

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ЕНГЕНОВ НИКОС МИХАЙЛОВИЧ

УДК 616.381-001-007.43-092

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У
ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк-2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики

Научный консультант: доктор медицинских наук профессор **Бондаренко Надежда Николаевна**, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор **Михайличенко Вячеслав Юрьевич**, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация, заведующий кафедрой общей хирургии

доктор медицинских наук, профессор **Золотухин Сергей Евгеньевич**, Республиканский травматологический центр Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий отделом координации научных исследований и прогнозирования

доктор медицинских наук, профессор **Попандопуло Андрей Геннадьевич**, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики г. Донецк, заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования

Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск, Министерство здравоохранения Луганской Народной Республики

Защита состоится 27 марта 2020 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. Тел. (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан « » февраля 2020 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
к. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. До настоящего времени много нерешенных вопросов остается в расшифровке патогенетических механизмов раневого процесса при аллогерниопластике грыж живота. Клиническая значимость данной проблемы патофизиологии определяется высокой распространенностью грыж передней брюшной стенки - от 3,9 до 18,3% (Кириенко А.И., 2016; Salamone G., 2018; Seliverstov E., 2019).

Принимая во внимание классический постулат об иерархическом принципе регуляции гомеостаза организма следует признать, что стойкое изменение структурно-функционального состояния тканей передней брюшной стенки у пациентов с грыжами живота может быть отражением нарушения взаимодействия в центральных и периферических звеньях данной иерархической системы, включающих нервные, эндокринные и иммунные регуляторные механизмы. Кроме того, любое хирургическое вмешательство проявляется стресс-реакцией организма в виде активации нейроэндокринной системы, реагирующей на травму увеличением секреции адренокортикопротонного гормона (АКТГ) и кортизола, причем концентрация последнего в плазме крови считается адекватным отражением реакции организма на хирургический стресс (Овечкин А.М., 2008; Binder E.B., 2010; Дюжикова Н.А., 2015; Herman J.P., 2018). В литературе имеются отдельные подтверждения о существовании генетически различной активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси в виде высоких низких ответов на АКТГ как кортизола, так и иммунных параметров (удельный вес CD4 + CD8α- Т-лимфоцитов, продукция LPS-индуцированного TNF-α и PIL-индуцированного IL-8) (Bacou E., 2017). При этом высказывалась гипотеза, что гиперактивность ГГНС может быть вызвана уменьшением ингибирования обратной связи глюкокортикоидов, вызванного снижением передачи сигналов в ГГНС, а также повышенной секрецией кортикотропин-рилизинг-гормона из гипоталамического паравентрикулярного ядра и внегипоталамических нейронов (Franco A.J., 2016; Gądecka-Michalska A., 2016; Stengel A., 2009). Показан стимулирующий эффект IL-1β на экспрессию генов кортикотропин-рилизинг-гормона и вазопрессина (Itoi K., 2004). В экспериментальных исследованиях показано, что иммунная система и ее медиаторы реализует обратную связь с ГГНС посредством генерации биологически активных молекул - IL-1β, IL-6 и TNF-α (Karnes J.M., 2015; Patel S., 2016; Ma Q., 2017). Данные факты подтверждают вероятность дисбаланса функциональной обратной связи в ГГНС, проявлением чего могут быть диспропорции в изменении соотношения уровней кортизола и АКТГ.

Взаимодействие центральных и периферических звеньев ГГНС и модуляторов, сопровождающих стресс-реакции, может проявляться формированием адаптивных, компенсаторных или повреждающих механизмов тканевого гомеостаза в течение раневого процесса. Продемонстрировано участие кортизола и провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α, а также эйкозаноидов в развитии местной воспалительной реакции, формирующейся в ответ на повреждение тканей и внедрение патогенов и

направленной на заживление раны (Wilson R.B., 2018; Barchitta M., 2019). Проявлением нарушения тканевого гомеостаза у пациентов после абдоминальной лапаротомии является развитие послеоперационных осложнений, основным из которых являются послеоперационные грыжи живота (ПОГЖ) (Белоконев В.И., 2005; Baumann D.P., 2013). (Golzari S.E., 2016]. Недавние молекулярно-биологические исследования соединительных тканей у пациентов с послеоперационными грыжами живота констатируют наличие нарушений их метаболизма, следствием которых становится дефектное заживление раны, формирование хронического воспалительного процесса и нарушение процесса рубцевания (Radu P., 2013).

Подтверждением нарушений тканевого гомеостаза в динамике раневого процесса у пациентов после безнатяжной аллогерниопластики (АГП) является развитие осложнений, связанных с инвазией синтетических имплантов (Wooten K.E., 2017; Matthews B.D., 2018) - формирование сером послеоперационного шва, выраженных инфильтратов, миграция протеза в брюшную полость или просвет полого органа, образование кишечных свищей и кист в области расположения сетки, спаечная кишечная непроходимость, несостоятельность швов в местах фиксации протеза, отторжение импланта и др. (Плешков В.Г., 2009; Фелештинский Я.П., 2005; Culbertson E. J., 2013; Rees P.A., 2015). Операционная травма в сочетании с применением сетчатого импланта на фоне имеющихся в большинстве случаев проявлений дисплазии соединительной ткани нарушает классические механизмы патогенеза воспалительно-репаративного процесса в поврежденных тканях (Чайкин Д.А., 2015; Chester D., 2017). Любой синтетический имплант, хотя и обладает высокой биосовместимостью, является чужеродным для организма и инициирует в окружающих протез тканях асептическую воспалительную реакцию (Ромашкин-Тиманов М.В., 2013; Akcakaya A., 2018). Ограниченнность сведений о патогенетических механизмах раневого процесса у пациентов после протезирующей АГП тормозит разработку эффективных методов контроля за течением заживления послеоперационных ран у данной категории пациентов (Верещагин Д.М., 2009; Walming S., 2017; Warren J.A., 2018), а также способов патогенетически обоснованной профилактики послеоперационных осложнений.

Таким образом, изучение закономерностей и особенностей патогенеза раневого процесса при грыжах передней брюшной стенки после протезирующих герниопластик является актуальной задачей современного этапа патологической физиологии и герниологии.

Степень разработанности темы. Имеющиеся в литературе сведения о заживлении дефектов передней брюшной стенки у пациентов с герниопластикой касаются отдельных звеньев патогенеза, в основу которого заложена концепция дисбаланса биомеханических свойств мышечно-апоневротического комплекса и внутрибрюшного давления (Земляной В.П., 2009; Визгалов С.А.. 2010; Федосеев А.В., 2013), а также формирования системного воспалительного ответа (Винник Ю.Ю., 2014; Ротькин Е.А., 2014). Выявленные в работах (Barrientos S., 2008; Bryan N., 2015; Wilson R.B., 2018) изменения баланса цитокинов у пациентов с грыжами живота, могут

модулировать взаимодействие патогенетических механизмов в нейро-эндокринно-иммунной системе. В источниках литературы данных о закономерностях нейроэндокринной регуляции у пациентов с грыжами живота нами не выявлено.

Имеющиеся в настоящее время сведения о биомеханических, биохимических и молекулярных событиях в тканях мышечно-апоневротического комплекса передней брюшной стенки пациентов с грыжами живота (Райляну Р.И., 2019) не позволяют систематизировать полученные данные и сформировать целостную картину патогенеза формирования, прогрессирования, заживления и послеоперационных осложнений грыж передней брюшной стенки.

В настоящее время нет понимания патофизиологических механизмов развития и рецидива послеоперационных грыж передней брюшной стенки (Radu P., 2015). Требуют изучения и расшифровки вопросы течения и исхода воспалительно-репаративного процесса в тканях передней брюшной стенки пациента в условиях конвергенции операционной травмы, предшествующих изменений тканевого метаболизма и тканевой реакции на полипропиленовый сетчатый имплант (Deekena C.R., 2017; Walming S., 2017).

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» и является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры общей хирургии № 1 ДонНМУ им.М.Горького и является фрагментом «Современные подходы к диагностике, хирургическому лечению и реабилитации пациентов с воспалительными, и невоспалительными заболеваниями органов брюшной полости, и передней брюшной стенки» (шифр работы УН 16.03.46).

Цель исследования – выявить закономерности и механизмы патогенеза неосложненного и осложненного течения раневого процесса у пациентов с аллогерниопластикой грыж передней брюшной стенки.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности реактивности гипotalamo-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки.
2. Изучить особенности регуляции гипotalamo-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов в динамике раневого процесса после аллогерниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки
3. Провести сравнительную оценку гуморальных показателей системного воспалительного ответа у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки в динамике после аллогерниопластики.
4. Проанализировать роль цитокинов и эйказаноидов в регуляции состояния гипotalamo-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов в

динамике раневого процесса после аллогерниопластики грыж передней брюшной стенки.

5. Установить особенности метаболизма компонентов межклеточного матрикса соединительных тканей в различные фазы раневого процесса после аллогерниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.
6. Оценить роль кортизола, цитокинов и эйкозаноидов в регуляции тканевых реакций раны после аллогерниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.
7. Проанализировать патогенетические механизмы, реализующие различные фазы эффективного раневого процесса, у пациентов после аллогерниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.
8. Установить особенности патогенетических механизмов неэффективного раневого процесса у пациентов после аллогерниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.
9. Сформулировать закономерности и особенности патогенеза эффективного и неэффективного раневого процесса у пациентов после аллогерниопластики грыж передней брюшной стенки.

Объект исследования: патогенетические механизмы эффективного и неэффективного раневого процесса после аллогерниопластики различных видов грыж передней брюшной стенки.

Предмет исследования: лабораторные показатели нейроэндокринного статуса, адренореактивности клеток, цитокинового баланса и эйкозаноидного профиля, метаболизма компонентов межклеточного матрикса соединительных тканей, показатель жесткости передней брюшной стенки у пациентов после хирургического лечения первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.

Научная новизна исследования. В работе впервые изучены закономерности и особенности реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки. Впервые научно обоснованы и установлены взаимоотношения центральных и периферических звеньев регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при формировании и заживлении грыж живота после АГП. Впервые описана роль адренореактивности клеток в балансе модулирующих состояние ГГНС звеньев, продемонстрирована роль цитокинового баланса в реактивности ГГНС у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами ПБС. Впервые у пациентов с грыжами живота проанализирована динамика цитокинов и эйкозаноидов в различные фазы раневого процесса после АГП, установлены их функциональные параллели с позиций контроля тканевых морфогенетических процессов в зоне имплантации сетчатого протеза. Впервые выявлены индивидуальные различия нейроэндокринных и паракринных патогенетических механизмов контроля метаболизма соединительных тканей ПБС у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами после АГП. Впервые на основе

корреляционного анализа систематизированы и обобщены особенности механизмов патогенеза раневого процесса при эффективном и неэффективном заживлении у пациентов с грыжами живота.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенного комплексного клинико-лабораторного исследования выявлены и систематизированы ранее не изученные патогенетические механизмы раневого процесса у пациентов с грыжами живота. Установлены закономерности и особенности состояния центральной нейроэндокринной регуляции у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки. Выявлены информативные критерии альтеративных и компенсаторных механизмов раневого процесса до и в динамике после АГП.

Определена двойственная роль цитокиновой регуляции в становлении профиля нейроэндокринной системы и метаболизма соединительных тканей передней брюшной стенки. Установлены особенности взаимодействия цитокинов и эйкозаноидов при формировании грыж передней брюшной стенки и в течение заживления тканевых дефектов после АГП.

Установленные комплексные показатели (ультразвуковые, биохимические, иммунологические) можно использовать в ранней комплексной диагностике характера течения раневого процесса при использовании синтетического сетчатого импланта, а также для прогнозирования заживления ран после АГП.

Выявленные количественные показатели биомеханической резистентности тканей передней брюшной стенки позволяют осуществлять дифференцированный выбор синтетического импланта соответствующей механической прочности, а также определять оптимальную его конфигурацию.

Разработанные показатели стресс-реактивности ГГНС, системного воспалительного ответа и особенностей метаболизма соединительных тканей ПБС и позволяют оптимизировать схему патогенетического лечения пациентов с грыжами живота в раннем послеоперационном периоде для повышения эффективности хирургического лечения и снижения частоты осложнений.

Методология и методы исследования: клинические (расспрос, физическое обследование больных); иммуноферментный (плазменный уровень кортизола и адренокортикотропного гормона); потенциометрический (ионы натрия в плазме крови); цитологические исследования *in vitro* активности α -адренорецепторов (α АРЭ) и β -адренорецепторов эритоцитов (β АРЭ); радиоиммunoлогические - содержание в крови интерлейкина-1-бета и интерлейкина-4 (IL-1 β и IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферона гамма (IFN- γ), трансформирующего фактора бета (TGF- β); простангландина E₂ (PGE₂) и лейкотриена B₄ (LTB₄), биохимические (определение свободного, пептидосвязанного и белковосвязанного оксипролина, гиалуроновой кислоты, фибронектина); инструментальные (эластография сдвиговой волны); статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

1. Динамика кортизолемии после аллогерниопластики у пациентов с грыжами живота является отражением реактивности гипоталамо-гипофизарной системы, которая определяется взаимодействием центральных нейроэндокринных звеньев (симпто-адреналового, КТРГ-вазопрессинового, функциональной обратной связи) и системных воспалительных механизмов регуляции (цитокинового, эйкозаноидного).
2. Ответная реакция ГГНС на операционную травму после аллогерниопластики проявляется гипер-, нормо- и гипореактивным типом кортизолемии.
3. Цитокиновый и эйкозаноидный баланс модулирует состояние нейроэндокринной регуляции и локального метаболизма соединительных тканей передней брюшной стенки.
4. Метаболизм соединительных тканей передней брюшной стенки определяется взаимоотношением гормон-зависимых, цитокин-зависимых и эйкозаноид-зависимых механизмов контроля морфогенетических процессов.
5. Изменения баланса центральных нейроэндокринных и системных воспалительных механизмов у пациентов с грыжами ПБС определяют специфические тканевые реакции в динамике эффективного и неэффективного раневого процесса после аллогерниопластики.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически проверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований.

Материалы диссертации были представлены на II Всеукраинской научно-практической конференции «Хірургічне лікування гриж живота з використанням сучасних пластичних матеріалів» (Алушта, 2004 Национальном хирургическом конгрессе и XX съезде общества эндоскопических хирургов (Москва, 2017), Общероссийском форуме совместно с XXI съездом российского общества эндокопических хирургов (Москва, 2018), XXII съезде российского общества эндокопических хирургов (Москва, 2019), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... Болезнь» (Донецк, 2017, 2018, 2019)..

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО), учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, городской клинической больницы

№16 г. Донецка, городских клинических больниц №6, №21 г. Донецка, Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря г. Донецка, Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 11 статей в рецензируемых журналах и 4 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 450 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 5 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 252 ссылки (из них 159 латиницей), иллюстрирована 115 рисунками и 155 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено по результатам обследования 249 пациентов с первичными ($n=162$, I группа) и послеоперационными грыжами ($n=87$, II группа) передней брюшной стенки, которые оперированы в клинике общей хирургии № 1 Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького на базе хирургического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения». Всем больным была выполнена аллогерниопластика по способу *in lay* с использованием полипропиленового сетчатого импланта площадью 225 cm^2 .

Кровь для исследований забирали у пациентов натощак из локтевой вены с использованием одноразовых вакуумных систем типа «Vacutainer». При необходимости получения сыворотки кровь набирали в пробирки без консерванта. Для получения плазмы использовали пробирки, содержащие в качестве консерванта К2-ЭДТА. После забора кровь центрифугировали в течении 30 мин. на рефрижераторной центрифуге «K-23» (Германия) при 1500 g и температуре +4°C. Сыворотку или плазму крови сохраняли до исследования в пластиковых маркированных тубах типа «Eppendorf» при температуре -70°C. Все лабораторные показатели оценивали на момент поступления в клинику (исходный уровень), а затем на 1-е (фаза воспаления), 5-е (фаза пролиферации) и 10-е сутки (фаза репарации) после выполнения АГП.

