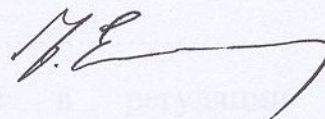


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант -
доктор медицинских наук,
профессор Н.Н. Бондаренко

*Экземпляр диссертации идентичен всем,
находящимся у ученого секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.*



Донецк – 2020

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант -
доктор медицинских наук,
профессор Н.Н. Бондаренко

*Экземпляр диссертации идентичен всем,
находящимся у ученого секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.*

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Современные представления о патогенетических механизмах формирования грыж передней брюшной стенки	16
1.2. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в реализации стрессовых реакций	23
1.3. Значение цитокинов и эйкозаноидов в регуляции воспалительно-репаративного процесса	29
1.4. Закономерности течения и регуляции раневого процесса	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Материалы и дизайн исследования	41
2.2. Методы исследования	44
2.2.1. Методы исследования гормонов	45
2.2.2. Методы исследования адренореактивности эритроцитов	45
2.2.3. Методы исследования содержания цитокинов и эйкозаноидов	46
2.2.4. Методы исследования компонентов межклеточного матрикса соединительных тканей	47
2.2.5. Ультразвуковое исследование тканей передней брюшной стенки	48
2.2.6. Статистические методы обработки полученных результатов	49
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ КОРТИЗОЛЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ	50

3.1. Динамика кортизолемии у пациентов с грыжами передней брюшной стенки после герниопластики	50
3.2. Адренореактивность эритроцитов у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки ..	64
3.3. Динамика изменений уровня АКТГ и натрия в крови у пациентов с грыжами живота после герниопластики	80
ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ	
4.1. Изменения плазменного уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови пациентов с грыжами передней брюшной стенки до и после герниопластики.....	102
4.2. Изменения плазменного уровня противовоспалительных цитокинов в периферической крови пациентов с грыжами передней брюшной стенки до и после герниопластики.....	136
4.3. Изменения содержания эйкозаноидов в периферической крови пациентов с грыжами передней брюшной стенки в динамике после герниопластики	171
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КОМПОНЕНТОВ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ	
5.1. Динамика изменений показателей коллагенолиза у пациентов с грыжами живота после герниопластики	197
5.2. Динамика изменений компонентов межклеточного матрикса, участвующих в репарации раны после герниопластики	222
5.3. Особенности метаболизма межклеточного матрикса соединительных тканей после герниопластики у пациентов с	

различным уровнем кортизолемии	257
ГЛАВА 6. ПАТОГЕНЕЗ НЕОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ	267
6.1. Патогенетические механизмы эффективного раневого процесса, реализующие фазу воспаления	267
6.2. Патогенетические механизмы эффективного раневого процесса, реализующие фазу пролиферации	288
6.3. Патогенетические механизмы эффективного раневого процесса, реализующие фазу репарации	305
ГЛАВА 7. ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ	326
7.1. Патогенетические механизмы неэффективного раневого процесса в 1-е сутки после герниопластики	326
7.2. Патогенетические механизмы неэффективного раневого процесса на 5-е сутки после операции	347
7.3. Патогенетические механизмы неэффективного раневого процесса на 10-е сутки после операции	366
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	389
ВЫВОДЫ	419
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	423
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	424

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

А	- адреналин
АГП	- аллогерниопластика
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АР	- адренорецептор
АРЭ	- адренореактивность эритроцитов
БСОП	- белковосвязанный оксипролин
ГГНС	- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГК	- гиалуроновая кислота
К	- кортизол
ИЦК	- интерцитокиновый коэффициент
КМК	- коэффициент метаболизма коллагена
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-1β	- интерлейкин 1 бета
IL-4	- интерлейкин 4
LTB₄	- лейкотриен В ₄
PGE₂	- простагландин Е ₂
TGF-β	- трансформирующий фактор бета
TNF-α	- фактор некроза опухоли альфа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

