $p < 0,05$), або суттєво знижувалася (активність відновленого глутатіону - на 20%; $p < 0,05$), що є свідченням дисбалансу в редокс-системі.

Нами виявлені суттєві відмінності порушень редокс-потенціалу у хворих з різними варіантами гена IL1 β (-511C/T). Так, найбільш виражене зростання концентрації малонового альдегіду спостерігалася при СТ- та ТТ-варіантах (на 25,88%) та (25,27%; $p < 0,05$), у той час як у хворих з СС-варіантом цей показник зріс тільки на

Таблиця 2

Динаміка показників перекисного окиснення та антиоксидантного захисту плазми крові у виділених групах хворих

№ п/п	Показник	Контроль	Загальний показник	1 група (СС-варіант)	2 група (СТ-варіант)	3 група (ТТ-варіант)
		1	2	3	4	5
1	Малоновий альдегід в плазмі (мкМ/л)	3,48 $\pm 0,15$	3,33 $\pm 0,16$	3,55 $\pm 0,21$	2,88 $\pm 0,27$ p 1-4* p 2-4* p 3-4*	3,31 $\pm 0,42$
2	Малоновий альдегід в еритроцитах (мкМ/л)	8,27 $\pm 0,34$	10,12 $\pm 0,25$ p 1-2*	9,95 $\pm 0,33$ p 1-3*	10,41 $\pm 0,41$ p 1-4*	10,36 $\pm 1,04$ p 1-5*
3	Відновлений глутатіон (мкм/мл)	0,85 $\pm 0,05$	0,68 $\pm 0,03$ p 1-2*	0,73 $\pm 0,02$ p 1-3* p 2-3	0,58 $\pm 0,05$ p 1-4** p 3-4*	0,73 $\pm 0,03$ p 1-5* p 4-5*
4	Глутатіон-S-трансфераза (нмоль)	142,59 $\pm 4,83$	154,42 $\pm 6,23$	149,15 \pm 8,16	166,36 \pm 0,52 p 1-4* p 2-4* p 3-4*	150,75 \pm 3,85
5	Глутатіонпероксидаза (нмоль)	205,52 $\pm 7,23$	301,03 $\pm 9,01$ p 1-2**	321,26 \pm 1,91 p 1-3** p 2-3*	274,11 \pm 1,44 p 1-4* p 2-4* p 3-4*	315,6 \pm 14,81 p 1-5** p 4-5*

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності).

20,31% ($p < 0,05$). Активність відновленого глутатіону у хворих з СТ-варіантом знижувалася на 46,55% ($p < 0,05$), а у хворих з ТТ-варіантом знижувалася на 14,12% ($p < 0,05$), у той час як у хворих з СС-варіантом цей показник майже не відрізнявся від контролю.

Це засвідчує, що при розповсюдженому перитоніті у хворих з СТ- та ТТ-варіантами має місце більш виражене зростання активності процесів пероксидного

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №2 (60)

окиснення на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, у першу чергу, відновленого глутатіону. Такий дисбаланс у редокс-системі зумовлює необхідність його корекції при лікуванні пацієнтів з розповсюдженим перитонітом.

Одним із механізмів пошкоджень при розповсюдженому перитоніті є система необмеженого протеолізу, яка реалізує свій вплив через надмірне розщеплення низькомолекулярних структур, спотворення протеолізу середньомолекулярних пептидів, до яких відносять і регуляторні субстанції - гормони, а також надмірна активація протеолізу колагенових структур. Так, при виникненні розповсюдженого перитоніту (табл. 3) протеолі-

тична активність до низькомолекулярних субстратів, за нашими даними, зростає (до $2,95 \pm 0,25$ Е440/мл/год проти $2,47 \pm 0,17$ Е440/мл/год у контролі; $p < 0,05$), однак спостерігаються суттєві відмінності такого зростання у хворих з різними варіантами генотипу IL1 β (-511С/Т). У пацієнтів з СС-варіантом протеолітична активність за азоальбуміном зросла на 0,81%, при СТ-варіанті - на 6,88% ($p < 0,05$), а при ТТ-варіанті - на 19,43% ($p < 0,01$). Саме надмірна активація протеолізу низькомолекулярних структур у таких хворих є однією із причин більш виражених проявів ендотоксикозу.