Количественное определение АКТГ, кортизола, PGE₂ и LTB₄ в плазме крови проводили с использованием тест-системы «ACTH Elisa» (DRG International, США) на основе принципа двусайтового иммуноферментного анализа (сэндвич - метод). Интенсивность окраски продуктов иммуноферментативной реакции, измеряли на планшетном ридере «Multiscan EX» (Thermo Electron Corp., Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию рассчитывали по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания веществ в стандартных пробах.

Реактивность адренорецепторов эритроцитов пациентов оценивали по способу Циркина В.И. (2011), основанному на изменении их осмотической

резистентности (ОРЭ) в условиях 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде с добавлением (10^{-10} - 10^{-6} г/мл) и совместно с адреналина с адреноблокатором (пропранолол, 10^{-6} моль/л), сравнивали с абсолютным контролем (число негемолизированных эритроцитов при их 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде, содержащей 2,5 mM CaCl₂). Подсчет числа эритроцитов проводили визуально с использованием микроскопа типа «Биолам ЛОМО» в счетной камере Алферова-Бюркера с сеткой Горяева в 80 малых квадратах. Число негемолизированных эритроцитов в каждой из 5 пробирок выражали в процентах к абсолютному контролю.

Содержание IL-1 β , TNF α , IL-4, IFN- γ , TGF- β в периферической крови обследованных пациентов определяли с помощью радиоиммunoлогического метода с использованием стандартного коммерческого набора реагентов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия).

Количественное определение ионов натрия в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе электролитов EX-Ds производства «Jokoh Co., Ltd.» (Япония). В основу анализа положен потенциометрический метод с использованием ионоселективного электрода.

Содержание в крови фракций гидроксипролина (свободного - СОП, пептидосвязанного – ПСОП, и белковосвязанного- БСОП) по методу Е.В. Писаревой и соавт. (2012), фибронектина и гиалуроновой кислоты - иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем НПК "ИМТЕК" (г. Москва, Россия).

При ультразвуковом исследовании определяли жесткость тканей передней брюшной стенки пациентов до операции и спустя 3 мес после АГП методом эластографии сдвиговой волной в проекции сетчатого импланта и зону интактных тканей (зона сравнения) с помощью линейного датчика, работающего в диапазоне частот от 4 до 15 МГц на сканерах HDI 5000 и Aplio 500. Для количественной оценки использовали среднее значение модуля Юнга (Emean).

Для сравнения полученных результатов в исследование включено 35 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста (контроль). Полученные результаты обработаны с использованием пакета программы MedStat. При анализе межгрупповых различий числовых данных групп в основных и контрольной группах применяли критерий Стьюдента, для выявления взаимосвязи между количественными показателями применяли методы корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. Кортизол играет наиболее значимую роль в ответе организма на операционную травму, причем уровень плазменной концентрации кортизола является адекватным отражением реакции организма на хирургический стресс (Овечкин А.М., 2008, Жуков Ю.Ю., 2009), поэтому на первом этапе исследовали изменения содержания гормона до и после АГП. Уровень кортизола у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до лечения составил $459,4 \pm 46,86$ нмоль/л Резкие колебания секреции кортизола (К) в динамике послеоперационного периода у 25% пациентов в виде максимального прироста на 1-е сутки (на $82,48 \pm 4,06\%$,

$p<0,001$) и снижения в течение 5-х и 10-х суток соответственно на $50,12\pm2,27\%$ и $28,02\pm1,30\%$ ($p<0,05$) при исходно сниженной его концентрации (на $21,27\pm1,03\%$, $p<0,05$ по сравнению с контролем) позволил трактовать реакцию кортизолемии у данной подгруппы пациентов как гиперреактивный тип ответа (подгруппа IA). У 75% пациентов I группы до операции выявили повышенное содержание К (на $33,97\pm1,48\%$, $p<0,001$ по сравнению с контролем), а односторонняя и сходная в количественном отношении динамика кортизолемии после АГП позволила объединить их в подгруппу IB (нормореактивный тип ответа). В среднем в подгруппе IB на 1-е сутки уровень К возрос на $32,38\pm1,46\%$ ($p<0,05$), к 5-м – на $25,27\pm1,13\%$ ($p<0,01$) и к 10-м – на $8,78\pm0,40\%$ ($p<0,01$).

Сравнение продукции АКТГ у пациентов с первичными грыжами ПБС подгрупп IА и IB подтвердило вариабельность содержания АКТГ в плазме крови у пациентов подгруппы IА и относительную его инертность у пациентов подгруппы IB при равноценно повышенном исходном уровне (соответственно $28,84\pm1,33$ и $29,52\pm1,44$ пг/мл). Так, в подгруппе IА продукция гормона на 1-е сутки после АГП была минимальной – снизилась на $34,70\pm1,06\%$ ($p<0,05$) по сравнению с исходной, резко возрастала к 5-м суткам (на $39,77\pm1,29\%$, $p<0,05$) и восстанавливалась до исходных значений к концу периода наблюдения. У пациентов подгруппы IB исходно повышенный по сравнению с контролем уровень гормона сохранялся таковым на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода и снижался к 10-м суткам на $15,33\pm0,57\%$ по сравнению с исходным ($p<0,05$) (рис. 1).

Оценка исходного уровня кортизола у пациентов с послеоперационными грыжами установила у 75% пациентов II группы – возросшие на $35,91\pm1,44\%$ ($p<0,05$) значения показателя (подгруппа IIА), его стабильно высокие по сравнению с контролем значения в течение всего периода наблюдения с приростом в 1-е сутки после операции (на $16,65\pm0,61\%$, $p<0,01$) и уменьшением степени прироста до $19,55\pm0,69\%$ ($p<0,01$) к 10-м суткам (подгруппа IIА), что можно трактовать как нормореактивный тип ответа. У 25% пациентов II группы (подгруппа IIВ) исходная концентрация гормона на $99,67\pm4,48\%$ ($p<0,001$) превышала контроль и к 1-м суткам не изменялась, тогда как на 5-е и 10-е сутки прирост уровня кортизола снижался соответственно на $26,57\pm1,43\%$ ($p<0,05$) и $64,17\pm3,05\%$ ($p<0,001$) по сравнению с таковым до лечения, что свидетельствует о гипореактивном типе ответа.

Анализ изменений содержания АКТГ у пациентов с послеоперационными грыжами ПБС показал достоверные различия у пациентов разных подгрупп. Так, в подгруппе IIА значения показателя до лечения были максимально низкими (на $66,05\pm3,07\%$, $p<0,05$ меньше контрольных). Исходно низкий уровень гормона сохранялся таковым в 1-е сутки после операции, а на 5-е и 10-е сутки превышал исходный на $46,55\pm2,27\%$ ($p<0,05$) и $53,86\pm2,46\%$ ($p<0,05$) соответственно.

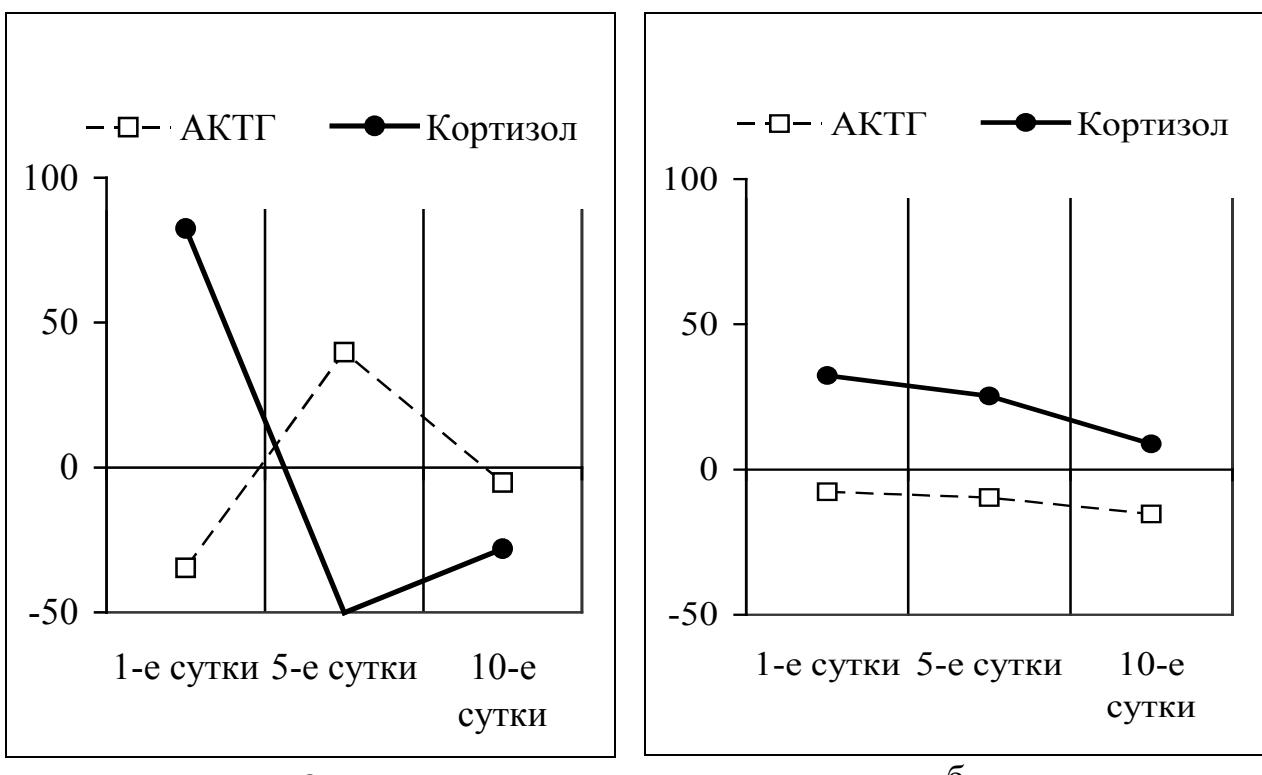


Рисунок 1 – Динамика прироста плазменного уровня АКТГ и кортизола у пациентов подгрупп ИА (а) и ИВ (б) после аллогерниопластики первичных грыж передней брюшной стенки (в % по сравнению с исходным)

У пациентов подгруппы ИВ исходно повышенная концентрация АКТГ (на $29,15\pm1,13\%$, $p<0,05$) в 1-е сутки после операции превысила таковую до лечения на $10,82\pm0,41\%$ ($p<0,01$), а к 5-м и 10-м суткам снижалась по сравнению с исходной соответственно на $9,27\pm0,42\%$ ($p<0,01$) и $12,88\pm0,59$ ($p<0,01$) (рис. 2). Выявленные изменения динамики гормона в различных подгруппах пациентов с послеоперационными грыжами по сравнению с исходным его содержанием подтверждают выявленные по реакции кортизолемии различные типы ответа нейроэндокринной системы на аллогерниопластику.

Механизмы центрального регулирующего влияния на продукцию кортизола опосредованы изменением секреции АКТГ кортикотропоцитами аденогипофиза под влиянием кортико-тропин-рилизинг гормона (КТРГ) и/или вазопрессина (Stengel A., Tache Y., 2009), продукция которых определяется сенситивностью α - и β -адренергических рецепторов нейросекреторных клеток мелкоклеточной области паравентрикулярного ядра гипоталамуса (McCann C.M., 2000). Следующим этапом работы стало исследование исходной (до операции) генетически детерминированной активности $\alpha 1$ - и β -адренорецепторов эритроцитов у пациентов в грыжами живота в тестах *in vitro* на эритроцитах крови обследованных пациентов согласно способа Циркина В.И. (2011), по изменению их осмотической резистентности при инкубации с адреналином (А) и адреноблокатором пропранололом (АБл), что позволяет оценить эффективность активации соответственно $\alpha 1$ -адренорецепторов ($\alpha 1$ -

АРЭ) и β_2 -адренорецепторов эритроцитов (β_2 -АРЭ) (Трошко Н.А., 2006; Володченко А.И., 2012).

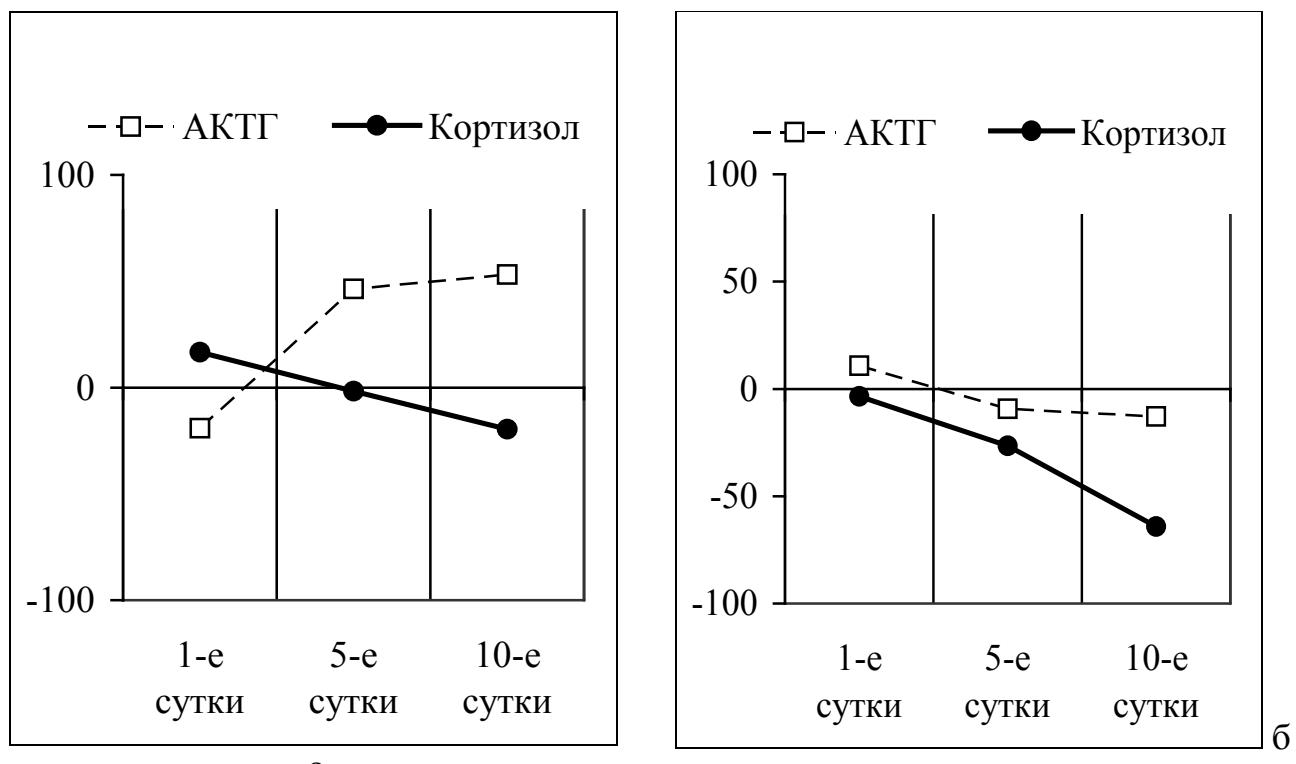


Рисунок 2 – Динамика прироста плазменного уровня кортизола и АКТГ у пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) после аллогерниопластики послеоперационных грыж передней брюшной стенки (в % по сравнению с исходным)

При инкубации венозной крови пациентов подгруппы IA с различными дозами адреналина (A) выявили аналогичный контрольному дозозависимый прирост значений осмотической резистентности эритроцитов ($\Delta\text{ОРЭ}_\alpha$), максимальные значения которого имели место при инкубации с 10^{-10} г/мл A ($97,8 \pm 3,7\%$) против 76,3% в контроле, что свидетельствует о повышенной эффективности активации α_1 -адренорецепторов. Инкубация эритроцитов пациентов данной подгруппы комбинацией A+АБл продемонстрировала дозозависимое снижение значений ОРЭ ($\Delta\text{ОРЭ}_\beta$), возрастающее по мере увеличения концентрации A с 10^{-10} г/мл до 10^{-8} г/мл, что отражало нормальную эффективность активации β АРЭ. У пациентов подгруппы IB установили повышение эффективности активации β_2 -адренорецепторов по сравнению с сохранением на контрольном уровне активности α_1 -адренорецепторов.