До настоящего времени много нерешенных вопросов остается в расшифровке патогенетических механизмов раневого процесса при пластике грыж живота. Клиническая значимость данной проблемы патофизиологии определяется высокой распространенностью грыж передней брюшной стенки - от 3,9 до 18,3% [13, 25, 121, 174, 242]. 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 [59, 137, 189, 230]. Кроме того, любое хирургическое вмешательство проявляется стресс-реакцией организма в виде активации нейроэндокринной системы, реагирующей на травму увеличением секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, причем концентрация последнего в плазме крови считается адекватным отражением реакции организма на хирургический стресс [43, 53, 86]. В литературе имеются отдельные подтверждения о существовании генетически различной активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси в виде высоких и низких ответов на АКТГ как кортизола, так и иммунных параметров (удельный вес CD4 + CD8 α - Т-лимфоцитов, продукция LPS-индуцированного TNF- α и PИL-индуцированного IL-8) [59, 102, 157]. 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 [105, 112, 143, 160]. Показан стимулирующий

эффект IL-1 β на экспрессию генов контриктотропин-рилизинг-гормона и вазопрессина [95, 107, 141, 156]. В экспериментальных исследованиях показано, что иммунная система и ее медиаторы реализует обратную связь с ГГНС посредством генерации биологически активных молекул - IL-1 β , IL-6 и TNF- α [104, 156]. 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 [43, 154]. Продемонстрировано участие кортизола и провоспалительных цитокинов IL-1 β , 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 [29, 37, 65, 109]. Проявлением нарушения тканевого гомеостаза у пациентов после абдоминальной лапаротомии является развитие послеоперационных осложнений, основным из которых являются послеоперационные грыжи живота [9, 25, 30, 49, 57, 77, 110, 127]. Недавние молекулярные 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 [62, 77, 101, 118, 153, 174, 181, 209].

Подтверждением нарушений тканевого гомеостаза в динамике раневого процесса у пациентов после безнатяжной абдоминальной герниопластики (АГП) является развитие осложнений, связанных с инвазией синтетических имплантов [25, 30, 38, 127, 190, 220] - 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. [87, 153, 192, 218]. 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 [1, 23, 36, 137, 158]. Любой синтетический имплант, хотя и обладает высокой биосовместимостью, является чужеродным для организма и инициирует в окружающих протез тканей асептическую воспалительную реакцию [2, 55, 63, 69, 87, 130, 219]. Ограниченность 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 [18, 24, 35, 204], 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.

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 герниопластикой грыж передней брюшной стенки.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки.
2. Изучить особенности регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов в динамике раневого процесса после герниопластики 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 герниопластики.
4. Проанализировать роль цитокинов и эйкозаноидов в регуляции состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов в динамике раневого процесса после герниопластики грыж передней брюшной стенки.
5. Установить особенности метаболизма компонентов межклеточного матрикса соединительных тканей в различные фазы раневого процесса после герниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.
6. Оценить роль кортизола, цитокинов и эйкозаноидов в регуляции тканевых реакций раны после герниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.
7. Проанализировать патогенетические механизмы, реализующие различные фазы эффективного раневого процесса, у пациентов после герниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.

8. Установить особенности патогенетических механизмов неэффективного раневого процесса у пациентов после герниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки.
9. Сформулировать закономерности и особенности патогенеза эффективного и неэффективного раневого процесса у пациентов после герниопластики грыж передней брюшной стенки.

Научная новизна. 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 позволят 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 позволят 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.

Объект исследования: патогенетические механизмы эффективного и неэффективного раневого процесса после герниопластики 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.

