

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПОРУШЕННЯ МЕТАЛ-МЕТАЛОФЕРМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ФОРМУВАННІ ЗЛУКОВОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ПЕРИТОНІТІ**Ю. А. Клименко, А. О. Клименко, А. З. Попов, І. П. Збирак***Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*Формування внутрішньоочеревинних злук при перитоніті пов'язане з реакцією організму на проникнення в черевну порожнину мікрофлори, що спричиняє запалення очеревини та утворення ексудату з наявністю токсичних продуктів бактеріального походження і формує розвиток гостроти, конфлікту між захисними силами організму пацієнта та агресивністю інвазуючих мікроорганізмів. Останні представлені аутоінфекцією, що має полімікробний характер, де поряд з кишковою паличкою, стафілококом в перитонеальному ексудаті присутні стрептококи, ентерококи, синьгнійна паличка, грибки роду *Candida*, анаероби, для життєвого циклу яких абсолютною необхідністю є наявність мікроелементів-металів. Проникнення в черевну порожнину мікрофлори спричиняє наявність значної кількості імунних комплексів та токсичних продуктів, що володіють ферментативною активністю мікробної каталази, нуклеази, гіалуронідази, активність яких залежить від вмісту металів. Встановлена наявність корелятивного зв'язку між зміною вмісту мікроелементів – металів заліза, міді, цинку в ексудаті абдомінальної порожнини при розвитку запальних процесів та формування злукоутворення. Доведено, що мікроелементи як біотики активують специфічні ферментативні системи, які відповідають за синтез білка колагену, що складає основу колагенових структур сполучнотканинних волокон, з яких формуються спайки між листками очеревини.*

Відповідною реакцією на ці діючі агенти є обмеження генералізації як запального процесу, так і розповсюдження у внутрішньоочеревинному середовищі організму токсинів шляхом формування злукоутворення.

Ключові слова: мікроелементи-метали, металоферменти, білок колаген, колагенові волокна, спайки.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. У сучасній абдомінальній хірургії проблема формування злук при перитоніті залишається однією з найбільш актуальних, що пов'язано як з труднощами вивчення патогенезу, так і відсутністю методів профілактики їх формування [1, 2, 3].

У літературі відсутні дані про значення гомеостазу мікроелементів-металів і відповідних металоферментних систем, активність яких залежить від їх присутності в перитоніальному випоті при перитоніті у формуванні індивідуальної схильності до злукоутворення. Відомо, що в процесі синтезу колагенових білків, як основних компонентів у дозріванні колагенових структур сполучнотканинних волокон, важливе значення належить метал-металоферментним системам.

Мета дослідження. Обґрунтувати значення порушення гомеостазу мікроелементів-металів заліза, міді, цинку та відповідних металоферментних систем у формуванні злукоутворення в абдомінальній порожнині при перитоніті.

Матеріали та методи дослідження. Проаналізовано результати обстеження у 69 хворих з гострим розлитим перитонітом віком від 18 до 65 років. Серед них 74,2% – чоловіки і 25,8% – жінки. Клінічні обстеження хворих проводили за загальноприйнятими методами. Причинами виникнення перитоніту у хворих – перфоративні виразки шлунка і 12-ти палої кишки, деструктивний апендицит, травматичний розрив кишки. Характер випоту у 24 (34,8%) обслідуваних хворих був серозний з наявністю фібрину, у 34 (49,2%) – серозно-гнійний з вираженим злукоутворенням та у 11 (16%) – гнійно-серозний із значним вираженням злукоутворення. Ведучим фактором в етіології перитоніту була автоінфекція, де поряд з кишечною паличкою, стафілококом в перитоніальному випоті присутні стрептококи, ентерококи, синегнійна паличка, грибки роду *Candida*, анаероби, для розвитку та формування вірулентності яких необхідна обов'язкова присутність життєво-важливих факторів відповідних мікроелементів-металів.

Визначення вмісту мікроелементів заліза, міді і цинку в ексудаті проводили на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК з використанням комп'ютерної розшифровки.