Активність протеолізу до середньомолекулярних

Таблиця 3

Динаміка показників протеолітичної активності плазми крові у виділених групах хворих

№ п/п	Показник	Контроль	Загальний показник	1 група (СС-варіант)	2 група (СТ-варіант)	3 група (ТТ-варіант)
		1	2	3	4	5
1	Азоальбумін (Е440/мл/год)	$2,47 \pm 0,17$	$2,56 \pm 0,09$	$2,49 \pm 0,09$	$2,64 \pm 0,21$	$2,95 \pm 0,25$ p 1-5* p 2-5* p 3-5**
2	Азоказеїн (Е440/мл/год)	$1,21 \pm 0,21$	$1,42 \pm 0,08$	$1,38 \pm 0,09$	$1,62 \pm 0,14$ p 1-4* p 3-4*	$1,68 \pm 0,14$ p 1-5* p 2-5* p 3-5*
3	Азокол (Е440/мл/год)	$0,46 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,05$ p 1-2*	$0,57 \pm 0,06$ p 1-3*	$0,61 \pm 0,06$ p 1-4*	$0,69 \pm 0,09$ p 1-5*

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності).

пептидів при виникненні розлитого перитоніту також зростає (до $1,42 \pm 0,08$ Е440/мл/год проти $1,21 \pm 0,21$ Е440/мл/год у контролі; $p < 0,05$); однак у хворих з СС-варіантом вона зросла тільки на 14,05% ($p < 0,05$), при СТ-варіанті - на 33,88% ($p < 0,05$), а при ТТ-варіанті - на 38,84% ($p < 0,05$). Така надмірна активація протеолізу середньомолекулярних пептидів, значна частина яких відіграє регуляторну роль різних механізмів запалення, може слугувати причиною дискоординації між активаторами та інгібіторами пошкоджуючих механізмів, а також бути причиною зростання ендотоксикозу.

При дослідженні протеолітичної активності до колагенових структур встановлено, що при розповсюдженому перитоніті має місце зростання цього показника на 25,81% (до $0,69 \pm 0,09$ Е440/мл/год проти $0,46 \pm 0,03$ Е440/мл/год у контролі; $p < 0,05$). Водночас, найбільш виражене його зростання мало місце у хворих з ТТ-варіантом (на 50%; $p < 0,05$), дещо менше при СТ-варіанті на 32,61% ($p < 0,05$), і найменше при СС-варіанті - 23,91% ($p < 0,05$). Саме активація протеолізу колагенових структур, на наш погляд, є важливим механізмом розповсюдження запального процесу по очеревинній порожнині через порушення процесів відмежування, яке відбувається за участі елементів сполучної тканини.

Важливого значення у процесах розповсюдження запального процесу по очеревинній порожнині має активність фібринолітичної системи. Нами встановлено (табл. 4), що при розповсюдженому перитоніті сумарна фібринолітична активність зростає на 76,03% (до $2,82 \pm$

$0,42$ Е440/мл/год проти $1,46 \pm 0,07$ Е440/мл/год у контролі; $p < 0,01$). При цьому найбільш виражено зростала активність фібринолізу у хворих з ТТ-варіантом (на 93,15%; $p < 0,01$), дещо менше при СТ-варіанті (на 91,09%; $p < 0,01$) і найменше при СС-варіанті (на 63,01%; $p < 0,01$). Саме розщеплення фібрину та руйнування фібринозних зрощень, які виникають при запаленні, не дає можливість відмежувати вогнище запалення від інших відділів очеревинної порожнини, сприяє його розповсюдженню. Важливо, що активація фібринолітичної активності відбувається переважно за рахунок неферментативного фібринолізу, який у обстежених хворих зріс на 106,17% ($p < 0,01$), при цьому найбільш активне зростання цього показника спостерігалось у пацієнтів з ТТ-варіантом (на 270,37%; $p < 0,001$), дещо менше у пацієнтів з СТ-варіантом (на 212,35%; ($p < 0,01$) і найменше - при СС-варіанті - на 95,06% ($p < 0,01$). Ферментативна фібринолітична активність хоч і зростала, але менш виражено (на 30,77%; $p < 0,01$). При чому у пацієнтів з ТТ-варіантом вона була навіть нижчою за контрольний показник, що може бути проявом порушень синтезу цих ферментів у печінці.