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 эритроцитов (β АРЭ); радиоиммунологические - 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); простагландина E₂ (PGE₂) и лейкотриена B₄ (LTB₄), биохимические (определение свободного, пептидосвязанного и белковосвязанного оксипролина, гиалуроновой кислоты, фибронектина); инструментальные (эластография сдвиговой волны); статистические (параметрические и непараметрические).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Динамика кортизолемии после герниопластики у пациентов с грыжами живота является отражением реактивности гипоталамо-гипофизарной системы, которая определяется взаимодействием центральных нейроэндокринных звеньев (симпато-адреналового, КТРГ-вазопрессинового, функциональной обратной связи) и системных воспалительных механизмов регуляции (цитокинового, эйкозаноидного).
2. Ответная реакция ГГНС на операционную травму после герниопластики 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 герниопластики.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных 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, 2018, 2019).

Внедрение результатов работы в практику здравоохранения.

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.

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии, патологической анатомии, общей хирургии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького».

Личный вклад соискателя. Автором совместно с научным консультантом разработана концепция работы и дизайн исследования. Соискателем самостоятельно проанализирован клинический материал по теме исследования за 15 лет наблюдения и лечения больных с грыжами передней брюшной стенки базе хирургического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения. Проведен обзор литературы и патентный поиск по данной проблеме, анализ полученных данных, изучены цитологические, биохимические показатели репарации ран у пациентов с первичными и послеоперационными (вентральными) грыжами живота. Соискатель самостоятельно провел исследования, их статистическую обработку, консультировал и курировал больных, выполнял оперативные вмешательства у пациентов. Совместно с научным консультантом провел интерпретацию полученных данных на этапах лечения, установил закономерности и особенности патогенеза раневого процесса у обследованных больных.

Приведенные в работе данные получены в результате самостоятельно выполненных клинических исследований, а также при соучастии в проведении цитологических, биохимических, иммуноферментных и инструментальных исследований. Автором самостоятельно проведен анализ полученного практического материала, сформулированы выводы и выполнено написание работы. В научных трудах, опубликованных в соавторстве, диссертанту принадлежит большая часть выполненной работы при проведении исследования. Участие соавторов публикаций заключалась в консультативной помощи и проведении лечебного процесса.

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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о патогенетических механизмах формирования грыж передней брюшной стенки.

Научные достижения последнего времени позволили обосновать этиопатогенетические механизмы формирования и прогрессирования грыж ПБС в рамках двух основных теорий: биомеханической и биохимической [5, 12, 39, 121, 124].

В патогенезе формирования грыж с позиции биомеханической теории ведущую роль отводят наличию «слабых мест» передней брюшной стенки (анатомический предрасполагающий фактор, формирующийся в зависимости от возраста, пола, телосложения, недостаточности физического развития, смещения внутренних органов) и повышению внутрибрюшного давления (функциональный производящий фактор) [16, 31, 130].

Важная роль в патогенезе грыж живота принадлежит нарушениям биомеханики в системе «брюшной пресс - диафрагма». Учитывая уникальность функции мышц передней брюшной стенки в плане поддержания на постоянном уровне внутрибрюшного давления и обеспечения акта дыхания, изменения их структурно-функционального состояния могут способствовать развитию дисфункции диафрагмы [4, 12].

Среди наиболее вероятных патогенетических факторов ослабления передней брюшной стенки в настоящее время считают врожденные дефекты соединительной ткани, причинами развития которых являются мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов межклеточного матрикса [22, 36, 50]. В первую очередь это касается коллагенов и матриксных металлопротеиназ (ММП) [98, 113, 139, 175], содержание которых изменяется вследствие нарушений структуры хромосом и

микроделеции 22q11.2 [98], что уменьшает механическую прочность соединительных тканей.

В основе биохимической концепции образования и рецидивирования грыжи лежат установленные сложные изменения синтеза коллагена, которые приводят к уменьшению механической прочности соединительной ткани [11, 26, 62, 103].

[234] доказали, что паховая грыжа является локальным проявлением системных аномалий соединительной ткани у пациентов с рецидивной паховой грыжей в виде дисплазии задней стенки пахового канала. Генетические аномалии компонентов межклеточного матрикса соединительных тканей связаны как с нарушениями фибриллогенеза и изменением биодegradации коллагена, что проявляется клинико-лабораторными признаками дисплазии соединительных тканей [8, 22, 42, 70, 135]. Концепция недифференцированной дисплазии соединительной ткани на сегодняшний день является ведущей при изучении механизмов патогенеза грыжевой болезни [36, 74, 75, 80-82].

