

УДК: 616.381-002-008-056.55

І.Ю.Полянський,

П.В. Мороз

Буковинського державного медичного  
університету, м. ЧернівціГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРАЖЕНОСТІ  
ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ  
ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ

**Ключові слова:** гострий  
перитоніт, генотип, ген, цитокіни,  
IL-1 $\beta$ .

**Резюме.** Результати проведених досліджень дають змогу стверджувати, що поліморфізм гена IL1 $\beta$  (-511C/T) істотно впливає на перебіг гострого перитоніту. Визначення генетичної детермінованості активності IL1 $\beta$  при гострому перитоніті дозволить прогнозувати характер його перебігу, розробляти нові алгоритми лікування таких хворих.

**Вступ**

Гострий перитоніт є одним з найтяжчих та найпоширеніших захворювань у 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, 3].

Летальність від перитоніту становить від 20 до 90%, залежно від його виду, причини розвитку та характеру перебігу [1,3]. Не дивлячись на досягнення в антибактеріальній терапії, впровадження нових методів лікування (перитонеальний діаліз, керована лапаротомія, програмована релапаротомія), результати лікування таких хворих далекі від бажаних.

Важливу роль у механізмах розвитку запального процесу при перитоніті відіграють цитокіни, які регулюють вираженість клітинної, судинної та імунної ланок запалення. Доведено, що при надмірному синтезі інтерлейкіну 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) спостерігається більш виражені прояви запальної реакції. Разом з тим, причини такої гіперактивності вивчені недостатньо.

З розвитком молекулярно-генетичних технологій відкрились можливості досліджень генетичної детермінованості різних процесів при запальній реакції. Відомо, що гени, які кодують IL-1 $\beta$ , локалізуються на хромосомі 2q13-21. Ген IL-1 $\beta$  вміщує 22 екзони, 20 з яких альтернативні, та 9 інтронів, з яких 8 альтернативні. Найбільш вивчені біалельні поліморфізми IL-1 $\beta$  у позиціях -511, -31, +3954, що є заміною єдиного нуклеотиду. Аналіз транскрипційної активності показав, що в позиції -511 цитозин замінюється на тимін, а в позиції -31 - тимін та цитозин [6,7]. Структурні зміни білків, які виникають при цьому, зумовлюють відмінності їх впливу на синтез інтерлейкіну [4,5].

Однак, у літературі ми не зустріли досліджень

з вивченням залежності характеру перебігу перитоніту від варіантів гена IL1 $\beta$ (-511C/T).

**Мета дослідження**

Вивчити залежність характеру перебігу перитоніту від варіантів генотипу гена IL1 $\beta$ (-511C/T).

**Матеріал і методи**

Обстежено 12 хворих, з гострим перитонітом та розділено на 2 групи. Першу групу склали 5 хворих з дифузним перитонітом. Другу групу становили 7 хворих з розлитим перитонітом. Серед них, 3 жінок та 9 чоловіків, віком від 42 до 76 років. Всім хворим у до- та післяопераційному періодах проведено клінічне, лабораторне та генетичне обстеження.

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

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного продукту Statistica-6 (StatSoft, США) з використанням непараметричних методів.

**Обговорення результатів дослідження**

Діагноз перитоніту встановлювався за наявністю типових клінічних ознак: болю у животі, ригідності м'язів черевної стінки та на основі фізикального обстеження: наявності позитивних перитонеальних симптомів та за результатами інтраопераційної оцінки змін в очеревинній порожнині.

При аналізі показників лейкоцитарної формули крові виявлено (табл. 1), що кількість лейкоцитів при розлитому перитоніті на 38,6 % більша, ніж при дифузному, абсолютна кількість паличкоядерних нейтрофілів на 58,6 %, сегментоядерних - на 38,4 % та лімфоцитів на 48,3 %, а абсолютна кіль-

Таблиця

## Показники лейкоцитарної формули у хворих з різними формами гострого перитоніту

Показник		Дифузний перитоніт	Розлитий перитоніт
Лейкоцити ( $10^9$ )		8,4±0,73	13,7±3,094 p<0,01
Паличкоядерні	Віднос. (%)	19,33±5,232	25,25±6,725 p<0,01
	Абсолют. ( $10^9$ )	1,58±0,26	3,814±1,595 p<0,01
Сегментоядерні	Віднос. (%)	61,666±7,312	61,5±9,853
	Абсолют. ( $10^9$ )	5,257±1,076	8,528±2,6785 p<0,05
Лімфоцити	Віднос. (%)	15,0±5,033	16,75±3,6827
	Абсолют. ( $10^9$ )	1,227±0,34	2,3735±0,175 p<0,01
Моноцити	Віднос. (%)	3,66±0,56	2,25±0,35 p<0,05
	Абсолют. ( $10^9$ )	0,308±0,058	0,2882±0,088 p<0,05

кість моноцитів менша на 6,4 %.