Таким чином, проведені дослідження засвідчують, що провідними механізмами прогресування запального процесу по очеревинній порожнині є надмірна активність IL1 β , яка носить генетичну детермінованість. Вагома перевага у обстеженої когорти пацієнтів з ТТ- та СТ-варіантами, при яких активність IL1 β є найвищою, дає підстави стверджувати про генетичну детер-

Таблиця 4

Динаміка показників фібринолітичної активності плазми крові у виділених групах хворих

№ п/п	Показник	Контроль	Загальний показник	1 група (СС-варіант)	2 група (СТ-варіант)	3 група (ГТ-варіант)
		1	2	3	4	5
1	СФА (Е440/мл/год)	1,46 ± 0,071	2,57 ± 0,13 p 1-2**	2,38 ± 0,14 p 1-3**	2,79 ± 0,25 p 1-4**	2,82 ± 0,42 p 1-5**
2	НФА (Е440/мл/год)	0,81 ± 0,031	1,67 ± 0,12 p 1-2**	1,58 ± 0,15 p 1-3**	1,72 ± 0,19 p 1-4** p 2-4**	2,19 ± 0,59 p 1-5***
3	ФФА (Е440/мл/год)	0,65 ± 0,051	0,85 ± 0,06 p 1-2*	0,80 ± 0,05 p 1-3*	1,07 ± 0,12 p 1-4** p 2-4* p 3-4*	0,63 ± 0,17 p 4-5**

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності).

інованість перебігу запального процесу при перитоніті. Чітка залежність між концентрацією IL1 β (-511C/T) та активністю процесів перекисного окиснення, АОЗ, протеолізу та фібринолізу засвідчують про тісний взаємозв'язок цих механізмів у реалізації запального процесу в очеревинній порожнині.

Висновки

1. Вираженість запальних реакцій та метаболічних порушень при перитоніті носить генетично-детермінований характер і залежить від варіантів гену IL1 β -511C/T.

2. Виявлена залежність між концентрацією IL1 β (-511C/T) та активністю процесів перекисного окиснення, АОЗ, протеолізу та фібринолізу засвідчує про тісний взаємозв'язок цих механізмів у реалізації запального процесу в очеревинній порожнині.

Перспективи подальших досліджень

Будуть проводитися дослідження інших механізмів запальної реакції у хворих на гострий перитоніт залежно від варіантів поліморфізму гену IL1 β (-511C/T).

Література.

1. Підручняк Д.Б., Кушнір Л.Д., Кобільник М.М., та ін. Зміни оксидантного гомеостазу та протеолітичної системи крові при ерозивно-виразкових ураженнях слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Хіст: всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. 2015. № 17. С. 75.

2. Коротько Г.Ф. Протеоліз в регуляції функцій системи пищеварення. Експерим. і клин. гастроентерол. 2013. № 10. С. 23-27.

3. Полянський І.Ю., Мороз П.В. Спосіб прогнозування виникнення різних форм перитоніту у хворих з гострою хірургічною патологією. Патент № 93421 У України № u201405325; БДМУ; заявл. 19.05.14; опубл. 25.09.2014, Бюл. № 18. 4 с.

4. Полянський І.Ю., Мороз П.В. Вибір лікувальної тактики при різних формах гострого перитоніту залежно від генетично детермінованих порушень імунологічної реактивності. Арх. клініч. мед. 2014. № 2. Ч. 2. С. 96-98.

5. Силков А.Н., Сеникова Н.С., Горева Е.П. Продукция TNF- α и IL-1 β мононуклеарными клетками периферической крови у носителей разных аллельных вариантов генов. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153, № 1. С. 75-81.

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №2 (60)

6. Fometescu S.G., Costache M., Coveney A. Peritoneal fibrinolytic activity and adhesiogenesis. Chirurgia (Bucur). 2013. № 108. Vol. 331-340.

7. Klimkowicz-Mrowiec A., Marona M., WoB-kow P., et al. Interleukin-1 gene -511 CT polymorphism and the risk of Alzheimer's disease in a Polish population. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009. № 28. Vol. 461-464.

8. Morrissey J.H., Smith S.A. Polyphosphate as modulator of hemostasis, thrombosis, and inflammation. Thromb. Haemost. 2015. № 1. Vol. 92-97.

9. Shkaruba N., Siikov A., Goreva E. et al. Association of single nucleotide polymorphism in the TNF- α and IL-1 β genes with production of proteins by mononuclear cells from healthy donors. Annual EULAR congress, London, United Kingdom 25-28 May, abstract. -Ann Rheum Dis. 2011. № 70. Vol. 538.