Дозозависимая динамика прироста значений ОРЭ у пациентов подгруппы ПА отражала сниженную реактивность α_1 -АРЭ при всех концентрациях A по сравнению с контролем (показатель был снижен в 1,6-2 раза), что отражает низкую эффективность активации α АРЭ, что проявлялось уменьшением значений ОРЭ в 1,7-2,1 раза по сравнению с контролем.

У пациентов подгруппы ПВ прирост $\Delta\alpha\text{АРЭ}$ при минимальной дозе A 10^{-10} г/мл был в 1,42 раза ниже контрольного, отражает сниженную реактивность

α_1 -АРЭ. Инкубация эритроцитов с А+АБл продемонстрировала инверсию дозозависимого эффекта, а его абсолютный прирост при концентрации А 10^{-10} - 10^{-6} г/мл был достоверно выше такового в контроле в 7,06-1,52 раза, что свидетельствует о высокой реактивности β_2 -АРЭ.

Установленные особенности различных типов адренорецепторов у пациентов с грыжами живота свидетельствуют о возможных различиях модулирующего влияния симпато-адреналового и КТРГ-вазопрессинового звеньев центральной регуляции высвобождения АКТГ гетерогенными типами кортикотропоцитов. Для косвенной оценки функционального эффекта последнего нами исследована динамика содержания натрия в плазме крови.

Анализ различий динамики плазменного уровня натрия в подгруппах IA и IB подтвердил реактивность исходно повышенного на $8,76 \pm 1,03\%$ ($p < 0,05$) показателя в 1-е сутки после операции в подгруппе IA (возрастал на $4,23 \pm 0,21\%$, $p < 0,01$ по сравнению с таковым до операции) с последующим снижением и восстановлением до контрольного уровня. В подгруппе IB исходно сниженная на $7,46 \pm 0,30\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) концентрация натрия достоверных различий после операции не претерпевала.

У пациентов с послеоперационными грыжами установили, что в подгруппе IIА плазменный уровень натрия не отличался от контрольного, тогда как в подгруппе IIВ – был снижен на $7,46 \pm 0,30\%$ по сравнению с контрольным ($p < 0,05$). В дальнейшем до конца исследования в подгруппе IIА содержание иона в крови не претерпевало достоверных изменений, а в подгруппе IIВ – продолжала оставаться ниже контрольных и исходных значений до 10-х суток исследования (на $6,23$ - $3,63\%$, $p < 0,05$).

Учитывая роль факторов системной воспалительной реакции в модуляции раневого процесса и имеющиеся в литературе сведения о том, что провоспалительные цитокины и эйкозаноиды приводят к активации стресс-реализующих систем и изменению гормонального фона (Клигуненко Е.Н., Лещев Д.П., 2005; Aoki T., Narumiya S., 2012; Дюжикова Н. А., 2016; Barden A.E., 2018) - гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС): адренокортикотропного, соматотропного, глюкокортикоидов, катехоламинов и тиреоидных (Gadek-Michalska A., 2008, 2015, 2019), нами выполнен сравнительный анализ цитокинового и эйкозаноидного баланса у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами ПБС, а также динамики цитокинов после АГП.

При анализе исходного уровня IL-1 β в подгруппе IA по сравнению с контрольным выявили повышение показателя в подгруппе IA (на $10,79 \pm 0,59\%$, $p < 0,01$), тогда как в подгруппе IB – его снижение (на $24,41 \pm 0,95\%$, $p < 0,05$).

Сравнение динамики изменений содержания IL-1 β после АГП по сравнению с исходным показало снижение показателя в 1-е сутки после операции, а затем прирост к 5-м и в меньшей степени к 10-м суткам наблюдения. В подгруппе IB на 1-е сутки после АГП степень снижения уровня IL-1 β составила $19,45 \pm 0,78\%$ ($p < 0,05$), на 5-е сутки - $21,58 \pm 1,36\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам был ниже такового до операции на $41,03 \pm 1,95\%$ ($p < 0,001$).

У пациентов подгруппы IA исходно не отличающееся от контроля содержание TNF- α ($4,37\pm0,25$ пг/мл) не изменялось в течение 1-х суток после операции, а на протяжении 5-10-ти суток исследования повышалось – к 5-м суткам на $40,50\pm2,11%$ ($p<0,05$) по сравнению с исходным, на 10-е сутки – на $17,28\pm0,62%$ ($p<0,05$). В подгруппе IB показатель слабо варьировал в течение 1-х суток после операции по сравнению с исходным, возрастал к 5-м суткам наблюдения на $25,74\pm1,09%$ ($p<0,05$) и к 10-м суткам превышал исходный на $9,88\pm0,73%$ ($p>0,05$).

Содержание IFN- γ в плазме крови у пациентов I-й группы было сходным с контролем - $1,87\pm0,28$ пг/мл, причем у пациентов подгруппы IA показатель был на $15,54\pm0,70%$ меньше контрольного ($p<0,01$), а в подгруппе IB – не отличался значимо от контрольного. К 1-м суткам после АГП у пациентов подгруппы IA показатель повысился на $25,76\pm1,30%$ ($p<0,05$) и прогрессивно нарастал в последующие сроки исследования – к 5-м суткам на $41,71\pm2,05%$ ($p<0,001$) и к 10-м суткам – на $46,01\pm1,94%$ ($p<0,001$). В подгруппе IB концентрация IFN- γ в плазме крови снижалась в течение 1-х суток после АГП на $17,43\pm0,54%$ ($p<0,05$), оставалась такой низкой к 5-м суткам - на $22,56\pm1,07%$ ($p<0,05$), а к концу периода наблюдения возрастала, но не достигала исходного лишь на $7,25\pm0,31%$ ($p<0,01$).

Исследование содержания противовоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов I-й группы показало исходно низкую концентрацию IL-4, средние значения которой составили $3,63\pm0,55$ пг/мл, что было на $8,80\pm0,72%$ ($p<0,05$) ниже контрольных значений ($3,98\pm1,12$ пг/мл), причем в подгруппе IA показатель не отличался от контрольного, а в подгруппе IB – был ниже контроля на $29,79\pm1,42%$ ($p<0,01$) (рис. 3).

Сравнение динамики уровня IL-4 по сравнению с исходными значениями показало, что у пациентов подгруппы IA показатель максимально возрастал к 1-м суткам после лечения (на $11,05\pm0,42%$, $p<0,01$), а степень его прироста снижалась по мере увеличения сроков наблюдения, но превышала таковой до лечения к 5-суткам на $8,41\pm0,38%$ ($p<0,01$) и восстанавливалась до исходного к 10-м суткам исследования.

В подгруппе IB исходно низкие значения показателя повышались в течение 1-х суток после АГП (на $30,64\pm1,22%$, $p<0,05$ по сравнению с исходным), сохранялись высокими на 5-е сутки (на $31,75\pm1,37%$, $p<0,05$), а на 10-е сутки превысили исходные на $7,79\pm0,64%$ ($p>0,05$).

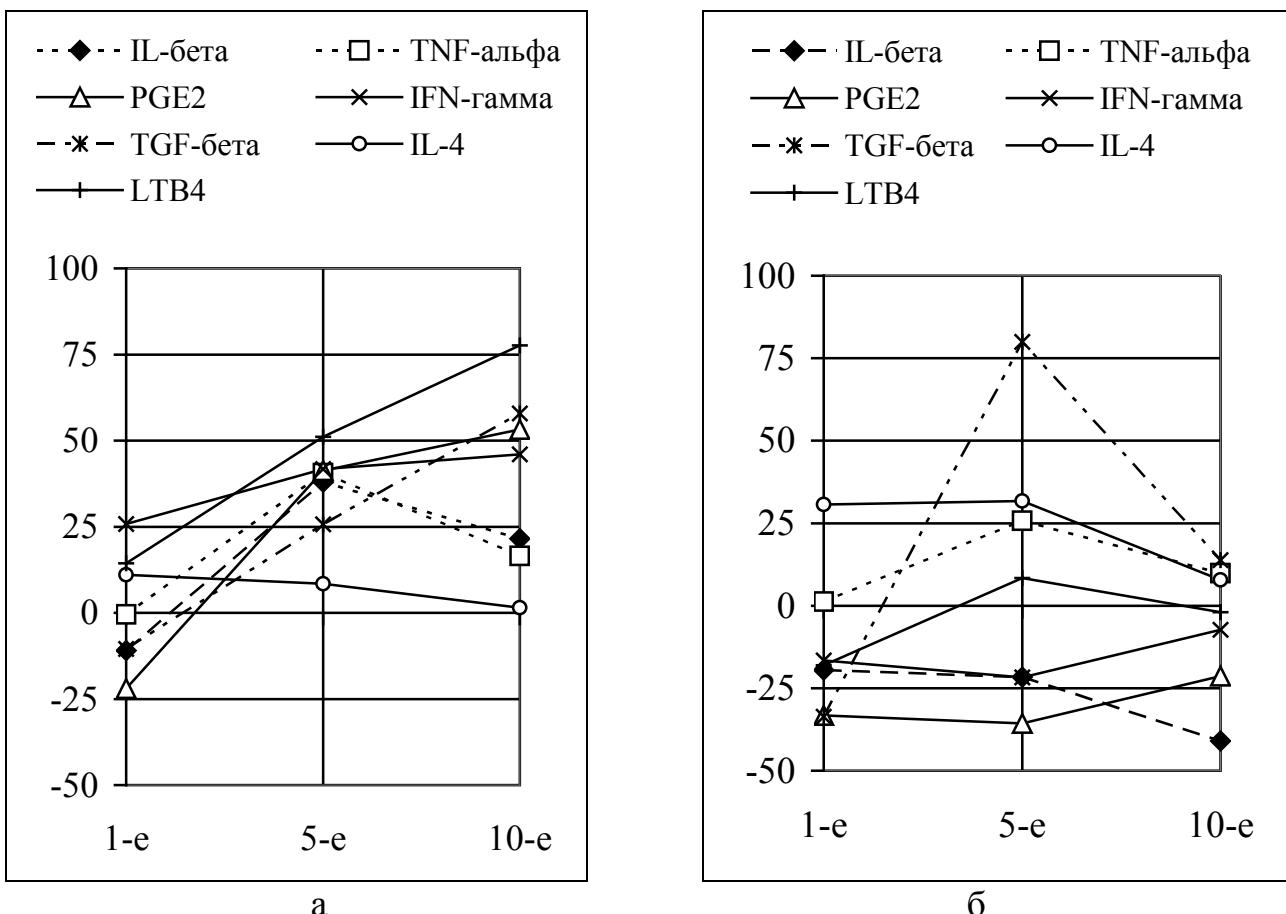


Рисунок 3 – Динамика прироста уровней цитокинов и эйкозаноидов в плазме крови пациентов подгрупп ИА (а) и ИВ (б) после аллогенерниопластики (по оси абсцисс – сутки исследования, по оси ординат - % по сравнению с исходными значениями)

Средние значения исходного уровня TGF- β у пациентов I группы составили $4,19 \pm 0,62$ пг/мл, что было на $10,27 \pm 0,35\%$ ($p < 0,05$) меньше контроля ($4,67 \pm 1,29$ пг/мл). У пациентов подгруппы IA исходно низкая концентрация TGF- β в плазме крови – $69,17 \pm 3,05\%$ ($p < 0,05$) от контрольной, снижалась к 1-м суткам на $10,52 \pm 0,43\%$ ($p < 0,05$), а затем прогрессивно возрастала по сравнению с таковой до лечения, превысив его к 10-м суткам на $57,89 \pm 2,06\%$ ($p < 0,001$). В подгруппе IB до лечения содержание TGF- β не отличалось от контрольного, резко снизилось в 1-е сутки после АГП (на $33,62 \pm 1,20\%$, $p < 0,05$ по сравнению с таковым до лечения), к 5-м суткам – возрос (на $80,00 \pm 3,71\%$, $p < 0,001$), а к 10-м суткам – превышал исходный на $13,84 \pm 0,57\%$ ($p < 0,01$).

До лечения уровень PGE2 в периферической крови у пациентов I группы составил $46,73 \pm$ пг/мл (в контроле $50,25 \pm 11,83$ пг/мл). Исходные значения показателя лишь у пациентов подгруппы IB превышали контроль на $27,88 \pm 1,30$ ($p < 0,05$). В подгруппе IA в течение первых суток после АГП – снижались на $21,98 \pm 1,35\%$, ($p < 0,01$), тогда как в течение 5-х и 10-х суток его значения возрастали соответственно на $41,26 \pm 2,10\%$ ($p < 0,05$) и $53,29 \pm 2,18\%$ ($p < 0,05$). У пациентов подгруппы IB достоверное снижение содержания эйкозаноида имело место в течение 1-х и 5-х суток после операции – на $33,25 \pm 1,64\%$ ($p < 0,05$) и

$35,62 \pm 1,97\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, восстановление показателя до исходных значений отмечалось лишь к 10-м суткам наблюдения.

Плазменный уровень LTB_4 у пациентов с первичными грыжами ПБС до оперативного лечения составил $1,51 \pm 0,16$ пг/мл и был схож с контролем, причем в подгруппе IA он не отличался от контроля, а в подгруппе IB – был выше на $9,15 \pm 0,42\%$ ($p < 0,05$). Изменения содержания эйкозаноида в послеоперационном периоде в подгруппе IA проявлялись его повышением по мере увеличения сроков наблюдения - к 1-м суткам на $14,38 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам – на $51,08 \pm 2,24$ ($p < 0,001$) и к 10-м суткам – на $77,69 \pm 3,33\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным. Пациенты подгруппы IB отличались снижением уровня LTB_4 к 5-м суткам после операции (на $8,36 \pm 0,41\%$, $p < 0,01$ по сравнению с исходным), тогда как в течение первых суток после операции на 1-е сутки он превысил исходный на $18,06 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м – не отличался от такового до лечения.

У пациентов с послеоперационными грыжами (II группа) исходное содержание $IL-1\beta$ в плазме крови составило $3,42 \pm 1,46$ пг/мл и не отличалось от контроля. Достоверное увеличение уровня цитокина имело место в подгруппе II B (на $9,33 \pm 0,78\%$ ($p < 0,01$)). В послеоперационном периоде в подгруппе II A на 1-е сутки после операции он возрастал на $8,90 \pm 0,10\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, на 5-е сутки – снижался на $24,92 \pm 1,25\%$ ($p < 0,05$), а на 10-е сутки превышал исходный на $6,82 \pm 0,63\%$ ($p > 0,05$). Пациенты подгруппы II B характеризовались снижением концентрации $IL-1\beta$ начиная с 5-х суток исследования – на 5-е сутки на $16,66 \pm 0,71\%$ ($p < 0,05$), на 10-е сутки – на $18,75 \pm 0,83\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходной.

Во II-й группе пациентов исходные значения содержания $TNF-\alpha$ не отличались от контрольных и составили $4,39 \pm 0,23$ пг/мл, причем в подгруппе II A не выявили достоверной разницы, а в подгруппе II B уровень цитокина был на $20,81 \pm 0,85\%$ ($p < 0,05$) ниже контрольного. В подгруппе II A регистрировали повышение продукции $TNF-\alpha$ к 1-м суткам после операции на $22,34 \pm 1,05\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным с последующим его снижением к концу периода наблюдения на $13,57 \pm 0,52\%$ ($p < 0,01$). Пациенты подгруппы II B характеризовались повышенным содержанием $TNF-\alpha$ в течение 1-10-х суток после операции, при максимальном его уровне на 1-е сутки (на $72,28 \pm 3,08\%$, $p < 0,001$), а степень прироста показателя уменьшалась по мере увеличения сроков исследования, хотя он по-прежнему превышал таковой до лечения - к 5-м суткам – на $53,71 \pm 1,64\%$ ($p < 0,05$), к 10-м – на $38,57 \pm 1,49\%$ ($p < 0,05$).