Формированию грыж брюшной стенки способствуют изменения в составе коллагена [113, 175, 184]. Маркеры дисплазии соединительной ткани и преобладание коллагена III типа по сравнению с I типом в основной группе отмечено у пациентов старше 60 лет с грыжами передней брюшной стенки (ПБС), что явилось показанием к превентивному эндопротезированию. Низкие уровни коллагена типа I и типа III по средней линии брюшной стенки могут играть ключевую роль в развитии прямого диастаза [113].

Исследования показали, что пациенты с грыжами различной этиологии имеют более низкие уровни коллагена I и III типов, чем в контрольной группе без грыжи [175, 179]. В этом контексте интерес представляют результаты изучения уровня фибриллярных коллагенов (I и III типа) у пациентов с наружными грыжами живота [58, 139]. Многочисленными исследованиями установлено значительное уменьшение соотношения коллагенов I/III типа в фасции, грыжевом мешке, коже и крови у пациентов с

первичными, рецидивными паховыми и послеоперационными грыжами, связанное с относительным увеличением содержания коллагена III типа, характеризующегося низкой механической прочностью. Считают, что выявленные нарушения могут выступать в качестве ведущей причины образования грыж [5, 12]. В исследованиях по происхождению грыжи в течение последних десятилетий особое внимание уделялось метаболизму соединительной ткани, особенно синтезу и разрушению внеклеточного матрикса (включая роль ММП). Многие авторы сообщают о генетически обусловленном снижении соотношения коллагена I к III как в грыжевом отверстии, так и в отдаленных тканях [175, 179, 203]. Повышенные уровни про-ММП-9 у пациентов с рецидивирующими послеоперационными грыжами могут свидетельствовать об усилении деградации коллагена в этих случаях, тогда как технические факторы могут играть более важную роль в формировании первичной послеоперационной грыжи [90, 98, 247].

В качестве показателей распада коллагена используют определение содержания оксипролина, гидроксизина, галактозилоксизина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина, гидроксизилпиридинолина, C-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) телопептидов, продуктов распада коллагена типа 1 (β -CrossLaps теста) в сыворотке крови и пирилинкса-D в суточной моче. Увеличение количества свободного и, соответственно, снижение уровня связанного ОП может косвенно свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена [103]. Пептиды в сыворотке крови, являющиеся результатом метаболизма коллагена типа 1 или 3, фрагменты их деградации, а также металлопротеиназы используются в качестве биомаркеров для неинвазивной оценки фиброза [243].

Для характеристики биохимических процессов, происходящих в соединительной ткани, важна оценка процесса распада протеогликанов и фибронектина [45, 159, 185]. Он играет важную роль в процессе клеточной дифференцировки и представляет собой высокомолекулярный гликопротеид,

связывающий между собой коллагеновые волокна, гликозоаминогликаны, фибрин и др.

Многие сообщения показали увеличение концентрации ММР как в крови, так и в соединительной ткани пациентов с паховыми и послеоперационными грыжами, как первичными, так и рецидивирующими [90, 199]. Считается, что ММР-2, ММР-9 и ММР-13 разрушают внеклеточный матрикс соединительной ткани и оказывают влияние на грыжу у пациентов с ожирением [98]. Так, сверхэкспрессия ММП2 выявлена у лиц с прямыми паховыми грыжами, минимальный уровень ММП1 определён у пациентов с прямыми и косыми паховыми грыжами. Единичные исследования, посвященные роли ММП в генезе грыж, имеют недостоверные, а порой и противоречивые характер и выводы [9, 21, 90, 213].