10. Treutner K.H., Schumpelick V. Prevention of adhesions. Wsh and reality Chirurg. 2000. № 71. Vol. 510-517.

11. Van Veen S.Q., Levi M., Van Vliet A.K. et al. Peritoneal lavage with activated protein C alters compartmentalized coagulation and fibrinolysis and improves survival in polymicrobial peritonitis. Crit Care Med. 2006. № 12. Vol. 2799-2805.

References:

1. Pidruchniak D.B., Kushnir L.D., Kobilynyk M.M., et al. Zminy oksydantnoho homeostazu ta proteolitychnoi systemy krovi pry erozyvno-vyrazkovykh urazhenniakh slyzovoi obolonky shlunka ta dvanadtsiatypaloi kyshky u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen [Changes homeostasis and oxidative proteolytic system of blood with erosive and ulcerative lesions of gastric mucosa and duodenal ulcers in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Khyst: vseukrainskyi medychnyi zhurnal molodykh vchenykh. 2015. № 17. S. 75. (in Ukrainian).

2. Korot'ko G.F. Proteoliz v reguljacii funkcij systemy pishhevarenija [Proteolysis in the regulation of the functions of the digestive system]. Jeksp. i klin. gastrojenterol. 2013. № 10. S. 23-27. (in Ukrainian).

3. Polianskyi I.Iu., Moroz P.V. Sposib prohnozuvannia vynyknennia riznykh form perytonitu u khvorykh z hostroiu khirurhichnoiu patolohiieiu. Patent № 93421 U Ukrainy № u201405325; BDMU; zaiavl. 19.05.14; opubl. 25.09.2014, Biul. № 18. 4 s. (in Ukrainian).

4. Polianskyi I.Iu., Moroz P.V. Vybir likuvalnoi taktyky pry riznykh formakh hostroho perytonitu zalezno vid henetychno deterninovykh porushen imunolohichnoi reaktyvnosti. [The choice of treatment strategy in various forms of acute peritonitis based on genetically determined disorders of immunological reactivity]. Arkh. klinich. med. 2014. № 2. Ch. 2. S. 96-98. (in Ukrainian).

5. Silkov A.N., Sennikova N.S., Goreva E.P. Produkciya TNF- α i IL-1 β mononuklearnymi kletkami perifericheskoj krovi u nosi-

telej raznyh allel'nyh variantov genov. [Production of TNF- α and IL-1 β by mononuclear cells of peripheral blood in carriers of different allelic variants of genes]. Bjull. jeksperim. biol. i med. 2012. T. 153, № 1. S. 75-81. (in Ukrainian).

6. Fometescu S.G., Costache M., Coveney A. Peritoneal fibrinolytic activity and adhesiogenesis. Chirurgia (Bucur). 2013. № 108. Vol. 331-340.

7. Klimkowicz-Mrowiec A., Marona M., WoB-kow P., et al. Interleukin-1 gene -511 CT polymorphism and the risk of Alzheimer's disease in a Polish population. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009. № 28. Vol. 461-464.

8. Morrissey J.H., Smith S.A. Polyphosphate as modulator of hemostasis, thrombosis, and inflammation. Thromb. Haemost.

2015. № 1. Vol. 92-97.

9. Shkaruba N., Siikov A., Goreva E. et al. Association of single nucleotide polymorphism in the TNF- α and IL-1 β genes with production of proteins by mononuclear cells from healthy donors. Annual EULAR congress, London, United Kingdom 25-28 May, abstract. -Ann Rheum Dis. 2011. № 70. Vol. 538.

10. Treutner K.H., Schumpelick V. Prevention of adhesions. Wish and reality Chirurg. 2000. № 71. Vol. 510-517.

11. Van Veen S.Q., Levi M., Van Vliet A.K. et al. Peritoneal lavage with activated protein C alters compartmentalized coagulation and fibrinolysis and improves survival in polymicrobial peritonitis. Crit Care Med. 2006. № 12. Vol. 2799-2805.

Відомості про авторів:

Мороз П.В., асистент кафедри хірургії №1 ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет"

Сведения об авторах:

Мороз П.В., асистент кафедри хірургії №1 ВГУЗ України "Буковинский государственный медицинский университет"

Information about authors:

Moroz P.V., assistant of the chair surgery HSEEU "Bukovinian State Medical University"

Надійшла до редакції 11.04.2017

Рецензент – проф. В.П. Польвий

© П.В. Мороз, 2017