Це свідчить, що вираженість запальної реакції зростає паралельно розповсюдженню запального процесу по очеревинній порожнині. При цьому більш вірогідні зміни спостерігаються при визначенні абсолютної кількості клітин.

При обстеженні рівня IL1 $\beta$  у крові пацієнтів встановлено (рис.1), що при дифузному перитоніті рівень цитокіну становить 183,81 ± 2,21 пг/мл. При розлитій формі перитоніту рівень IL1 $\beta$  вірогідно підвищується і становить 199,94 ± 3,18 пг/мл (p<0,01). Це дає підстави вважати, що чим тяжчий перебіг перитоніту, тим більше підвищується концентрація IL1 $\beta$  у крові.

З метою визначення генетичної детермінованості ми провели дослідження для визначення поліморфізму гена IL1 $\beta$ -511, який кодує активність його синтезу.

При аналізі залежності між розповсюдженістю запального процесу по очеревинній порожнині та

варіантами поліморфізму гена IL1 $\beta$ (-511C/T) виявлено (рис.2), що у 60 % хворих на дифузний перитоніт спостерігався CC-варіант, у 40 % - CT-варіант і у жодного хворого не виявлено TT-варіанту цього гена. При наявності розлитого перитоніту частота виявлення CC - варіанту становила всього 50 %, CT- варіант виявлявся у 33,4% пацієнтів і у 16,6 % виявлений TT- варіант досліджуваного гена, при якому спостерігається найвираженіша секреція IL1 $\beta$ .

При аналізі залежності між варіантами поліморфізму гена IL1 $\beta$ (-511C/T) та концентрацією в крові IL1 $\beta$  виявлено (рис.3), що найнижча його концентрація спостерігається при CC- варіанті (179,43 ± 5,31 пг/мл), вірогідно вища - при CT - варіанті (199,13± 4,26 пг/мл; p<0,05) і найвища - при TT- варіанті генотипу (223,73± 5,18 пг/мл; p<0,01).

Це дає підстави стверджувати про генетичну детермінованість активності синтезу й ініціації

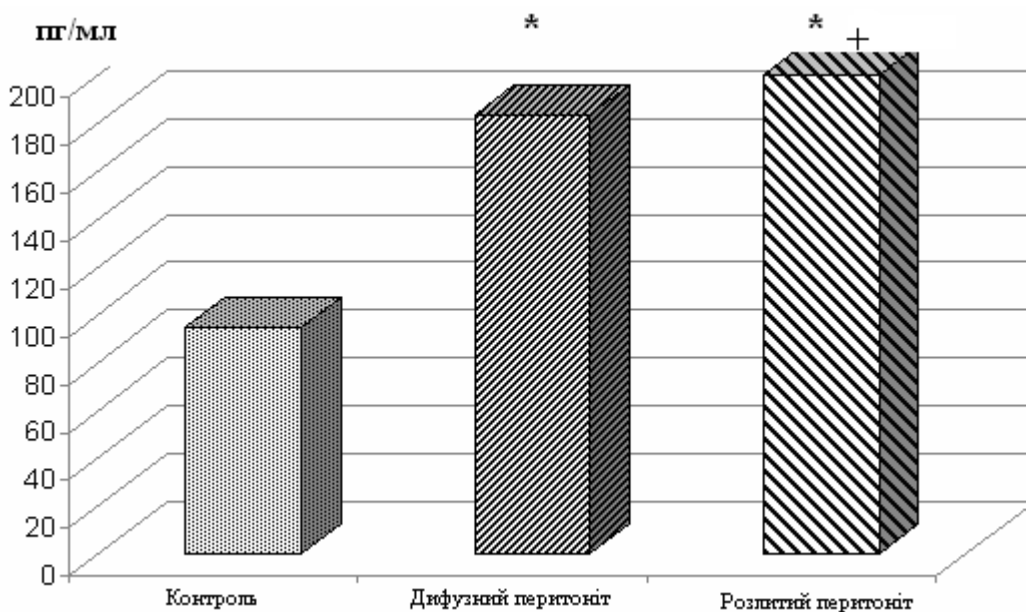


Рис.1. Концентрація інтерлейкіну 1 $\beta$  при різних формах гострого перитоніту

(\* - різниця достовірна порівняно з контролем; + - різниця достовірна порівняно з дифузним перитонітом)