Усі аналізи проведено на базі акредитованої Біохімічної лабораторії (Атестат Акредитації 002167) Івано-Франківського національного медичного університету. Статичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмно-математичного комплексу для ЕОМ і ВМЕ Exel-7,0 на базі Windows Microsoft 1985-2005, а також програми для статистичної обробки *Analisis Soft*, 2007. Для перевірки гіпотези про рівність середніх величин використовували критерій Ст'юдента – Фішера для нормального розподілу величин.

Результати дослідження та їх обговорення. Розвиток запалення очеревини обумовлює складний комплекс біохімічних та молекулярних змін, де важлива роль в цих процесах належить металоферментам, активність яких обумовлена присутністю мікроелементів-металів, наростання клітинної інфільтрації очеревини та локальною деструкцією внаслідок викиду гідролітичних ферментів. Аналіз отриманих результатів показав, що перебіг перитоніту та формування злук залежало не тільки від

ступеня ураження очеревини, але і від причин, пов'язаних з підвищеною кількістю та агресивністю мікробної флори на фоні зрушень метаболізму метал-металоферментних систем в ексудаті.

Поверхнева частина очеревини є серозно-гемолімфатичним бар'єром. Серозна рідина між листками очеревини містить не тільки необхідні для клітин поживні речовини, а й володіє бактеріостатичними властивостями. Запалення очеревини супроводжується наростанням клітинної інфільтрації та проліферацією мезенхімальних клітин, змінами у судинах мікроциркуляторного русла з підвищеною тканинно-судинною проникливістю за рахунок деструкції колагенових волокон внаслідок викиду гідролітичних ферментів, активність яких корелюється присутністю мікроелементів-металів. Стінка судин стає проникливою, що призводить до посиленої трансудації в черевну порожнину з міграцією клітинних елементів крові. У перитонеальному ексудаті з'являються імунні комплекси, мікроелементи-метали, токсичні продукти життєдіяльності бактеріальної флори з ферментативними властивостями, активність яких залежить від вмісту мікроелементів в ексудаті [4, 5, 6].

Нами встановлено, що з посиленням запального процесу в черевній порожнині спостерігається наростання вмісту мікроелементів у перитонеальному випоті з одночасною активацією формування злукових зрощень (табл. 1).

Таблиця 1. Зміна вмісту мікроелементів заліза, міді, цинку та оксипроліну в перитонеальному випоті при перитоніті в залежності від формування злукового процесу в черевній порожнині

Мікроелементи на сиру речовину (мг/л)	Перитоніальний випіт (ексудат)		
	серозний n=24	серозно-гнійний n=34	гнійно-серозний n=11
	наявність фібрину	виражене злукоутворення	значно виражене злукоутворення
Залізо	11,30±0,18	14,60±0,25	16,40±0,20
Мідь	0,618±0,02	0,825±0,01	0,906±0,02
Цинк	1,87±0,03	2,08±0,03	3,83±0,03
Оксипролін мкмоль/л	12,3±0,18	28,5±0,31	32,4±0,39

Аналіз отриманих результатів (табл. 1) свідчить, що з наростанням тяжкості клінічного перебігу на фоні посилення запального процесу в очеревинній порожнині змінюється характер ексудату та одночасно спостерігається зростання вмісту заліза, міді, цинку і оксипроліну, що є індикатором синтезу білка колагену, з посиленням формування злукового процесу.

Ушкодження очеревини призводить до посиленої ексудації білка фібриногену та активації переходу його у фібрин на протязі декількох годин з формуванням фібринової сітки, зумовлюючи злипання між органами, які покриті очеревиною [13]. За фазою ексудації слідує поява фіброblastів, що обумовлює трансформацію фібринової сітки у сполучнотканинні зрощення.