Исследование содержания $IFN-\gamma$ в плазме крови у пациентов II группы показало, что его исходные значения в обеих подгруппах не отличалось от контрольного и составили $1,87 \pm 0,28$ пг/мл. При сравнении динамики содержания $IFN-\gamma$ по сравнению с исходным в крови пациентов подгруппы II A к 1-м суткам после операции не выявили значимых изменений, на 5-е сутки – прирост показателя на $21,85 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – на $67,76 \pm 2,18\%$ ($p < 0,001$). Пациенты подгруппы II B характеризовались отсутствием реакции со стороны $IFN-\gamma$ в течение 1-х суток после операции, а по мере увеличения сроков исследования уровень цитокина повышался - к 5-м суткам на

$47,52 \pm 1,59\%$ ($p < 0,001$), к 10-м суткам – на $120,30 \pm 5,36\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным (рис. 4).

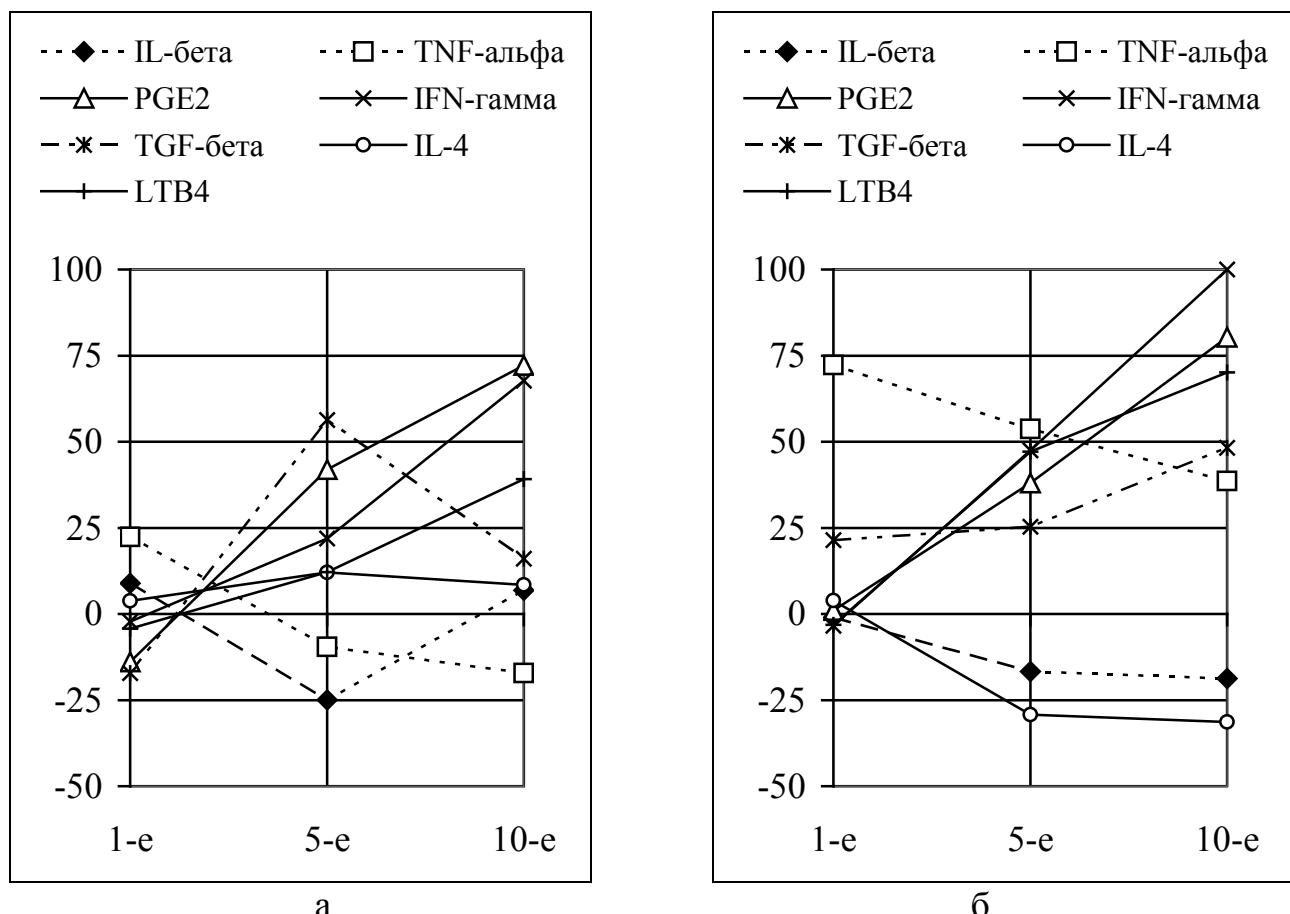


Рисунок 4 – Динамика прироста уровней цитокинов и эйкозаноидов в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) после аллогенерниопластики (по оси абсцисс – сутки исследования, по оси ординат - % по сравнению с исходными значениями)

Пациенты с послеоперационными грыжами (II группа) отличались исходно повышенным содержанием IL-4, средние значения которого составили $4,86 \pm 0,51$ пг/мл, что на $22,11 \pm 1,04\%$ ($p < 0,05$) выше такового в контрольной группе ($3,98 \pm 1,12$ пг/мл). В подгруппе ПА плазменный уровень IL-4 во все сроки исследования превышал исходный, однако, достоверный его прирост регистрировали к 5-м и 10-м суткам – соответственно на $12,07 \pm 0,48\%$ ($p < 0,01$) и $8,47 \pm 0,39\%$ ($p < 0,01$). В подгруппе ПВ также выявили иную динамику показателя – снижение к 5-м и 10-м суткам на $29,26 \pm 1,25\%$ ($p < 0,05$) и $31,33 \pm 1,31\%$ ($p < 0,05$) соответственно.

У пациентов с послеоперационными грыжами (II группа) исходное содержание TGF- β в плазме крови составило $2,80 \pm 1,46$ пг/мл, что было на $40,04 \pm 1,31\%$ ($p < 0,001$) меньше контрольных значений ($4,67 \pm 1,29$ пг/мл), причем у пациентов подгруппы ПА степень снижения исходного уровня цитокина была выше (на $42,61 \pm 2,07\%$, $p < 0,05$), чем в подгруппе ПВ (на $28,05 \pm 1,16$, $p < 0,05$). В течение 1-х суток после операции в подгруппах регистрировали

разнонаправленные изменения уровня цитокина – в подгруппе IIА он снижался на $17,16 \pm 0,66\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, а в подгруппе IIВ – возрастал на $21,42 \pm 1,11\%$ ($p < 0,05$). В последующие сроки наблюдения содержание TGF- β в обеих подгруппах повышалось. Однако, в подгруппе IIА максимальный прирост концентрации цитокина имел место к 5-м суткам исследования – на $56,34 \pm 2,06\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, тогда как к 10-м суткам степень его прироста снизилась и составила $16,04 \pm 0,82\%$ ($p < 0,01$). У пациентов подгруппы IIВ к 5-м суткам показатель превысил исходный на $25,29 \pm 1,10\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – на $48,21 \pm 1,66\%$ ($p < 0,001$).

У пациентов II группы исходный уровень PGE₂ в плазме крови составил $49,51 \pm 4,82$ пг/мл, что недостоверно отличалось от такового в контроле - на $1,47 \pm 0,63\%$ меньше ($p > 0,05$) против $50,25 \pm 11,83$ пг/мл, при этом количественные значения исходного уровня данного эйкозаноида среди пациентов подгрупп IIА и IIВ также недостоверно отличались от контрольного. В ходе анализа динамики содержания PGE₂ у пациентов подгруппы IIА после АГП установили уменьшение показателя в течение первых суток (на $13,86 \pm 0,80\%$ ($p > 0,05$, по сравнению с исходным) с последующим повышением к 5-м и 10-м суткам (соответственно на $41,92 \pm 2,08\%$, $p > 0,05$ и $72,14 \pm 3,34\%$, $p > 0,001$). В подгруппе IIВ отмечался достоверный прирост показателя к 5-м суткам – на $37,99 \pm 1,27\%$ ($p > 0,05$), и к 10-м суткам – на $80,29 \pm 3,99\%$ ($p > 0,05$) по сравнению с исходным.

У пациентов с послеоперационными грыжами (II-я группа) среднее содержание LTB₄ до лечения составило $1,45 \pm 0,64$ пг/мл и не отличалось от контрольного. У пациентов подгруппы IIА содержание LTB₄ достоверно возрастало лишь к 5-м суткам (на $12,16 \pm 0,56\%$, $p < 0,05$) и к 10-м суткам (на $39,18 \pm 1,66\%$, $p < 0,001$) по сравнению с исходным. В подгруппе IIВ исходно повышенное содержание эйкозаноида восстанавливалось до исходного к 1-м суткам, затем увеличивалось к 5-м (на $47,17 \pm 1,97\%$, $p < 0,001$) и к 10-м суткам наблюдения (на $70,12 \pm 3,16\%$, $p < 0,001$) по сравнению с таковым до лечения.

Характер течения (благоприятный, неблагоприятный) и эффективность разрешения раневого процесса оценивали спустя 10 суток после АГП на основании клинической оценки динамики заживления ран в области грыжевого дефекта и спустя 3 мес после АГП - с помощью эластосонографии передней брюшной стенки в проекции расположения сетчатого импланта. Появление послеоперационных осложнений (формирование сером послеоперационного шва, инфильтратов, миграция протеза в брюшную полость) считали признаком неэффективного, а их отсутствие – эффективного раневого процесса. С целью выявления ведущих патогенетических механизмов эффективного и неэффективного течения раневого процесса у пациентов с грыжами ПБС проведен ретроспективный корреляционный анализ полученных в раннем послеоперационном периоде показателей.

В подгруппе IA с эффективным раневым процессом ($n=34$) до операции установили высокую эффективность функциональной обратной связи в ГГНС (К-АКТГ $r=-0,773$), доминирующую роль симпато-адреналовой системы в регуляции ГГНС (АКТГ- α АРЭ ($r=0,313$) и АКТГ- β АРЭ ($r=-0,128$); повышенную

эффективность активации α АРЭ и сниженную активность β АРЭ; уменьшение активирующего влияния КТРГ-вазопрессинового звена ГГНС (сниженная сенситивность β -АРЭ (АКТГ- β АРЭ $r=-0,313$) отсутствие конкурентного ингибирования продукции АКТГ посредством PGE2 ($r=-0,270$).

У пациентов подгруппы IA с благоприятным исходом раневого процесса в течение 1-х суток после АГП выявили гиперкортизолемию, ослабление функциональной обратной связи между К-АКТГ ($r=-0,528$) на фоне снижения активности симпато-адреналовой системы (инверсия прямой связи в паре АКТГ- α АРЭ $r=-0,418$), сохранение ингибирования КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ - β АРЭ $r=-0,133$) ввиду отсутствия стимулирующего влияния PGE₂ АКТГ- PGE₂ ($r=-0,819$), угнетение цитокинового звена в регуляции секреции АКТГ- IL-1 β ($r=0,362$), АКТГ- TNF- α ($r=0,088$) на фоне сниженной сенситивности β -адренореактивности клеток.

Изучение реакции цитокинового и эйкозаноидного звена в регуляции раневого процесса в течение 1-х суток после АГП позволило выявить снижение продукции IL-1 β , TNF- α и PGE₂ у пациентов подгруппы IA. Возросший уровень IFN- γ компенсировался суммарным приростом TGF- β , LTB₄ и IL-4, что можно трактовать как компенсаторную тканевую реакцию в ответ на катаболическое действие возросшего уровня кортизола, отражением чего служила инверсия исходных обратных корреляционных связей средней силы между К-СОП ($r=-0,316$) и К-ПСОП ($r=-0,420$) на прямые к 1-м суткам после операции – соответственно $r=0,717$ и $r=0,629$. Другими компенсаторными механизмами в ответ на катаболический эффект возросшего уровня кортизола можно считать увеличение содержания ФН и снижение концентрации ГК.

У пациентов с неэффективным течением раневого процесса до АГП (n=5) отмечалось снижение симпато-адреналового контроля секреции АКТГ на фоне усиления активирующих влияний КТРГ-вазопрессинового звена, что отражалось на дисбалансе продукции К и АКТГ, а также доминирующим стимулирующим влиянием провоспалительных цитокинов и PGE₂. К 1-м суткам после АГП сохранялось доминирование КТРГ-вазопрессинового звена регуляции ГГНС, что стало результатом преобладания эффектов PGE₂ над цитокиновой реакцией, имела место инверсия и увеличение силы связи в паре IL-1 β -PGE₂ ($r=0,318$). Снижение коэффициента корреляции в парах IL-4-PGE₂ ($r=-0,271$) IFN- γ -PGE₂ ($r=0,304$) на фоне снижения ингибирующего влияния IL-4 на секрецию PGE₂ привело к увеличению содержания PGE₂ и IL-1 β . Уменьшение прироста продукции ФН по сравнению с таковым у пациентов с эффективным раневым процессом могло стать результатом фрагментации гликопroteина под действием протеаз лейкоцитов, что усиливало хемотаксис нейтрофилов и моноцитов в ткани ПБС.

К 5-м суткам после АГП у пациентов подгруппы IA функциональная обратная связь между К и АКТГ оставалась средней силы ($r=-0,455$) на фоне снижения уровня К (на $15,88\pm0,62\%$, $p<0,05$), количественная диссоциации ответов К и АКТГ за счет восстановления до исходной модулирующей роли симпато-адреналового звена (инверсия связи АКТГ и α АРЭ – $r=0,211$), усиления КТРГ-вазопрессинового звена (инверсия связи в паре АКТГ - β АРЭ

$r=0,338$), привлечения цитокиновых механизмов и PGE₂ в регуляцию продукции нейрогормонов (АКТГ-IL-1 β $r=0,871$, АКТГ-TNF- α $r=0,557$, АКТГ-PGE₂ $r=0,509$, кортизол - PGE₂ $r=-0,442$).

Анализ динамики цитокинов в подгруппе IA на 5-е сутки после операции показал преимущественный прирост IL-1 β , TNF- α и IFN- γ , что может отражать развитие макрофагальной стадии воспаления. Сильные прямые корреляционные связи между TNF- α -PGE₂ ($r=0,917$), средней силы связи в парах IL1- β -PGE₂ ($r=0,530$), IL1- β -TNF- α ($r=0,514$) и TNF- α -IFN- γ ($r=0,502$) свидетельствуют о возможном доминировании и активации в тканях раны макрофагов фенотипа M1. Выявленная сильная прямая взаимосвязь между повышенным содержанием провоспалительных цитокинов и PGE₂ является отражением их активирующего влияния на продукцию эйкозаноида и возможной дальнейшей стимуляции пролиферации фибробластов.

Смену фаз раневого процесса подтверждает и переход от гиперпродукции к снижению ФН и сохраняющееся ингибирование секреции ГК при участии кортизола (К-ГК $r=0,518$). Свидетельством снижения процессов коллагенолиза явилось уменьшение концентрации в крови продуктов коллагенолиза – СОП и ПСОП. Параллельно повышалось содержание БСОП (на $128,78\pm4,99\%$ по сравнению с исходным). Снижались значения коэффициента корреляции в парах К-СОП ($r=-0,280$), К-ПСОП ($r=-0,374$) и К-БСОП ($r=-0,316$). Выявленные изменения можно трактовать как нивелирование роли кортизола в процессах деструкции и биосинтеза коллагена в fazu пролиферации.