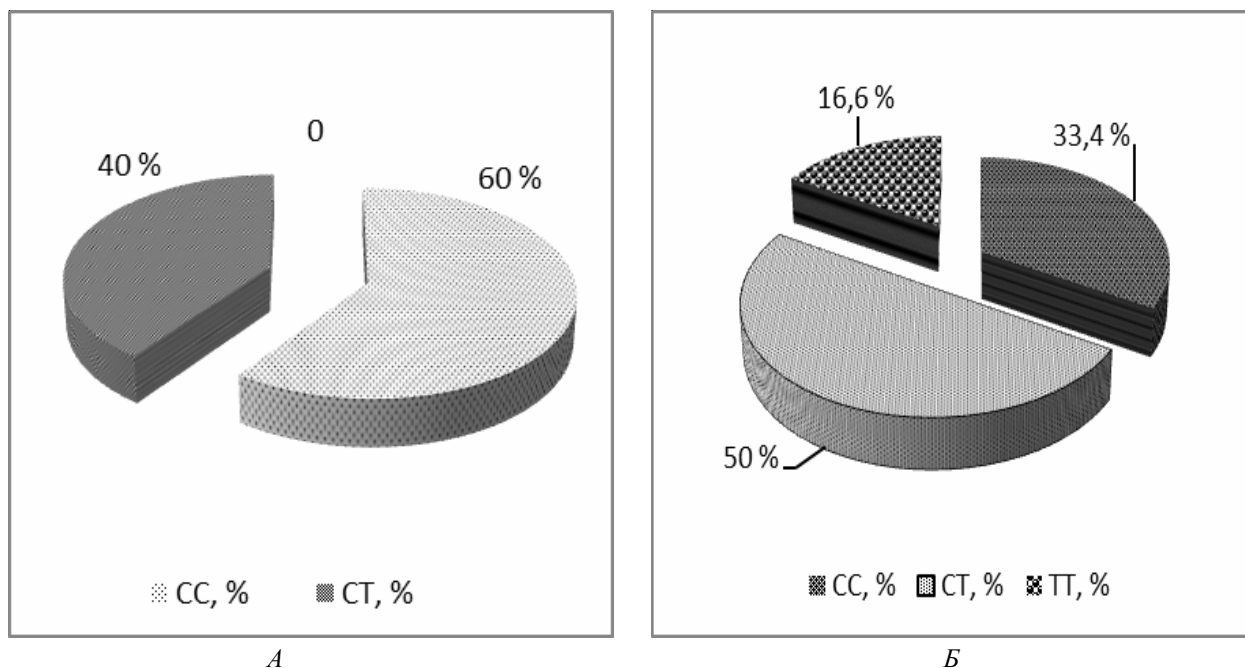


Рис.2. Частота варіантів поліморфізму гена  $IL1\beta$  (-511C/T) у хворих на дифузний (А) та розлитий (Б) перитоніт.

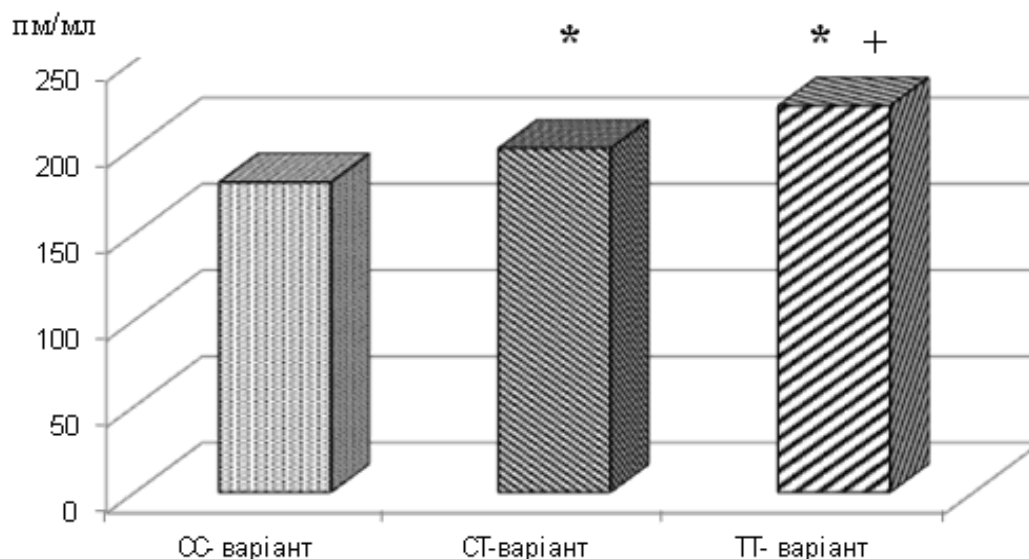


Рис.3. Концентрація інтерлейкіну  $1\beta$  в плазмі крові хворих при різних варіантах поліморфізму гена  $IL1\beta$  (-511C/T)

(\* - різниця достовірна порівняно з CC-варіантом; + - різниця достовірна порівняно з CT-варіантом)

цього прозапального цитокіну і його вплив на вираженість та розповсюдження запального процесу по очеревинній порожнині.