У цих місцях очеревини знижується активність тканинного активатора плазміногену, інгібітором якого є біоелемент цинк [13, 14], що зумовлює гальмування фібринолізу і створення передумов для трансформації фібринової сітки у щільні сполучнотканинні зрощення [9]. Уже на 2-3 добу фіброblastи починають продукувати колаген, як основний компонент сполучної тканини, з якої формуються спайки. Характерно, що у фазі проліферації посилено відбуваються процеси диференціювання і трансформації мезенхімальних клітин у фіброblastи і фіброцити лише при умові присутності відповідних мікроелементів, які стимулюють поділ клітин, біосинтез ДНК, активацію синтезу білка колагену, як основного компонента сполучної тканини, з якої формуються спайки [10, 11]. Структура сполучнотканинного колагенового волокна визначається наявністю білка колагену, що синтезується фіброblastами у вигляді високомолекулярного попередника прокалогену, який під впливом каскаду специфічних металоферментних систем, активність яких зумовлена присутністю відповідних мікроелементів, спочатку гліколізується з наступною секрецією в черевну порожнину, де в позаклітинному середовищі за рахунок агрегації під впливом ферментів гліцилгліцин пептидази та гліцинлейцин пептидази, активність яких залежить від наявності цинку, здійснюється синтез поліпептидних ланцюгів тропоколагену [9, 10].

Для синтезу білка колагену особливе значення, як аналітичного індикатора, має включення в його структуру оксипроліну, який утворюється в процесі гідроксилювання амінокислоти пролін [11, 12].

Абсолютною умовою ензиматичного гідроксилювання проліну при біосинтезі колагену являється наявність іонів заліза, без участі яких гідроксилювання припиняється [7, 13]. Встановлено, що активність як пролінгідроксилази, так і концентрація заліза в перитонеальному ексудаті хворих перитонітом, у яких був виражений спайковий процес, була значно вищою від активності та вмісту заліза в ексудаті хворих без злукоутворення в черевній порожнині, що підтверджується значно вищим вмістом оксипроліну та рівня заліза.

Так, у хворих з наявністю серозно-гнійного ексудату, де було виражене злукоутворення та гнійно-серозного ексудату, де було значно виражене спайкоутворення, вміст оксипроліну та заліза відповідно становив для оксипроліну – $28,5 \pm 0,31$ мкмоль/л і $32,4 \pm 0,39$ мкмоль/л та для заліза – $14,60 \pm 0,25$ мг/л і $16,40 \pm 0,20$ мг/л.

У хворих при наявності серозного ексудату в черевній порожнині, де спостерігалось нашарування фібрину на місцях покриття очеревиною, вміст оксипроліну та рівень заліза становив $12,3 \pm 0,18$ мкмоль/л та $11,30 \pm 0,18$ мг/л.

На завершальному етапі формування сполучнотканинних структур у вигляді спайок в абдомінальній порожнині здійснюється за рахунок об'єднання сформованих фібрил тропокалогу між собою відповідними зв'язками лише під впливом ферментів пролін- і лізил оксидаз, активність яких коригується присутністю міді [7, 8, 15].

Висновки. Аналіз проведених досліджень підтвердив, що в патогенезі розвитку ускладнень при гострому перитоніті, що супроводжується злукоутворенням в черевній порожнині, важлива роль належить порушенню гомеостазу ферментативних систем, активність яких корегується вмістом відповідних мікроелементів-металів.

Встановлено, що наростання вмісту заліза, міді і цинку в залежності від гостроти запального процесу та характеристики перитонеального випоту активує специфічні ферментативні системи, відповідальні за поетапний синтез білка колагену, який складає основу сполучнотканинних волокон, викликаючи їх дозрівання та формування сполучнотканинних зрощень.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи біологічну роль мікроелементів-металів, як модуляторів синтезу білкових молекул через активацію ферментативних систем, перспективним являється вивчення як порушення їх гомеостазу в патогенезі ускладнень гострого перитоніту, так і пошуки підходу до їх зв'язування в перитонеальному ексудаті для попередження розвитку злукоутворення.