В случаях с неэффективным раневым процессом на 5-е сутки после операции снижались симпато-адреналовое и КТРГ-вазопрессиновое звено регуляции секреции АКТГ, однако возрастала корреляционная связь в паре К- α АРЭ ($r=0,377$), что может быть обусловлено прямым стимулирующим эффектом нейромедиатора на секрецию гормона в коре надпочечников. Имели место признаки доминирования провоспалительных цитокинов. Однако, повышенные уровни ФН и ГК при снижении продукции PGE₂ свидетельствовали о задержке перехода в фибробластическую fazu. При этом процессы коллагенолиза (имел место выраженный прирост концентрации СОП и ПСОП) преобладали над биосинтезом коллагена (низкий уровень БСОП).

К 10-м суткам послеоперационного периода у пациентов подгруппы IA сохранялась обратная функциональная обратная связь К-АКТГ ($r=-0,506$), модулирующее влияние симпато-адреналового звена регуляции (АКТГ- α АРЭ $r=0,393$); низкая эффективность КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ – β АРЭ $r=-0,238$); диссоциация ответов К и АКТГ свидетельствовала о привлечении дополнительных активирующих механизмов - усиливались конкурентные взаимоотношения между К и IL-1 β ($r=-0,894$), но не АКТГ- IL-1 β ($r=0,547$); снизилось влияние провоспалительных цитокинов на секрецию АКТГ (АКТГ-TNF- α $r=0,458$ и АКТГ-IFN- γ ($r=0,547$), возрастал вклад PGE₂ в поддержании гиперпродукции IL-1 β ($r=0,934$).

Количественные изменения уровней цитокинов у пациентов подгруппы IA с эффективным исходом раневого процесса к 10-м суткам после АГП привели к смешению баланса между цитокинами в сторону фиброгенных IL-1 β ,

TGF- β . При этом прирост плазменных уровней TNF- α IFN- γ был в 1,4 раза меньше, чем фиброгенных. Степень прироста PGE₂ была сопоставима с таковой IL-1 β , а сила их прямой корреляционной связи увеличивалась до $r=0,934$, что может отражать ингибиование тормозного аутокринного механизма контроля гиперпродукции IL-1 β со стороны эйкозаноида. Высокое содержание TGF- β и максимальный прирост LTB₄ на фоне возросшего в 1,9 раз уровня БСОП свидетельствовали о нарастании неофибриллогенеза в тканях ПБС. Среди факторов, контролирующих процесс дифференцировки миофибробластов в ране, выявили количественное преобладание IL-1 β и PGE₂ над TGF- β , что в условии сниженной продукции ФН не могло обеспечить формирование пула миофибробластов. Снижение содержания IL-4 устранило сдерживание гиперпродукции IFN- γ , который привел к росту секреции IL-1 β . Повышение концентрации IL-1 β в условиях низкого уровня К, а также доминирование продукции LTB₄ над таковой PGE₂ создавали условия для повышения неофибриллогенеза.

Динамика исходно низкого уровня ФН у пациентов подгруппы IA с эффективным заживлением выражалась в его повышении к 1-м суткам после операции на $40,26\pm1,73$ ($p<0,001$), восстановлении к 5-м суткам, а затем снижение к 10-м суткам на $15,93\pm0,57\%$ ($p<0,01$). Уровень ГК в течение 1-5-х суток снижался на $42,73\pm1,87\%$ ($p<0,001$) и $24,99\pm1,15\%$ ($p<0,05$) по сравнению с исходным, а к 10-м суткам превысил его на $51,51\pm2,14\%$ ($p<0,05$).

У пациентов подгруппы IA с неэффективным раневым процессом до 10-х суток функциональная связь К-АКТГ ослабевала ($r=-0,415$), сохранялись признаки преобладания КТРГ-вазопрессинового звена регуляции ГГНС, обусловленного гиперпродукцией PGE₂, нивелировалось стимулирующее влияние провоспалительных цитокинов на продукцию гормонов, снижалась сила связи в паре IL-1 β – PGE₂ ($r=0,128$). При этом ввиду низкого содержания IL-4 нивелировался его ингибирующий эффект на продукцию PGE₂. Уменьшалось содержание СОП и ПСОП, усиливалась их связь с К (соответственно $r=0,528$ и $r=0,462$), однако имела место меньшая степень прироста концентрации TGF- β и LTB₄ по сравнению с таковым у пациентов с эффективным раневым процессом, в результате чего содержание БСОП к 10-м суткам стало ниже исходного на $39,13\pm1,28\%$ ($p<0,05$).

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы IA с эффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП значения Emean (LQ-UQ) в зоне проекции сетчатого импланта составили 23,48 (19,71–27,655) кПа, что было на $10,07\pm1,12\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции показатель увеличился на $17,50\pm2,33\%$ ($p<0,05$ по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 27,59 (22,43–32,99) кПа. В случаях с неэффективным раневым процессом значения Emean были 18,05 (15,11–21,73) кПа, что оказалось на $23,13\pm1,94\%$ ($p<0,01$) меньше такового в зоне сравнения.

До АГП у пациентов подгруппы IB с благоприятным течением раневого процесса ($n=120$) установили средней силы прямую функциональную связь в паре К-АКТГ ($r=0,461$), повышенную сенситивность $\beta 2$ -адренорецепторов к

низким дозам А (10^{-10} - 10^{-9} г/мл), преобладание КТРГ-вазопрессинового звена регуляции секреции АКТГ (АКТГ - β АРЭ $r=0,707$), опосредованной PGE₂ (АКТГ-PGE₂ $r=0,904$), по сравнению с симпато-адреналовым (АКТГ- α АРЭ $r=-0,439$); низкий вклад цитокиновой регуляции нейроэндокринной системы (АКТГ-IL-1 β $r=0,332$, АКТГ-IFN- γ $r=0,124$), весомую роль дефицита TNF- α в гиперсекреции АКТГ (АКТГ-TNF- α $r=-0,767$).

К 1-м суткам послеоперационного периода выявили инверсию связи в паре К-АКТГ ($r=-0,206$), уменьшение доли участия КТРГ-вазопрессиновой стимуляции нейронов в результате отсутствия стимулирующих сигналов PGE₂ и IL-1 β на секрецию АКТГ(АКТГ-IL-1 β $r=0,743$ и АКТГ-PGE₂ $r=0,814$) несмотря на высокую активность β АРЭ (АКТГ- β АРЭ $r=-0,558$, К-натрий $r=-0,101$), снижением вклада симпато-адреналового звена в регуляцию продукции АКТГ (АКТГ- α АРЭ $r=-0,330$); цитокиновое звено регуляции ГГНС проявлялось сохранением сильной обратной связи между АКТГ-TNF- α ($r=-0,809$) при повышенной секреции TNF- α , усилением прямой связи между АКТГ и IFN- γ ($r=0,773$) на фоне дефицита последнего.

Цитокиновая регуляция воспалительных проявлений в тканях ПБС у пациентов подгруппы IB в течение 1-х суток после операции основывалась на балансе двух факторов – снижении содержания IL-1 β и IFN- γ и повышении уровня IL-4. Прирост концентрации IL-4 к 1-м суткам после операции был значимым и достоверным, а значит можно предположить доминирование Т-лимфоцитов хелперов и увеличение в тканях количества макрофагов фенотипа M2, что подтверждается выявленной высокой активностью β АРЭ. Усиление обратной связи в паре IFN- γ -IL-4 ($r=-0,908$), а также IL-4-PGE₂ ($r=-0,861$) подтверждало доминирование противовоспалительного эффекта IL-4.

Катаболическое действие кортизола проявилось инверсией и усилением корреляционной связи в паре К-СОП ($r=0,326$). Однако, усиление отрицательной корреляционной связи К-БСОП ($r=-0,535$), а также увеличение силы связи в паре ФН-БСОП ($r=-0,612$) на фоне повышения продукции ФН и инверсии связи в паре К-ФН ($r=0,372$) свидетельствует о существовании компенсаторных механизмов, направленных на нивелирование катаболического эффекта возросшего уровня кортизола, что подтверждает увеличение корреляционной связи кортизол-ПСОП ($r=0,519$), а также прирост концентрации ФН в течение 1-х суток после операции.

У пациентов подгруппы IB с неблагоприятным течением раневого процесса ($n=3$) к 1-м суткам после операции установили увеличение стимулирующего влияния симпато-адреналового звена на продукцию К ($r=0,484$), но не АКТГ ($r=-0,166$). При этом в регуляции секреции АКТГ доминировал IL-1 β (АКТГ- IL-1 β $r=0,854$), но не PGE₂ (АКТГ-PGE₂ $r=0,177$), уровень эйкозаноида был снижен в 1,92 раза по сравнению с исходным. Ослабевала сила связи в парах К-TGF- β ($r=-0,263$) и К-IL-4 ($r=-0,218$). На этом фоне повышение уровня IFN- γ , снижение продукции TGF- β , LTB₄ и ФН явились факторами, препятствующими полноценной миграции и адгезии фибробластов. Гиперсенситивность β АРЭ, но не кортизолемия, оказывала весомый вклад в коллагенолиз β АРЭ-СОП ($r=0,591$) и β АРЭ-ПСОП ($r=0,376$).

У пациентов подгруппы IB с благоприятным исходом АГП к 5-м суткам после операции имело место восстановление средней силы обратной функциональной связи между К и АКТГ ($r=-0,384$) на фоне сильной обратной связи между АКТГ-TNF- α ($r=-0,812$), повышение модулирующего эффекта симпато-адреналового звена (АКТГ- α АРЭ $r=0,416$) и снижение КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ- β АРЭ $r=-0,232$, АКТГ-натрий $r=-0,192$), низкое содержание PGE₂ и IL-1 β при сильной прямой связи между ними $r=0,711$), что подтверждает их участие в снижении секреции АКТГ посредством КТРГ-вазопрессин-зависимого механизма (АКТГ-IL-1 β $r=-0,490$ и АКТГ-PGE₂ $r=-0,681$); в цитокиновом звене регуляции ГГНС сохранялась доминирующая роль TNF- α (АКТГ-TNF- α $r=-0,812$) в снижении секреции АКТГ, уменьшалась сила связи в паре АКТГ-IFN- γ ($r=0,417$) на фоне ингибирования их продукции.

На 5-е сутки сохранялось доминирование продукции TNF- α по сравнению с таковой IL-1 β IFN- γ . При этом максимально высокий прирост содержания TGF- β на фоне возросших уровней IL-4 и К подавляли образование IFN- γ . Конечным эффектом данной комбинации цитокинов может быть увеличение численности макрофагов в зоне раневого процесса и при условии повышенной β АРЭ и перераспределение популяций Т-лимфоцитов хелперов в сторону преобладания Th1 (для последующей секреции IFN- γ). TGF- β в данной ситуации служит важным дополнительным к TNF- α фактором стимуляции пролиферации фибробластов. Разнонаправленные изменения содержания IL-1 β и TNF- α сопровождались увеличением силы их обратной корреляционной связи до $r=-0,863$, возрастила сила связи в паре TNF- α -PGE₂ ($r=-0,690$).

В ходе оценки вклада цитокинов и эйкозаноидов в метаболизм соединительных тканей ПБС имели место инверсия корреляционной связи в паре IFN- γ -LTB₄ ($r=-0,388$), инверсия и ослабление связи К-БСОП ($r=0,114$) снижение силы связи в паре К-ФН ($r=0,093$). Увеличение при этом концентрации ГК могло служить стимулом для активации фибробластов в зоне раневого дефекта, учитывая уменьшение содержания ФН. В этом контексте прирост уровней БСОП и ГК, а также снижение концентрации PGE₂ и восстановление уровня LTB₄ до исходного свидетельствует о доминировании фиброгенных механизмов.

У пациентов подгруппы IB с неэффективным исходом раневого процесса к 5-м суткам функциональная связь между К и АКТГ становилась прямой и слабой (кортизол-АКТГ $r=0,280$), снижалось активирующее влияние симпато-адреналового звена в регуляции продукции АКТГ (АКТГ- α АРЭ $r=-0,238$). Незначительное повышение секреции АКТГ могло быть связано с повышенным уровнем IFN- γ , что подтверждает прирост силы связи данных показателей (АКТГ-IFN- γ $r=0,611$). Однако преобладание данного цитокина на фоне низкой продукции IL-1 β и TNF- α и повышенной сенситивности β АРЭ являются факторами, ограничивающими пролиферацию фибробластов. Сохранялась доминирующая роль повышенной сенситивности β АРЭ в деградации коллагена межклеточного матрикса, о чем свидетельствовали корреляционные связи в парах β АРЭ-СОП ($r=0,512$) и β АРЭ-ПСОП ($r=0,322$).

Спустя 10 суток после АГП у пациентов подгруппы IB установили дальнейшее ослабление обратной корреляционной связи между К и АКТГ ($r=-0,219$) при 5-кратном приросте К по сравнению с таковым АКТГ, сохранялось ингибирование симпато-адреналового звена (АКТГ- α АРЭ $r=-0,505$) на фоне сохранения активности КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ- β АРЭ $r=-0,616$), снижения вклада IL-1 β и PGE₂ в стимуляцию секреции АКТГ (АКТГ-IL-1 β $r=-0,248$ и АКТГ-PGE₂ $r=-0,126$), ослабление обратной корреляционной связи между АКТГ и TNF- α ($r=-0,506$) на фоне усиления прямой связи между АКТГ и IFN- γ ($r=0,862$).

Анализ цитокиновой реакции на 10-е сутки у пациентов подгруппы IB показал ингибирующее действие IL-4 на секрецию IFN- γ ($r=-0,343$) и стимулирующее влияние IL-1 β на продукцию PGE₂ ($r=-0,087$). Установился баланс между антифиброгенными TNF- α и IFN- γ и фиброгенным TNF- α , причем доминирование последнего коррелировало с содержанием СОП и ПСОП (соответственно $r=0,392$ и $r=0,707$). Корреляционная связь TGF- β -БСОП составила $r=0,375$. Снижение на этом фоне содержания ГК и ФН по сравнению с 5-ми сутками наблюдения может свидетельствовать о заключительной стадии фибриллогенеза. К 10-м суткам после операции значения PGE₂/LTB₄ возросли по сравнению с предыдущим сроком исследования до $0,94\pm0,05$ усл.ед, что было обусловлено снижением уровня антифиброгенного PGE₂ и повышенным содержанием профиброгенного LTB₄. Обращали на себя внимание усиление обратной связи в паре К-СОП, а также инверсия прямой связи К-ПСОП ($r=-0,362$), что может быть расценено как нивелирование катаболического эффекта гормона, что подтверждает прямая связь средней силы в паре К-БСОП ($r=0,333$). На этом фоне одним из дополнительных регуляторов деструкции коллагена выступал IL-1 β , обратная связь между которым и БСОП значимо усиливалась и составила $r=-0,790$, что компенсировалось изменением продукции других провоспалительных цитокинов, а усиление корреляционных связей – TNF- α -ПСОП ($r=0,449$) и IFN- γ -ПСОП ($r=0,744$) подтверждало снижение катаболических реакций у пациентов подгруппы IB на 10-е сутки после АГП. Исходно низкие значения ФН в 1-е сутки после АГП повышались на $56,68\pm1,78\%$ ($p<0,001$), на 5-е сутки – на $6,00\pm0,42\%$ ($p>0,05$), а к 10-м суткам были ниже исходного на $9,16\pm0,42\%$ ($p<0,01$). Исходно низкое содержание ГК нарастало в течение 1-5-х суток после операции – соответственно на $63,600\pm2,58\%$ и $115,34\pm4,88\%$ ($p<0,001$) по сравнению с таковым до лечения, а к 10-м суткам прирост показателя снизился, но был выше исходного на $23,29\pm0,89\%$ ($p<0,05$),

Пациенты подгруппы IB с неэффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП характеризовались повышением обратной функциональной связи между К и АКТГ ($r=-0,402$), усилением активирующего влияния КТРГ-вазопрессинового звена регуляции (АКТГ- β АРЭ $r=0,381$), снижением продукции IFN- γ , что на фоне ингибирования секреции TNF- α и TGF- β может быть причиной неэффективной пролиферации фибробластов в тканях раны, несмотря на создание для этого благоприятных условий в виде снижения уровня ФН и повышения концентрации ГК. Катаболические процессы, судя по

содержанию СОП и ПСОП, восстанавливались до исходного уровня, однако достоверно сниженным было содержание БСОП.