Гипотеза об аномальном метаболизме коллагена как причинного фактора заболевания грыжи, по-видимому, подтверждается современными исследованиями, демонстрирующими связь между экспрессией аномальной матричной металлопротеиназы (ММР) и грыжей брюшной стенки. ММР-1 и ММР-13, по-видимому, вовлечены в патогенез рецидивирующей грыжи, в то время как ограниченные данные связывают ММР-1 с образованием послеоперационной грыжи [98].

Более выраженные изменения коллагена обнаруживаются у пациентов с рецидивами грыжи. Гипотетически, первичные паховые грыжи образуются из-за системной предрасположенности к измененной соединительной ткани, тогда как нарушение заживления влияет на развитие послеоперационных грыж и рецидивов грыжи. Установлено, что сывороточные биомаркеры метаболизма коллагена IV типа изменяются как у пациентов с паховой, так и послеоперационной грыжей. Поиск объективных и достоверных серологических биомаркеров обоснован необходимостью идентификации пациентов с риском развития множественных грыж, с целью улучшения результатов лечения. Так, у пациентов с множественными грыжами наблюдали увеличение метаболизма коллагена типа IV и снижение синтеза

коллагена типа V, что демонстрирует системные изменения обмен коллагена, а предложенные биомаркеры метаболизма коллагена типа V могут быть использованы для выявления пациентов с риском развития грыж или множественных грыж [113, 139].

Вопросы патогенеза послеоперационных грыж, несмотря на свою кажущуюся простоту и однозначность, в настоящее время являются предметом оживлённых дискуссий, побуждающих к направленным научным исследованиям [6, 9, 21, 247]. Дисбаланс, возникающий в уравновешенной в норме системе «уровень внутрибрюшного давления – морфо-функциональное состояние тканей передней брюшной стенки живота» в процессе возникновения и прогрессирования послеоперационных грыж способствует инициации патологических причинно-следственных механизмов развития заболевания, приводящих к формированию серьёзных структурно-функциональных сдвигов в организме пациента [7, 57, 76, 238].

Послеоперационная вентральная грыжа является наиболее частым осложнением у пациентов, перенесших лапаротомию, и составляет по данным различных авторов от 2% до 25% [25, 220, 230]. Использование сетчатого имплантата приводит к развитию послеоперационных осложнений от 9 до 50%, и к частоте рецидивов от 5% до 11%. Во всех работах авторы отмечают и выделяют основной фактор риска рецидива грыжи - инфекцию, риск заражения которой увеличивается у пациентов с сахарным диабетом, ожирением, сердечнососудистыми, онкологическими заболеваниями, а также у пациентов принимающих стероиды [63, 219]. Влияние материала сетчатого имплантата на частоту осложнений варьирует в зависимости от сопутствующей патологии у пациента или рисков самой процедуры. Даже самый лучший материал имплантата может привести к неутешительным результатам в случае плохого заживления [2, 41].

В большинстве работ патологию синтеза соединительной ткани у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ) связывают с генными дефектами. Обсуждается «феномен дремлющей

инфекции» при ПОВГ, в соответствии с которым длительное присутствие в области грыжевого дефекта микроорганизмов, находящихся в латентном состоянии, приводит к пролонгированному течению I фазы раневого процесса – фазы воспаления. Прогрессирующий характер местной воспалительной реакции с признаками незавершённости регенеративного процесса (в виде многочисленных зон интенсивного неофибриллогенеза с молодыми клетками соединительной ткани в течение 5-8 лет после операции) формирует порочный круг: хроническое воспаление → деструкция участка ткани в зоне рубца → регенерация → обострение хронического воспаления → деструкция → регенерация [110, 127, 174].

Согласно [230], ожирение является независимым фактором риска развития грыж. Механизм, лежащий в основе этого явления, включает повышенное внутрибрюшное давление, приводящее к разрыву при механическом напряжении. Кроме того, пациенты с ожирением более склонны к хирургическим инфекциям на месте, что способствует развитию послеоперационной грыжи [247]. В течение жизни риск образования послеоперационной грыжи составляет от 1,7% до 43% [242].