Проведені дослідження складають підґрунтя для зміни підходів до вибору адекватної лікувальної тактики у хворих на гострий перитоніт. При наявності у пацієнтів СТ та, особливо, ТТ - варіанту гена  $IL1\beta$  (-511C/T) можна прогнозувати високу ймовірність надмірної вираженості запального процесу, його прогресування та розповсюдження по очеревинній порожнині. Лікувальна тактика у таких пацієнтів повинна носити упереджувальний характер і включати більш інтенсивні загальні та локальні протизапальні захо-

ди, методи попередження розповсюдження запального процесу по очеревинній порожнині.

### Висновки

Дослідження свідчать, що існує залежність між вираженістю запального процесу в очеревинній порожнині та концентрацією в плазмі крові  $IL1\beta$ , активність синтезу якого генетично детермінована.

При поліморфізмі гена  $IL1\beta$  (-511C/T) у вигляді гомозиготності за С-алелем спостерігається більш благоприємний перебіг гострого перитоніту.

Для хворих з СТ- та ТТ- варіантами цього ге-

на характерні більш виражені прояви запального процесу, зумовлені надмірною активністю IL1 $\beta$ , прогресування альтеративних, ексудативних, некробіотичних змін, гіперімунних реакцій, швидке розповсюдження запального процесу по очеревинній порожнині.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективними є розробка нових алгоритмів лікування хворих на гострий перитоніт залежно від варіантів поліморфізму гена IL1 $\beta$  (-511C/T).

**Література.** 1. Сипливый В.А. использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исходы перитонита / В.А. Сипливый, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко // Клінічна хірургія.-2009.- №9. - С.21-26. 2. Козлов В.А. Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова.- Новосибирск.- Наука.2004.-324с. 3. Сенников С.В. Методы исследования системы цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков /; В кн: Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А.Козлова, С.В. Сенникова. - Новосибирск. - Наука. 2004. - 311-321. 4. Силков А.Н., Сенникова Н.С., Горева Е.П., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Продукция TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  мононуклеарными клетками периферической крови у носителей разных аллельных вариантов генов. - Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т.153. - № 1. - С.75-81. 5. Силков А.Н., Шкаруба Н.С., Горева Е.П., Сенникова Ю.А. Продукция цитокинов мононуклеарными клетками у индивидов с разными аллельными вариантами генов. // Вестник Уральской медицинской академической науки. -2011. -№2/2(35). -, С.115-116. 6. Shkaruba N., Siikov A., Goreva E., Lopatnikova J., Sennikova J., Sizikov A., Kozlov V., Sennikov S. Association of single nucleotide polymorphism in the TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  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. -V.70(Supp13). - P.538. 7. Ivanov V.P. Association of a promoter -511C/T polymorphism of the interleukin-1 $\beta$  gene with susceptibility to duodenal ulcer disease in Russians of Central-Chernozem region of Russia / V.P. Ivanov, A.V.

Polonikov, D.A. Belugin [et al.] // HGVS scientific meeting. - Kyoto, Japan. - Abstract P. 12.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

*И.Ю.Полянский, П.В. Мороз*

**Резюме.** Результаты проведенных исследований дают возможность утверждать, что полиморфизм гена IL1 $\beta$  (-511C/T) существенно влияет на ход острого перитонита. Определение генетической детерминированности активности IL1 $\beta$  при остром перитоните позволит прогнозировать характер его хода, разрабатывать новые алгоритмы лечения таких больных.

**Ключевые слова:** острый перитонит, генотип, ген, цитокины, IL1.

### GENETIC ASPECTS OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN ACUTE PERITONITIS

*I.Polianskyi, P. Moroz*

**Abstract.** The studies make it possible to assert that the gene polymorphism IL1 $\beta$  (-511S/T) significantly affect the course of acute peritonitis. Definition of genetic determinism IL1 $\beta$  activity in acute peritonitis will allow to predict the nature of its course, to develop new algorithms for the treatment of such patients.

**Key words:** acute peritonitis, genotype, gene cytokines, IL1 $\beta$ .

**Bukovyna State Medical University, (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №1 (47).-P.108-111.*

*Надійшла до редакції 01.03.2014*

*Рецензент – проф. А.Г. Іфтодій*

*© І.Ю. Полянский, П.В. Мороз, 2014*