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы IB с эффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП в проекции сетчатого импланта значение Emean составило (LQ-UQ) – 21,74 (16,12–34,95) кПа, что было на $6,72 \pm 1,30\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции показатель увеличился на $30,22 \pm 2,51\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 28,31 (21,12–34,95) кПа. В случаях с неэффективным раневым процессом значения Emean были 19,74 (15,11–23,73) кПа, что оказалось на $24,40 \pm 1,13\%$ ($p < 0,01$) меньше такового в зоне сравнения.

Исследование исходных показателей (до АГП) у пациентов подгруппы IIА с послеоперационными грыжами ПБС при благоприятном разрешении раневого процесса ($n=58$) позволило установить обратную корреляционную связь средней силы для пары К-АКТГ ($r=-0,511$), нивелирование симпато-адреналового звена в стимуляции продукции АКТГ и кортизола (К- α АРЭ $r=-0,299$ и АКТГ- α АРЭ $r=0,106$), незначительный вклад КТРГ-вазопрессинового механизма (АКТГ- β АРЭ $r=0,244$, натрий- β АРЭ $r=0,214$) и роли PGE₂ в нем (АКТГ-PGE₂ $r=0,169$), слабое участие цитокинового звена регуляции за исключением TGF- β (АКТГ- TGF- β $r=0,677$, кортизол- TGF- β $r=-0,804$).

У пациентов подгруппы IIА с благоприятным исходом раневого процесса к 1-м суткам после АГП становилась усиление обратной связи между кортизолом и АКТГ ($r=-0,826$) на фоне слабого стимулирующего влияния симпато-адреналового звена (АКТГ- α АРЭ $r=0,111$), IL-1 β (АКТГ-IL-1 β $r=-0,122$) и PGE₂ (АКТГ-PGE₂ $r=0,269$), а также усиления КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ- β АРЭ $r=0,333$) и стимулирующего влияния TNF- α на секрецию АКТГ (АКТГ-TNF- α $r=-0,370$), сохранения сильной обратной связи в паре К-TGF- β ($r=-0,817$) и прямой между АКТГ и TGF- β ($r=0,899$).

Анализ взаимосвязей цитокинов и эйкозаноидов в подгруппе IIА с благоприятным исходом раневого процесса к 1-м суткам после аллогрениопластики показал инверсию корреляционных связей в парах IL-1 β - TNF- α ($r=0,262$) и IL-1 β - PGE₂ ($r=-0,216$), сохранение силы обратной связи в парах IFN- γ -IL-4 ($r=-0,316$) и IL-4- PGE₂ ($r=-0,527$), а также увеличение силы обратной связи в паре TNF- α - PGE₂ ($r=-0,866$). При этом TNF- α и IL-1 β могли быть факторами, обеспечивающими миграцию и адгезию лейкоцитов, концентрация данных цитокинов повышалась соответственно на $25,82 \pm 0,99\%$, $p < 0,001$ и $5,86 \pm 0,21\%$, $p < 0,05$), а их взаимосвязь с конкурентным ингибитором данных морфогенетических процессов IFN- γ становилась слабее и отрицательной – TNF- α - IFN- γ ($r=-0,401$) и IL-1 β - IFN- γ ($r=-0,504$). К 1-м суткам после операции отмечалась инверсия связи повышенного уровня К с СОП ($r=-0,637$), с ПСОП ($r=0,492$) и ГК ($r=0,228$). Данная динамика показателей может быть расценена как уменьшение степени деградации ранее синтезированного и повышение спада вновь синтезированного коллагена, а также вовлечение в поддержание гомеостаза межклеточного матрикса ГК. Содержание ФН сохранялось низким, а сила его корреляционной связи с БСОП

незначительно снижалась ($r=0,681$ против $r=0,765$). При этом наиболее значимый прирост уровня TNF- α по сравнению с другими цитокинами мог быть ведущим фактором, обеспечивающим адгезию и миграцию лейкоцитов в зону раневого дефекта.

Пациенты подгруппы IIА с неэффективным завершением раневого процесса ($n=10$) отличались средней силой обратной функциональной связи между К и АКТГ ($r=-0,419$), преобладанием вклада симпато-адреналового звена регуляции над КТРГ-вазопрессиновым (АКТГ- α АРЭ $r=0,393$, АКТГ- β АРЭ $r=0,224$, К- α АРЭ $r=0,336$). При этом отсутствовало стимулирующее влияние PGE₂ на синтез АКТГ (АКТГ-IL-1 β $r=-0,308$, АКТГ-PGE₂ $r=-0,199$) ввиду снижения их продукции. Отмечалось уменьшение силы связи между секрецией АКТГ и провоспалительных IL-1 β и TNF- α (АКТГ- IL-1 β $r=-0,150$, АКТГ-TNF- α $r=0,277$). Отсутствовало конкурентное ингибирирование продукции IFN- γ вследствие низкого уровня IL-4 ($r=-0,211$). На этом фоне уменьшение уровней TGF- β и LT_B₄, ингибирирование продукции ФН стали механизмом торможения миграции и адгезии фибробластов.

У пациентов подгруппы IIА с благоприятным исходом АГП на 5-е сутки после операции снижалась функциональная обратная связь К-АКТГ ($r=-0,329$), сохранялся низкий вклад симпато-адреналового звена (АКТГ- α АРЭ $r=0,080$, К- α АРЭ $r=-0,261$), ослаблялся вклад КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ- β АРЭ $r=-0,391$, К- β АРЭ $r=-0,117$) несмотря на преимущественно возросший уровень PGE₂ (АКТГ-PGE₂ $r=-0,213$) на фоне уменьшения вклада провоспалительных цитокинов (АКТГ- IL-1 β $r=-0,171$, АКТГ-TNF- α $r=-0,103$ и увеличения связи в паре АКТГ- IFN- γ $r=0,326$).

Анализ взаимодействия про- и противовоспалительных цитокинов и эйкозаноидов на 5-е сутки после АГП у пациентов подгруппы IIА с эффективным исходом раневого процесса показал инверсию и ослабление обратной корреляционной связи в парах IL-1 β – IFN- γ ($r=0,202$) и TNF- α - IFN- γ ($r=0,270$), что можно трактовать как уменьшение цитокинового контроля пролиферации фибробластов в ране. При этом существенно возрастила сила прямой связи между продукцией IFN- γ и PGE₂ ($r=0,515$). Усиливалась связь в паре IFN- γ -IL-4 ($r=-0,572$), становилась прямой и слабой связь TGF- β - IFN- γ ($r=0,270$), снижались конкурентные взаимоотношения между IL-4 и PGE₂ ($r=0,300$), причем прирост последнего был в 2 раза выше такового для IL-4. Выявленные особенности демонстрируют «ускользание» IFN- γ от ингибирующего влияния противовоспалительных цитокинов, что, вероятно, отражало дисбаланс в межклеточной кооперации макрофаг-лимфоцит. Снижение уровня К на 5-е сутки сопровождалось уменьшением силы обратной связи в парах К-СОП ($r=-0,122$), К-ПСОП ($r=-0,063$), а также К-БСОП ($r=-0,262$), что свидетельствовало о вероятном снижении вклада гормона в регуляцию процессов распада и биосинтеза коллагена в тканях ПБС. Прямая и сильная корреляционная связь в паре ФН-БСОП ($r=0,852$) подтверждала ингибирирование катаболического эффекта К. Обратная связь между β АРЭ и уровнем СОП ($r=-0,308$) могла быть свидетельством уменьшения вклада β -адренорецепции в процесс коллагенолиза, возможно за счет уменьшения

численности провоспалительных макрофагов типа М1 путем CRHR2- зависимого апоптоза. При этом увеличение плазменной концентрации PGE₂ и IFN-γ на фоне прироста содержания IL-4, ФН и TGF-β могло быть отражением лимфоидной реакции в тканях раны. Сильная прямая корреляционная связь между продукцией ГК и PGE₂ ($r=0,912$) может быть свидетельством активации синтаз ГК (HAS1 и HAS2) в ответ на возросшее содержание простагландинов Е2 через Gs-связанный receptor простагландинов IP и EP2.

У пациентов подгруппы IIА с неэффективным исходом раневого процесса к 5-м суткам становилась слабой обратная функциональная связь К-АКТГ ($r=-0,282$), а также снижалось участие симпато-адреналовой и КТРГ-вазопрессиновой регуляции в ГГНС. Повышались конкурентные взаимоотношения между К и провоспалительными цитокинами (К-IL-1β $r=-0,505$, К- TNF-α $r=-0,628$). При этом сниженные уровни TNF-α и IL-1β не могли поддерживать миграцию и адгезию лейкоцитов, а их взаимосвязь с IFN-γ становилась слабой – TNF-α-IFN-γ ($r=-0,212$) и IL-1β-IFN-γ ($r=-0,140$) вследствие повышения продукции IFN-γ. Однако, гиперпродукция IFN-γ могла увеличить дегрануляцию тучных клеток и экссудативные явления в тканях раневой зоны. В этих условиях низкий уровень ФН усугублял нарушение миграции и адгезии клеток. Усиление прямой связи имело место для пар К-СОП ($r=0,437$) и К-ПСОП ($r=0,392$), что свидетельствовало о сохранении его катаболических эффектов.

У пациентов подгруппы IIА с послеоперационными грыжами ПБС к 10-м суткам после аллограпиопластики установили сохранение слабой обратной корреляционной связи между К и АКТГ ($r=-0,293$), уменьшение вклада симпато-адреналового и КТРГ-вазопрессинового звена в регуляцию продукции АКТГ (АКТГ-αАРЭ $r=0,072$, АКТГ-βАРЭ ($r=-0,273$), доминирование стимулирующего эффекта PGE₂ по сравнению с IL-1β (АКТГ-PGE₂ $r=0,639$, АКТГ-IL-1β $r=0,104$) и IFN-γ (АКТГ-IFN-γ $r=0,811$), увеличение силы прямой связи в паре βАРЭ-PGE₂ до $r=0,753$.

На 10-е сутки уменьшалась сила корреляционной связи между IL-1β – TNF-α ($r=-0,355$), IFN-γ и IL-4 ($r=-0,316$), что подтверждало сохранение конкурентных взаимоотношений между последними. Повышение силы связи имело место для пар IFN-γ-PGE₂ ($r=0,838$), TGF-β и IFN-γ ($r=-0,507$). Сохранение повышенного содержания IFN-γ, а также эйкозаноидов (PGE₂ и LTB₄) на фоне тенденции к уменьшению концентрации IL-1β, TNF-α, IL-4 и TGF-β к 10-м суткам после АГП, очевидно, можно расценивать как пролонгирование фазы воспаления у пациентов подгруппы IIА. Установленный дисбаланс содержания IL-1β и IFN-γ в виде максимального прироста второго является отражением ингибирующего влияния возросшего уровня PGE₂ на продукцию IL-1β и TNF-α. При этом отсутствовал ингибирующий эффект IL-4 и низкого уровня К на секрецию PGE₂, что могло проявиться антифиброзным эффектом. В ходе анализа метаболизма соединительных тканей раневого дефекта у пациентов подгруппы IIА установили инверсию и ослабление связи К-СОП ($r=-0,116$), увеличение силы связи в парах К-ПСОП ($r=-0,448$) и К-БСОП ($r=-0,395$), что можно трактовать как ингибирование катаболического

эффекта гормона на метаболизм коллагена. Данный факт подтверждает и усиление обратной связи в паре К-ФН ($r=-0,514$), хотя коэффициент корреляции в паре ФН-БСОП так и не достигал исходного ($r=0,452$). Судя по негативной динамике продукции цитокинов – IL-1 β , TNF- α и TGF- β , максимальному повышению продукции IFN- γ и ингибированию секреции ФН, к 10-м суткам после операции так и не были созданы условия для стимуляции пролиферации фибробластов и последующей дифференцировки миофибробластов.

У пациентов подгруппы IIА до операции с эффективным заживлением отмечали повышение продукции СОП к 1-м и 5-м суткам после операции с последующим его снижением к концу периода наблюдения. На 1-е сутки после операции показатель превышал таковой до операции на $25,05\pm1,10\%$ ($p<0,05$), к 5-м суткам был выше исходного на $10,24\pm0,46\%$ ($p<0,05$), а к 10-м суткам – восстановился до исходных значений, тогда как уровень ПСОП достоверно превышал исходный на 5-е сутки (на $48,22\pm1,71\%$, $p<0,05$) и 10-е сутки (на $49,64\pm2,03\%$, $p<0,05$). Плазменный уровень БСОП лишь к 10-м суткам превысил таковой до лечения на $67,22\pm2,91\%$ ($p<0,001$).

Уровень ФН к 1-м суткам после операции был меньше исходного на $24,90\pm1,14\%$ ($p<0,05$), к 5-м суткам - на $8,27\pm0,35\%$ ($p<0,01$), а к 10-м суткам снова значимо снизился (на $24,01\pm0,83\%$, $p<0,05$). Содержание ГК повышалось уже к 1-м суткам после операции на $102,52\pm4,37\%$ ($p<0,001$) по сравнению с исходным, а затем достоверно снижалось, но превышало таковое до операции соответственно на $46,60\pm1,71\%$ ($p<0,05$) и $42,90\pm1,93\%$ ($p<0,05$).

При неэффективном исходе раневого процесса у пациентов подгруппы IIА на фоне слабой обратной функциональной связи в паре кортизол-АКТГ доминирующими продолжали оставаться эффекты симпато-адреналовой регуляции (АКТГ- α АРЭ $r=0,373$, К- α АРЭ $r=0,401$). В цитокиновой регуляции тканевых реакций ведущую роль играли возросшие PGE₂ и IFN- γ , подавляющие биосинтез белка наряду с повышенной продукцией кортизола (К-СОП $r=0,434$, К-ПСОП $r=0,390$).

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы IIА с эффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП значение Emean (LQ-UQ) в проекции сетчатого импланта составили – 17,80 (15,16–21,54) кПа, что было на $30,83\pm2,16\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции показатель увеличился на $29,66\pm1,82\%$ ($p<0,05$ по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 23,08 (20,16–27,04) кПа. В случаях с неэффективным раневым процессом значения Emean были 18,13 (13,24–22,91) кПа, что оказалось недостоверно больше такового в зоне сравнения ($1,85\pm0,92\%$, $p<0,01$).

У пациентов подгруппы IIВ с благоприятным исходом АГП ($n=10$) до операции определялась прямая средней силы корреляционная связь К-АКТГ ($r=0,381$), ингибирование симпато-адреналового звена регуляции продукции АКТГ (АКТГ- α АРЭ $r=-0,218$) и кортизола (К- α АРЭ $r=-0,064$), активирующее влияние КТРГ- вазопрессинового звена (АКТГ- β АРЭ $r=0,736$, К- β АРЭ $r=0,679$, К-натрий $r=-0,372$, АКТГ-натрий $r=-0,526$), доминирующая роль TNF- α в

поддержании баланса ГГНС (АКТГ-TNF- α $r=-0,764$), тогда как другие цитокины и PGE₂ не имели значимого влияния на повышенную продукцию АКТГ (АКТГ- IL-1 β $r=0,277$, АКТГ- IFN- γ $r=0,156$ и АКТГ-PGE₂ $r=-0,217$) и КТРГ-вазопрессиновое звено регуляции секреторной активности кортикотрофоцитов гипофиза.