Література

1. Бебурашвили А.Г. Спаечная болезнь брюшной полости / А.Г. Бебурашвили, А.А. Воробьев, И.В. Михин. – Эндоскопическая хирургия. – 2003. – №1. – С. 51-63.
2. Губский Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Губский. – Київ–Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 600 с.
3. Дикий О.Г. Спайкова хвороба очеревини: проблеми, етіологія, патогенез. Шпитальна хірургія / О.Г. Дикий. – 2003. – №4. – С. 83-89.
4. Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков. – Из-во КМК, 2000. – 537 с.
5. Кузнецова Р.А. Железо и вирулентность микроорганизмов / Р.А. Кузнецова, Н.М. Дацюк, Г.И. Матейко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1983. – №1. – С. 52-54.
6. Покидько М.І. Клінічні експериментальні основи прогнозування спайкової хвороби / М.І. Покидько, І.П. Феджага // Шпитальна хірургія. – 2001. – №3. – С. 84-86.

7. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія / Л.М. Тарасенко, К.С. Непорада, В.К. Григоренко. – Полтава, 2000. – 150 с.
8. Яковлев А.М. Роль железо и медьсвязывающих белков в резистенции инфекции / А.М. Яковлев, А.В. Туркин, Т.В. Толмазова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1988. – №10. – С. 52-54.
9. Dijkstra F.R. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions / F.R. Dijkstra, M. Nicuwenhuijzen, M. Reinjer. – Scand.y.Gastroenterol. – Suppl. 2000. – Vol. 232. – P. 52-59.
10. Drollette C.M. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility / C.M. Drollette, S. J. Badany // Reprod Mtd. – 1992. – Feb; 37(2). – P. 107-121.
11. Holmdahl L. Plasminogen activator and inhibitor in peritoneal tissue / L. Holmdahl, M. Falkenberg, M.L. Iverson / APMIS. – 1977. – Vol. 105. – P. 25-30.
12. Hutton J.J. A rapid assay for collagen proline hydroxylase / J.J. Hutton, A.I. Tapel, S.A. Udenfriend // Analyt Biochem. – 1996. – Vol. 16. – P. 384-390.
13. Fernandez-Madrid F. Effect of zinc deficiency of nucleic acids, collagen, and noncollagenous protein of connective tissue / F. Fernandez-Madrid, A.S. Prasad, D. Oberleas //y. Lab .Clin.Med. – 1973. – Vol. 82. – P. 951-961.
14. Influence of zinc deficiency on synthesis and crosslinking of rat skin collagen / P.E. Mc Clain, E.R. Wileg, R. j. Beecher et. al. // Biochim Biophys Acta. – 1973. – Vol. 304. – P. 457-465.
15. Robert C. Prevention of adhesions topolypropylene mesh in a rabbit model / C. Robert, C. William Dismore, Y.R. Calton // Am.Surg. – April. – 1999. – P. 342-346.

Стаття надійшла до редакційної колегії 17.12.2016 р.

*Рекомендовано до друку д.м.н., професором **Василюком С.М.**, д.м.н., професором **Нідзельським М.Я.** (м. Полтава)*

THE PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF METAL-ENZYMES HOMEOSTASIS IN COMMISSURE FORMATION DURING PERITONITIS

Yb. A. Klymenko, A. O. Klymenko, A. Z. Popov, I. P. Zbyrak

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine,
76018, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2*

The intraperitoneal commissure formation during peritonitis is connected with microbial invasion into abdominal cavity, that caused of peritoneum inflammation and exudates formation with acute conflict development

between human immunity and bacterial aggression. The last one is presented by autoinfection with polymicrobial character (Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus, Candida, Pseudomonas aurogenosa) which needs the metal-enzymes for life and growth.

The bacterial invasion into abdominal cavity caused to high quantities of immune complexes of toxins, which have of enzyme activity of microbial catalase, nuclease, hyaluronidase depended of metal content. We established of correlation between changes of quantities of microelements and metals: iron, cuprum, zink in exudates in abdomen and inflammation progression and commissure formation. It's proven, that microelements like biotics activated of specific enzyme' systems, which responsible for collagen synthesis which is basis of collagen structure and commissure formation.

Suitable reaction for this agents is localization of inflammation process generalization and toxins dissemination in abdominal cavity by formation of commissures.

Key words: *microelements, enzymes, collagen, commissures*