Абсолютное большинство исследователей сегодня сходятся во мнении, что ПОВГ следует рассматривать не только как изолированный патологический процесс (выхождение внутренностей брюшной полости через приобретённые дефекты, возникшие в различных участках брюшной стенки после лапаротомий, произведенных по поводу любых хирургических заболеваний органов живота), а в большей степени как самостоятельное полиэтиологическое и комплексное заболевание с нарушением функций внутренних органов, существенным ухудшением деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем, изменением структуры и функции мышечно-апоневротических образований брюшной стенки, дистопией органов живота, выраженным косметическим дефектом и значимым снижением качества жизни пациента [57, 174].

К неблагоприятным факторам, нарушающим нормальное течение репарации и снижающим регенеративный ресурс тканей, можно отнести хронические локальную и системную эндогенную интоксикации, приводящие к повышению пороговых значений провоспалительных цитокинов, с активацией процессов перекисного окисления липидов и белков, накоплением микробных токсинов [118, 151]. Негативное влияние стероидов на процесс заживления ран хорошо документировано во всех типах разрезов ПБС [78, 170, 137, 138].

Акцентируя внимание на системном характере коллагенопатии у пациентов с ПОВГ, исследователи оставляют не изученной роль и влияние локальных изменений в области грыжевого дефекта в патологии метаболизма соединительной ткани. Оптимальной моделью для этих исследований служат изолированные *in vitro* культуры клеток фибропластического дифферона, полученные от пациентов с ПОВГ. Вместе с тем, во всех работах в качестве изучаемой клеточной линии выбраны фибробласты, которые в отличие от аналогичных клеток здоровых доноров в процессе культивирования характеризовались патологией цитоскелета, индукцией апоптозоподобных изменений, нарушениями в синтезе коллагенов и ММП [68, 142, 223].

В связи с этим актуальным представляется дальнейшее исследование патогенетических механизмов раневого процесса с целью разработки объективных критериев динамики системных и локальных сдвигов в ране на всех сроках послеоперационного периода в протезированной брюшной стенке, что позволит прогнозировать течение и эффективность заживления, риск развития осложнений.

1.2. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в реализации стрессовых реакций

Существование индивидуальных различий, обусловленных генетически детерминированным функциональным состоянием нейроэндокринной системы, определяет изменчивость в степени функциональной активности различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и создает предпосылки для дифференцированной реализации нормальной и патологической стресс-реактивности [27, 43, 94, 171]. Изменчивость в уровне реакции на стресс имеют целый ряд физиологических, биохимических, нейроэндокринных коррелятов [129, 143, 144].

В настоящее время стресс рассматривается как системный ответ целого организма, при котором в первую очередь нарушаются межсистемные связи функциональных систем, обеспечивающие гомеостаз. Неспецифическая активация симпатoadреналовой и гипофизарно-адренокортикального звеньев, являющихся компонентами стресс-системы [27, 94, 136], связана с выделением норадреналина, адреналина и глюкокортикоидных гормонов, обеспечивающих адаптацию и мобилизацию защитных сил организма при действии разноплановых стресс-факторов. Механизм регуляции стресс-системы обеспечивается активирующими и ингибиторными компонентами [53, 140, 164]. Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные (компоненты ГАМК-ергической, опиоидергической, серотонинергической, дофаминергической систем), главная задача которых состоит в ограничении активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические (аденозин, простагландины и антиоксидантная система), действие которых направлено на повышение устойчивости клеточных структур и органов к повреждениям. В качестве стресс-факторов, вызывающих формирование стресс-реакции, могут выступать любые внешние или внутренние раздражители, различные по своей природе, но

реально нарушающие или потенциально угрожающие постоянству внутренней среды организма.