В 1-е сутки после операции у пациентов подгруппы II В функциональная связь между К и АКТГ стала обратной средней силы (К-АКТГ $r=-0,335$), сохранялись слабыми симпато-адреналовые влияния (АКТГ- α АРЭ $r=-0,162$ и К- α АРЭ $r=0,143$), имело место незначительное снижение активации КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ- β АРЭ $r=0,514$, АКТГ-натрий $r=-0,304$, К- β АРЭ $r=0,506$, К-натрий $r=0,217$), низкая эффективность цитокиновой модуляции активности ГГНС (АКТГ-IL-1 β $r=-0,111$, АКТГ-TNF- β $r=0,143$) и простагландиновой (АКТГ-PGE₂ $r=-0,260$).

В течение 1-х суток после АГП в подгруппе II А выявили ослабление связи между IL-1 β и TNF- α ($r=0,083$) и IFN- γ и PGE₂ ($r=-0,512$), усиление обратной корреляционной связи IL-1 β - PGE₂ ($r=-0,502$), что свидетельствует о преимущественном влиянии эйкозаноида на баланс IL-1 β . Увеличение силы прямой связи в парах IFN- γ -LTB₄ ($r=0,817$) и К-ФН ($r=-0,599$), обратная корреляционная связь средней силы К-БСОП ($r=-0,731$) подтверждают ингибирующее влияние гормона на биосинтетические процессы в ране. На этом фоне статичность проявила сила связи в паре К-СОП ($r=0,607$). Повышение содержания TGF- β в течение 1-х суток после АГП по сравнению с исходным, а также незначительное снижение концентрации ГК можно расценивать как включение компенсаторных механизмов, призванных увеличить адгезию и миграцию фибробластов в зону раны.

У пациентов подгруппы II В (n=12) с неэффективным исходом раневого процесса к 1-м суткам после АГП установили обратную функциональную связь слабой силы между К и АКТГ ($r=-0,255$), преобладание КТРГ-вазопрессинового звена регуляции продукции АКТГ (АКТГ- β АРЭ $r=0,415$), повышение вклада цитокиновой стимуляции секреции АКТГ (АКТГ- IL-1 β $r=0,360$ АКТГ- TNF- α $r=0,446$). Увеличивалась сила связи в парах IL-1 β -TNF ($r=0,507$) и IL-1 β -PGE₂ ($r=0,482$), IFN- γ -PGE₂ ($r=0,318$). Прирост концентраций провоспалительных цитокинов превышал таковой для противовоспалительных. Сниженные уровни TGF- β , ФН и LTB₄ в комбинации с приростом содержания IFN- γ явились причиной нарушения миграции и адгезии фибробластов в тканях раны. Повышенная концентрация К на фоне гиперактивности β АРЭ сопровождалась усилением деградации компонентов межклеточного матрикса (К-СОП $r=0,742$, К-ПСОП $r=0,606$).

У пациентов подгруппы II В к 5-м суткам послеоперационного периода имела место прямая функциональная связь средней силы между К и АКТГ ($r=0,325$), слабыми, но выше, чем в 1-е сутки, были влияния симпато-адреналового звена (АКТГ- α АРЭ $r=0,262$, К- α АРЭ $r=0,203$), эффективность КТРГ-вазопрессинового звена снижалась (АКТГ- β АРЭ $r=-0,651$, К- β АРЭ $r=-0,322$), слабыми сохранялись корреляционные связи в парах К-натрий ($r=0,198$) и АКТГ-натрий ($r=0,217$), цитокиновая модуляция активности ГГНС

повышалась (АКТГ- IL-1 β $r=0,311$, АКТГ-TNF- β $r=-0,553$, АКТГ-IFN- γ $r=-0,520$), отсутствовало стимулирующее влияние PGE₂ на продукцию АКТГ (АТКГ и PGE₂ $r=-0,560$).

На 5-е сутки у пациентов с эффективным исходом раневого процесса основным регулятором пролиферативных процессов в тканях раны выступал TNF- α , что предполагает увеличение стимулирующего влияния цитокина на макрофаги фенотипа M1. Снижалась сила прямой связи в парах TNF- α -IL-4 ($r=0,358$), IL-1 β -PGE₂ ($r=-0,179$), но усиливалась корреляционная связь между IFN- γ и PGE₂, что стало отражением усиления влияний IFN- γ на продукцию провоспалительного эйказаноида. Выявленное доминирование гиперпродукции TNF- α и PGE₂ над таковой IL-4, способное вызвать усиление миграции лейкоцитов в зону раневого дефекта, компенсировалось значимым приростом LTB₄. Однако, параллельное приросту содержания TNF- α увеличение уровня IFN- γ могло играть конкурентную роль, снижая пролиферативную способность фибробластов и биосинтез коллагена в тканях раны. Суммарная активация цитокинов, стимулирующих дифференцировку макрофагов фенотипа M2 и фибриллогенез у пациентов данной подгруппы, была выше прироста концентрации цитокинов, обеспечивающих коллагенолиз. Корреляционная связь между К и ФН ослаблялась ($r=-0,465$). Прирост концентрации LTB₄ превышал таковой для PGE₂, а корреляционная связь в паре IFN- γ -LTB₄ стала сильнее ($r=0,804$). Отмечали снижение силы связи между К и СОП ($r=0,242$), при этом происходила инверсия и увеличение силы связи между К и ПСОП ($r=0,603$), прямой, хотя и слабой, стала связь в паре К-БСОП ($r=0,271$), а в совокупности с увеличением концентрации ПСОП, БСОП и ГК свидетельствует об ослаблении катаболических эффектов гормона и смещении баланса регуляции морфогенетических процессов в ране на фоне усиления цитокинового звена регуляции.

При неэффективном исходе раневого процесса у пациентов подгруппы IIВ к 5-м суткам после операции сохранялась обратная связь в паре К-АКТГ ($r=-0,388$). При этом сохранялся высоким вклад КТРГ-вазопрессинового звена регуляции (АКТГ- β АРЭ $r=0,461$). Цитокиновое звено регуляции усиливалось за счет сходного повышения уровней IL-1 β и TNF- α . Прямая связь между IL-1 β и PGE₂ имела среднюю силу ($r=0,328$). Однако уменьшалась сила корреляционной связи между TGF- β и PGE₂ ($r=0,116$) при недостоверных изменениях уровня цитокина, что может быть отражением нарушением механизмов дифференцировки макрофагов с M1 типа на M2 для усиления фибриллогенеза на фоне низкой продукции ФН. Возрастали катаболические эффекты К (К-СОП $r=0,471$, К-ПСОП $r=0,444$) при слабой активации биосинтеза коллагена.

У пациентов подгруппы IIВ с эффективным исходом раневого процесса к 10-м суткам после АГП сохранялась сила прямой корреляционной связи между К и АКТГ ($r=0,336$), продолжала снижаться эффективность симпатоадреналового звена регуляции (К- α АРЭ $r=0,277$ и АКТГ- α АРЭ $r=0,314$) и КТРГ-вазопрессинового (К- β АРЭ $r=-0,547$, АКТГ- β АРЭ $r=-0,636$), что отражает ингибирование влияния КТРГ-вазопрессинового звена регуляции ГГНС,

модулирующие эффекты цитокинов сохранялись низкими (АКТГ-IL-1 β $r=0,345$, АКТГ- IFN- γ $r=-0,105$) за исключением TNF- α (АКТГ- TNF- α $r=-0,870$), снижалось стимулирующее влияние PGE₂ на продукцию АКТГ (АКТГ-PGE₂ $r=-0,386$) и TGF- β (АКТГ-TGF- β $r=-0,301$). На 10-е сутки в плане регуляции тканевых реакций на первое место выходил IFN- γ , что предполагает увеличение стимулирующего влияния цитокина на макрофаги фенотипа M1. Учитывая возможную гиперпродукцию КТРГ и повышенное содержание TNF- α , вероятным дополнительным механизмом поддержания воспаления может быть активация CRHR1 макрофагов, реализующих экссудативные реакции в ране. Данные факты демонстрируют пролонгирование фазы воспаления у пациентов подгруппы IIВ до 10-х суток исследования. Снижалась сила прямой связи в паре TNF- α -PGE₂ ($r=0,530$), а также обратная корреляционная связь в паре IL-1 β -PGE₂ ($r=-0,105$). Уменьшение силы связи между IFN- γ и PGE₂ ($r=0,379$) отражало усиление влияний гиперпродукции IFN- γ на секрецию провоспалительного эйкозаноида. В таких условиях, выявленный прирост концентрации TGF- β и LTB₄ и повышенные уровни IL-1 β и ФН, могли служить компенсаторным механизмом, направленным на нивелирование ингибирующего эффекта гиперпродукции IFN- γ для усиления миграции и адгезии фибробластов в зону раневого дефекта. Повышенный уровень ФН обратно коррелировал с продукцией К ($r=-0,672$), причем сила связи возросла, что наряду с повышенным содержанием TGF- β может быть отражением увеличения содержания хемоаттрактантов для миграции фибробластов и дальнейшего заживления.

В ходе оценки динамики показателей метаболизма соединительных тканей раны и К выявили увеличение коэффициента корреляции между К и СОП ($r=0,647$), ослабление прямой связи К-ПСОП ($r=0,570$), что свидетельствует о катаболическом эффекте К на ранее образованные коллагеновые волокна в тканях. Усиление прямой связи в паре IFN- γ - β АРЭ ($r=0,415$) подтверждает преобладание процесса деградации компонентов межклеточного матрикса над биосинтезом. Сниженные возможности IL-4 в контроле биосинтеза отражает прямая корреляционная связь слабой силы в паре IL-4-БСОП ($r=0,256$). При этом компенсаторную роль в контроле биосинтетических процессов берут на себя ФН и эйкозаноиды, о чем свидетельствуют значения коэффициентов корреляции между ФН-БСОП ($r=0,730$), PGE₂-ПСОП ($r=0,502$) и LTB₄-БСОП ($r=0,615$) и IL-1 β -БСОП ($r=-0,391$). Влияния провоспалительных цитокинов на фибрillогенез снижались - IFN- γ -ПСОП ($r=0,266$), TNF- α -ПСОП ($r=0,382$). Возрастала сила корреляционной связи между TGF- β и PGE₂ ($r=0,326$), что может быть отражением включения механизмов дифференцировки макрофагов с M1 типа на M2 для усиления фибрillогенеза и формирования соединительнотканной капсулы вокруг сетчатого импланта.

Пациенты подгруппы IIВ характеризовались резким снижением исходно повышенного уровня ФН в 1-е сутки после операции (на $44,40\pm1,87\%$, $p<0,001$), повышением его концентрации к 5-м и 10-м суткам исследования, хотя она на $18,34\pm0,84\%$ ($p<0,01$) и $13,45\pm0,70\%$ ($p<0,01$) не достигла исходной.

Содержание ГК в плазме крови стало к 1-м суткам меньше исходного на $17,32 \pm 0,66\%$ ($p < 0,01$), к 5-м суткам прирост уровня ГК составил $106,29 \pm 4,83\%$ ($p < 0,001$), а к 10-м суткам он был максимальным в группе – на $148,42 \pm 6,04\%$ ($p < 0,001$) превышал таковой до лечения.

При неэффективном исходе раневого процесса у пациентов подгруппы ПВ установили инверсию и ослабление связи в паре К-АКТГ ($r=0,303$), сохранение доминирующего влияния КТРГ-вазопрессинового звена регуляции секреции АКТГ (АКТГ-βАРЭ $r=0,409$), ингибирование кортизолом цитокиновой регуляции (К- IL-1 β $r=-0,325$, К- TNF- α $r=-0,403$). Несмотря на ослабление связи в паре К-СОП ($r=0,281$), сохранение высокой прямой связи между К и ПСОП ($r=0,633$) свидетельствовало о катаболическом эффекте гормона на новообразованные коллагеновые волокна, что нивелировало незначительное повышение биосинтетической функции фибробластов. Баланс про- и антифиброзных эйкозаноидов смешался в сторону последних.

При анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы ПВ с эффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП значения Emean (LQ-UQ) в проекции сетчатого импланта составили – 16,16 (10,40–20,33) кПа, что было на $38,11 \pm 2,07\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции показатель увеличился на $12,44 \pm 1,69\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 18,17 (15,25–22,09) кПа. В случаях с неэффективным раневым процессом значения Emean были 11,85 (10,03–13,10) кПа, что оказалось на $26,67 \pm 1,34\%$ ($p < 0,01$) меньше такового в зоне сравнения.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе приведено теоретическое обобщение и достигнуто новое решение актуальной научной проблемы – установлены закономерности и особенности патогенетических механизмов раневого процесса у пациентов после АГП первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки с эффективным и неэффективным исходом раневого процесса.

1. Пациенты с первичными грыжами ПБС характеризовались гипер- и нормореактивным типом ответа ГГНС на АГП. Гиперреактивный тип (подгруппа IA) формировался на фоне сильной обратной ($r=-0,773$), а нормореактивный (подгруппа IB) – прямой функциональной связи ($r=0,461$) между АКТГ и К, имела место различная мощность симпато-адреналового (АКТГ-αАРЭ в IA $r=0,313$; в IB $r=-0,439$), и КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ-βАРЭ в IA $r=-0,128$; в IB $r=0,707$). В динамике после АГП при эффективном исходе раневого процесса в подгруппе IA отмечалось ослабление ($r=-0,384$), а в подгруппе IB – TGF- β - и TNF- α -зависимое усиление в 1-е сутки ($r=-0,826$) и дальнейшее PGE₂- и IFN- γ - зависимое ослабление функциональной связи АКТГ-К ($r=-0,329$ и $r=-0,293$), в обеих подгруппах имело место ослабление симпато-адреналового и КТРГ-вазопрессинового звеньев регуляции.
2. Пациенты с послеоперационными грыжами ПБС характеризовались нормо- и гипореактивным типом ответа ГГНС на АГП. Нормореактивный тип

(подгруппа IA) формировался на фоне обратной ($r=-0,511$), а гипореактивный (подгруппа IB) – прямой функциональной связи между К и АКТГ ($r=0,736$), у всех пациентов имело место ослабление симпатао-адреналового звена (АКТГ-αАРЭ в IA $r=0,313$; в IB $r=-0,218$), но различная мощность КТРГ-вазопрессинового звена (IA<IB). В динамике после АГП при эффективном исходе раневого процесса имели место в подгруппе IA на 1-е сутки усиление ($r=-0,826$), а затем ослабление ($r=-0,329$ и $r=-0,293$) в подгруппе IB - инверсия на 1-е сутки ($r=-0,335$) и восстановление в последующие сроки функциональной обратной связи между К и АКТГ ($r=0,325$ и $r=0,336$), сходное в обеих подгруппах снижение мощности КТРГ-вазопрессинового звена и симпатао-адреналового звена, но при участии различных цитокинов и PGE₂).