Хирургический стресс после полостных вмешательств обусловлен многочисленными факторами, в том числе диагнозом, осложнением, сопутствующими заболеваниями, кровопотерей, анестезиологическим пособием, а также состоянием симпатического отдела вегетативной нервной системы пациента. Хирургические операции вызывают эндокринный ответ, который характеризуется повышением содержания в крови стресс-индуцирующих гормонов - кортизола и адреналина [152, 171, 172]. Хирургический стресс вызывает возбуждение головного мозга, которое через нервные рецепторы ЦНС по афферентным путям передается в гипоталамус, где происходит освобождение активных форм норадреналина, который активирует α -адренэргические элементы лимбико-ретикулярной системы и через них – усиление деятельности симпато-адреналовой системы. В мозговом веществе надпочечников происходит выброс адреналина, который секретируется в кровь и через гематоэнцефалический барьер попадает в гипоталамус, где активирует β -адренэргические элементы ЦНС и, одновременно, возбуждает серотонинэргические и холинэргические нейроны головного мозга. Стимуляция их активности усиливает секрецию кортиколиберина (рилизинг-фактора), который, действуя на гипофиз, способствует активной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [105, 160]. Под влиянием АКТГ кора надпочечников усиливает выработку глюкокортикоидов (кортизола). Классическим механизмом регуляции в нейроэндокринной системе считается функциональная обратная связь, реализующаяся циркулирующим в крови кортизолом, который проникает в гипоталамус и тормозит выработку рилизинг-фактора и АКТГ.

Эффекторным гормоном эндокринной системы в компенсаторных реакциях при стрессе является кортизол (К), который связывается с белком-переносчиком транскортином, что затрудняет его проникновение через гематоэнцефалический барьер. В гипоталамус перестает поступать

информация о содержании кортизола в крови, что приводит к нарушению закона обратной связи и расстройству регуляции функций

Глюкокортикоиды играют важную роль в регулировании величины и продолжительности активации оси ГГНС [3, 170]. После воздействия стресса кроме инициации функциональной обратной связи с участием повышенных уровней циркулирующих глюкокортикоидов и их геномных эффектов имеет место независимая от глюкокортикоидов регуляция [78]. Появляется все больше доказательств того, что существует дополнительная быстрая система негеномной обратной связи, которая чувствительна к скорости секреции К и АКТГ, однако точный механизм, который обеспечивает быстрые эффекты обратной связи, еще детально не охарактеризован [126, 232].

Система отсроченной обратной связи действует посредством транскрипционных изменений и регулируется глюкокортикоидным рецептором (ГР), локализованным в ряде чувствительных к стрессу областей мозга [170, 172]. После связывания глюкокортикоидов GRs модулируют транскрипцию компонентов НРА путем связывания с GRE или посредством взаимодействий с факторами транскрипции. Глюкокортикоиды имеют низкое наномолярное сродство к ГР и активно их занимают в периоды повышенной секреции, возникающие после стресса [27, 86]. Минералокортикоидные рецепторы обладают субнаномолярным сродством к глюкокортикоидам, ограниченным паттерном экспрессии в мозге и связывают глюкокортикоиды в периоды базальной секреции [94]. Предполагают, что в основе различной фармакологии этих двух рецепторов лежит регуляция посредством рецепторов минералокортикоидов базального тонуса ГГНС, тогда как ГР опосредуют стресс-индуцированную отрицательную обратную связь глюкокортикоидов [102].

ГР широко экспрессируются в головном мозге, и поэтому точный анатомический локус отрицательной обратной связи глюкокортикоидов остается плохо определенным. Однако две области мозга, по-видимому, являются ключевыми сайтами для ингибирования глюкокортикоидной

обратной связи оси ГГНС. Высокие уровни GR экспрессируются в гипофизиотропных нейронах паравентрикулярного ядра (PVN), а местное введение глюкокортикоидов снижает активность нейронов PVN и ослабляет гиперсекрецию АКТГ, вызванную адреналэктомией [111]. Эти данные свидетельствуют о том, что PVN является важным сайтом для ингибирования глюкокортикоидной обратной связи оси ГГНС [141, 166].