3. При эффективном заживлении в fazу воспаления (1-е сутки после АГП) у пациентов обеих подгрупп выявили включение механизмов компенсации катаболического эффекта гиперкортизолемии, в подгруппе IA дисбаланс между низкой продукцией IL-1β и PGE₂ и повышенными уровнями IL-4 и IFN-γ (IL-1β-IL-4 $r=-0,912$; IL-1β- IFN-γ $r=-0,613$; IL-4-PGE₂ $r=-0,624$; IFN-γ-PGE₂ $r=-0,744$) отражал изменение реактивности макрофагов фенотипа M1, а в подгруппе IB гиперпродукция IL-4 была индуктором дифференцировки макрофагов фенотипа M2 (IFN-γ-IL-4 $r=-0,908$; IL-4 - PGE₂ $r=-0,861$), ингибирующий эффект IFN-γ на миграцию и адгезию фибробластов компенсировался в подгруппе IA приростом TGF-β, LTB₄, IL-4, ФН и снижением содержания ГК, а в подгруппе IB достигался уменьшением содержания IL-1β, LTB₄, TGF-β и ФН.
4. В fazу пролиферации (5-е сутки после АГП) при эффективном заживлении в обеих подгруппах создавались условия для перехода к фибробластической реакции в подгруппе IA в виде прироста уровня LTB₄ (на $51,08\pm2,24\%$, $p<0,001$) и TGF-β (на $25,70\pm1,06\%$, $p<0,05$), в подгруппе IB - повышения уровней БСОП и ГК, снижения концентрации PGE₂ и восстановления до исходного уровня LTB₄. В подгруппе IA имело место угнетение кортизол- и TNF-α-зависимого (К-СОП $r=-0,280$ и К-ПСОП $r=-0,214$, TNF-α-СОП $r=0,449$), а в подгруппе IB – PGE₂- и IFN-γ- зависимого коллагенолиза (PGE₂-СОП $r=0,683$, PGE₂-ПСОП $r=0,705$) и IFN-γ (IFN-γ-СОП $r=0,512$, IFN-γ-ПСОП $r=0,663$). В подгруппе IB также появлялись механизмы активации миграции и адгезии фибробластов – повышение содержания TGF-β, ФН и LTB₄ на фоне ингибирования продукции IFN-γ избытком IL-4 (IFN-γ-IL-4 $r=-0,813$), а также пролиферации фибробластов - максимальный прирост уровня TGF-β (на $80,00\pm3,27\%$, $p<0,001$) при низком уровне IFN-γ.
5. В fazу reparации (10-е сутки после АГП), в случае эффективного заживления регистрировали в обеих подгруппах изменение баланса про- и антифиброгенных факторов: в IA - прирост плазменных уровней TGF-β, IL-1β и PGE₂ был в 1,46 раза выше, чем TNF-α, IFN-γ и LTB₄, в IB – их количественное равновесие, сходный баланс процессов деструкции и биосинтеза коллагена с преобладанием последнего; в подгруппе IA – механизмы компенсации ограничения дифференцировки миофибробластов,

вызванного гиперсекрецией IL-1 β и PGE₂ при сниженной продукции ФН, в виде гиперпродукции LTB₄ (на 77,69±3,13%, p<0,001) и TGF- β (на 57,89±2,33%, p<0,05).

6. В фазу воспаления (1-е сутки после АГП) при эффективном заживлении у пациентов с послеоперационными грыжами выявили развитие сходных патогенетических механизмов: прирост уровня TNF- α в подгруппе IIА на 22,34±1,06% (p<0,01), в подгруппе IIВ – на 72,28±3,16% (p<0,001) по сравнению с исходным на фоне низкой реактивности других цитокинов и эйкозаноидов; снижение коллагенолиза – кортизол-зависимого в подгруппе IIА (К-СОП r =-0,637, К-ПСОП r =-0,492) и TNF- α - зависимого в подгруппе IIВ ((TNF- α -СОП r =-0,115, TNF- α -ПСОП r =0,107). Однако, процессы миграции и адгезии лейкоцитов, индуцированные гиперсекрецией TNF- α , в подгруппе IA усиливались ареактивностью IFN- γ (TNF- α -IFN- γ (r = -0,401) при сохранении силы связи TNF- α -PGE₂ (r =-0,866), а в подгруппе IIВ – блокировались в результате снижения содержания ФН ((TNF- α -ФН r =0,803).
7. В фазу пролиферации (5-е сутки после АГП) при эффективном заживлении в подгруппах IIА и IIВ выявили ослабление кортизол- зависимого коллагенолиза, при повышении роли β -адренорецепции в деструкции коллагена (β АРЭ-СОП r =-0,648 и β АРЭ-ПСОП r =-0,519) у пациентов подгруппы IIА, ослабление цитокинового контроля пролиферации фибробластов в подгруппе IIА за счет снижения продукции IL-1 β (на 24,92±1,16%, p<0,01) и PGE₂- зависимого ослабления взаимодействия между IL-1 β и IFN- γ (r =0,202), TNF- α и IFN- γ (r =0,270), а в подгруппе IIВ – в результате усиления IFN- γ - зависимой стимуляции продукции PGE₂ (на 37,99±1,40% p<0,05); в подгруппе IIА создавались условия для развития лимфоцитарной реакции в виде прироста плазменной концентрации PGE₂ и IFN- γ (соответственно на 41,92±% и 21,85±%, p<0,05) на фоне возросшего содержания IL-4 и TGF- β ; в подгруппе IIВ смешался баланс цитокинов в направлении стимуляторов дифференцировки провоспалительных макрофагов фенотипа M2.
8. В фазу репарации (10-е сутки после АГП) в случае эффективного заживления у пациентов с послеоперационными грыжами имели место снижение кортизол- зависимого коллагенолиза; гиперпродукция IFN- γ в подгруппе IIА - на 67,76±3,30%, p<0,001 на фоне повышенного уровня IL-1 β (на 10,88±0,41%, p<0,01); в подгруппе IIВ - на 120,38±5,43% (p<0,001) в комбинации с приростом TNF- α (на 38,57±1,51%, p<0,05) и IFN- γ зависимой стимуляцией синтеза PGE₂ (IFN- γ -PGE₂ r =0,379). При этом в подгруппе IIА отсутствовали условия для дифференцировки миофибробластов вследствие превышения прироста содержания PGE₂ (на 72,14±3,18%, p<0,001) над таковым TGF- β (на 16,04±0,52%, p<0,01), доминировали антифиброзные PGE₂, IFN- γ и TNF- α , в подгруппе IIВ компенсаторно увеличивались уровни TGF- β , LTB₄ и ФН, что нивелировало IFN- γ зависимую блокаду миграции и адгезии фибробластов, создавались условия для переключения

дифференцировки макрофагов с M1 фенотипа на M2 в виде прироста PGE₂ и TGF-β на фоне сохраняющейся гиперкортизолемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение плазменного уровня кортизола до АГП и на 1-5-е сутки после операции у пациентов с грыжами живота целесообразно для прогнозирования эффективности исхода раневого процесса.
2. Исследование баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с грыжами ПБС в 1-е сутки после АГП позволит оценить характер и выраженность фазы воспаления в раннем послеоперационном периоде, что может быть использовано для коррекции медикаментозного сопровождения послеоперационного периода.
3. Изменения цитокинового профиля на 5-е сутки после АГП у пациентов с грыжами ПБС могут быть рекомендованы в качестве информативных показателей эффективности фазы пролиферации и критериев выбора антицитокиновой терапии в послеоперационном периоде для повышения эффективности лечения данной категории пациентов.
4. Сравнительный анализ показателей метаболизма соединительных тканей ПБС у пациентов с грыжами ПБС, выявленных до АГП и на 10-е сутки после операции, позволит разработать медикаментозные схемы его коррекции для повышения эффективности заживления.
5. Различия значений показателя жесткости тканей ПБС, выявленные при эластографии сдвиговой волны в проекции сетчатого импланта и интактной зоны брюшной стенки на 10-е сутки после АГП, могут быть использованы как объективные прогностические показатели эффективности раневого процесса у данной категории пациентов.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых изданиях:

1. Плахотников И.А. Безнатяжные методы в лечении паховых грыж / И.А. Плахотников, П.Ф. Гюльмамедов, Н.М. Енгенов, Г.Е. Полунин, Н.В. Косарь // Вестник неотложной и восстановительной медицины.– 2004.– Т. 5, № 3.– С. 501-502.
2. Енгенов Н.М. Метаболизм коллагена у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки в динамике после АГП / Н.М. Енгенов, Н.Н.Бондаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.– 2018.– № 4 (148).– С. 58-67.
3. Игнатенко Г.А. Особенности метаболизма соединительных тканей передней брюшной стенки у пациентов с первичными грыжами / Г.А. Игнатенко, Н.М. Енгенов, Н.Н. Бондаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.– 2019.– № 3(153).– С.137-144.
4. Игнатенко Г.А. Взаимоотношения провоспалительных цитокинов и простагландина E₂ при различной реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с первичными грыжами передней

- брюшной стенки / Г. А. Игнатенко, Н.М. Енгенов // Университетская клиника. – 2019. – № 3 (32). – С. 43-48.
5. Игнатенко Г.А. Центральные механизмы патогенеза раневого процесса у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки / Г. А. Игнатенко, Н.М. Енгенов // Университетская клиника. – 2019. – № 3 (32). – С. 5-12.
 6. Игнатенко Г.А. Центральные механизмы патогенеза раневого процесса у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки / Г.А.Игнатенко, Н.М.Енгенов // Архив клинической и экспериментальной медицины.– 2019.– Т. 28, № 3.– С. 219-226.
 7. Игнатенко Г.А. Динамика уровня кортизола и патогенетических маркеров раневого процесса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки / Г.А.Игнатенко, Н.М.Енгенов // Университетская клиника.– 2019.– Т.28. № 3.– С. 52-58.
 8. Енгенов Н. М. Патогенетические механизмы благоприятного исхода раневого процесса у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки после АГП / Н.М.Енгенов, Н.Н.Бондаренко // Архив клинической и экспериментальной медицины.– 2019.– Т. 28, № 4.– С.334-344.
 9. Игнатенко Г.А. Взаимоотношения провоспалительных цитокинов и простагландина E₂ при различной реактивности ГГНС у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки / Г. А. Игнатенко, Н. М. Енгенов, Н. Н. Бондаренко // Университетская клиника.– 2019.– № 4.– С. 5-9.
 10. Игнатенко Г.А. Динамика про- и антифиброгенных факторов у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки после АГП / Г. А. Игнатенко, Н. М. Енгенов, Н. Н. Бондаренко // Университетская клиника.– 2019.– № 4.– С. 33-40.
 11. Игнатенко Г.А. Патогенетическая роль про- и антифиброгенных факторов у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки / Г.А. Игнатенко, Н.М. Енгенов, Н.Н.Бондаренко // Архив клинической и экспериментальной медицины.– 2019.– Т.28, № 4.– С. 348-352.
- Публикации в других изданиях**
12. Гюльмамедов Ф.І. Порівняльна оцінка хірургічного лікування пахових гриж з використанням методик алопротезування і традиційних способів / Ф.І. Гюльмамедов, П.Ф. Гюльмамедов, А.В. Бондаренко, А.П. Кухто, Н.М. Єнгенов, І.А. Плахотников // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 2 (додаток). - С. 82-84.
 13. Гюльмамедов Ф.И. Ожирение как фактор развития рецидивов после герниоаллопластики больших вентральных грыж/ Ф.И. Гюльмамедов, П.Ф. Гюльмамедов, А.В. Бондаренко, А.П. Кухто, Н.М. Енгенов // Вісник Української медичної стоматологічної академії.– 2008.– Т. 7, № 1-2.– С. 57-5.
 14. Борота А.В. Лапароскопическая герниопластика рецидивных паховых грыж у больных, ранее оперированных безнатяжными технологиями // Вісник

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія.– 2013.– Т. 13, № 1.– С. 50-52.

Работы аprobационного характера

15. Гюльмамедов Ф.И. Лапароскопическая герниопластика как метод выбора в лечении рецидивных паховых грыж / Ф.И. Гюльмамедов, И.А. Плахотников, П.Ф. Гюльмамедов, Н.М. Енгенов, Н.И. Томашевский, А.П. Кухто, Г.Е. Полунин // Мат. II Всеукраїнської науково-практичної конференції «Хірургічне лікування гриж живота з використанням сучасних пластичних матеріалів.– Алушта.– 2004.– С. 111-112.
16. Борота А. В. Особенности лапароскопическая герниопластика при технически сложных в лечении паховошоночных грыжах / А. В. Борота, Н.М. Енгенов, М.В. Диденко // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского.– 2017.– № 1.– С. 569-570.
17. Борота А. В. Лапароскопическая герниопластика рецидивных паховых грыж у больных, ранее оперированных безнатяжными технологиями / А. В. Борота, Н.М. Енгенов, М.В. Диденко, Д.П. Темниченко, А.В. Косарев // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017.– № 1.– С. 571-572.
18. Игнатенко Г.А. Состояние метаболизма коллагена у пациентов с грыжами передней брюшной стенки после АГП / Г.А. Игнатенко, Н.М. Енгенов, Н.Н. Бондаренко // Мат. Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...Болезнь». – 2019, Донецк. - С.190.

АННОТАЦИЯ

Енгенов Н. М. Патогенетические механизмы раневого процесса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2019.

В диссертационной работе раскрыты основные закономерности и особенности патогенеза раневого процесса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. Изучены закономерности и особенности реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки, что позволило выявить нормо- и гиперреактивный типы нейроэндокринного ответа у пациентов с первичными грыжами, а также нормо- и гипореактивный типы - у пациентов с послеоперационными грыжами живота. Научно обоснованы и установлены взаимоотношения центральных (симпато-адреналовой, КТРГ-вазопрессиновой) и периферических звеньев регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (функциональной обратной связи, цитокиновой и эйказаноидной сети) при формировании и заживлении грыж живота после аллогерниопластики. У пациентов с различными видами грыж живота изучена динамика цитокинов и эйказаноидов в различные фазы

раневого процесса после АГП, установлены их функциональные параллели с позиций контроля тканевых морфогенетических процессов в зоне имплантации сетчатого протеза. Выявлены индивидуальные различия нейроэндокринных и паракринных патогенетических механизмов контроля метаболизма соединительных тканей передней брюшной стенки у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами после аллогерниопластики, которые проявляются. На основе корреляционного анализа систематизированы и обобщены особенности механизмов патогенеза раневого процесса при эффективном и неэффективном заживлении у пациентов с грыжами живота.

Ключевые слова: раневой процесс, нейроэндокринная регуляция, цитокины, эйкозаноиды, метаболизм соединительных тканей, первичные и послеоперационные грыжи передней брюшной стенки, аллогерниопластика, эффективное и неэффективное заживление.

SUMMARY

Engenov N. M. Pathogenetic mechanisms of the wound process in patients with the anterior abdominal wall hernias. – The manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.03 – pathological physiology. – M. Gorky Donetsk national medical university of Ministry of Health of Donetsk People's Republic, Donetsk, 2019.

In the dissertation, the main patterns and features of the pathogenesis of the wound process in patients with the anterior abdominal wall hernias are disclosed. The patterns and reactivity features of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in patients with primary and incisional anterior abdominal wall hernias were studied, which made it possible to identify normo- and hyperreactive types of neuroendocrine response in patients with primary hernias, as well as normo- and hyporeactive types in patients with incisional abdomen hernias. The relationships between the central (sympatho-adrenal, CTRH-vasopressin) and peripheral units of regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system (functional feedback, cytokine and eicosanoid network) during the formation and healing of abdominal hernias after alloernoplasty have been scientifically substantiated and established. In patients with different types of abdominal hernias, the dynamics of cytokines and eicosanoids in different phases of the wound process after AHP has been studied, their functional parallels have been established from the standpoint of controlling tissue morphogenetic processes in the area of mesh prosthesis implantation. The individual differences of the neuroendocrine and paracrine pathogenetic mechanisms of controlling the metabolism of the connective tissues of the anterior abdominal wall in patients with primary and incisional hernias after allogeneioplasty, which are manifested, were revealed. Based on the correlation analysis, the features of the mechanisms of the pathogenesis of the wound process are systematized and generalized with effective and ineffective healing in patients with abdominal hernias.

Keywords: wounds, neuroendocrine regulation, cytokines, eicosanoids, connective tissue metabolism, primary and incisional anterior abdominal wall hernias, allogenioplasty, effective and ineffective healing.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

A	- адреналин
АГП	- аллогерниопластика
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АРЭ	- адренореактивность эритроцитов
БСОП	- белковосвязанный оксипролин
ГГНС	- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГК	- гиалуроновая кислота
К	- кортизол
КТРГ	- кортикотропин-рилизинг-гормон
ОРЭ	- осмотическая резистентность эритроцитов
ПБС	- передняя брюшная стенка
ПСОП	- пептидносвязанный оксипролин
СОП	- свободный оксипролин
ФН	- фибронектин
IFN- γ	- интерферон гамма
IL-1 β	- интерлейкин 1бета
IL-4	- интерлейкин 4
LTB ₄	- лейкотриен B ₄
PGE ₂	- простагландин E ₂
TGF- β	- трансформирующий фактор бета
TNF- α	- фактор некроза опухоли альфа