Дисфункция ГГНС способствует развитию постоянного системного воспаления из-за длительного дефицита кортикостероидов при хроническом стрессе [164, 205]. На секрецию АКТГ в основном влияет кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ). Но и вазопрессин имеет значение для секреции АКТГ в стрессовой ситуации, поскольку непосредственно воздействует на V1B-рецепторы гипофиза и синергично усиливает эффекты КТРГ [187, 210].

В экспериментах показано, что внутрибрюшинное или пероральное введение антагониста V1B-рецепторов к вазопрессину предотвращает рост уровня АКТГ в ответ на вводимый вазопрессин [111]. Кроме того, у мышей, лишенных V1B-рецепторов к вазопрессину, уровень АКТГ не повышался после введения вазопрессина. Предотвратить рост АКТГ у мышей можно было также введением антагонистов V1B-рецепторов к вазопрессину. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что КТРГ не может компенсировать блокаду V1B-рецепторов к вазопрессину. Имеются предположения, что вазопрессин повышает секрецию АКТГ в ответ на стресс, но не играет важной роли в регуляции уровней АКТГ и кортикостероидов в отсутствие стресса [177, 229]. Это подтверждают эксперименты на крысах линии Brattleboro с врожденным отсутствием вазопрессина, у которых базальный уровень АКТГ и кортикостероидов не отличался от таковых у животных контрольной группы [248]. Однако при остром стрессе индуцированный уровень АКТГ у крыс линии Brattleboro оказался значительно ниже, чем у здоровых особей контрольной группы. В то же время при хроническом (длительном или повторном) стрессовом воздействии уровень АКТГ у крыс контрольной группы повышался в

большей степени за счет вазопрессина, чем за счет КТРГ. Поэтому крысы, лишённые вазопрессина, были менее устойчивы как к острому, так и к хроническому стрессу [250].

Наряду с эффектом синергизма в отношении АКТГ вазопрессин продемонстрировал эффект регуляции секреции гормонов надпочечников за счет воздействия на V1A- и V1B-рецепторы (V1A-рецепторы расположены в коре надпочечников, V1B-рецепторы – в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников). Существует предположение, что вазопрессин продуцируется и секретируется в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников в ответ на воздействие ацетилхолина и острый стресс [136]. Вазопрессин действует на V1B-рецепторы хромаффинных клеток, секретирующих также адреналин и норадреналин в ответ на острый и хронический стресс (ауто- и паракринные механизмы). Значение V1B-рецепторов к вазопрессину в надпочечниках показано в эксперименте на мышях, лишённых V1B-рецепторов, в которых продемонстрировали, что в условиях острого и хронического стресса уровни эпинефрина и норэпинефрина были значительно меньше у нокаутированных по V1B-рецепторам мышей [205].

Кроме того, вазопрессин воздействует на V1A-рецепторы коры надпочечников и стимулирует гипертрофию и гиперплазию клеток преимущественно клубочковой зоны. Как следствие – увеличиваются синтез и секреция альдостерона и кортикостероидов [250].

Установлено, что АКТГ, стимулированный выбросом вазопрессина, не реагирует по механизмам отрицательной обратной связи на уровень плазменного К в отличие от секреции АКТГ, индуцированной КТРГ [104].

К настоящему времени появились данные, свидетельствующие о существовании разнонаправленных эффектов вазопрессина и глюкокортикоидов – провоспалительные и противовоспалительные [226]. Противовоспалительные эффекты вазопрессина могут быть опосредованы через его участие в регуляции секреции АКТГ, который стимулирует кору

надпочечников и выбрасывает в кровь подавляющие воспаление кортикостероиды, что чревато хроническим субклиническим воспалением. С другой стороны, вазопрессин является и провоспалительным пептидом, который может стимулировать, например, избыточную секрецию усугубляющего воспаление пролактина [187].

Катехоламинергические центры ствола мозга играют важную роль в регуляции оси НРА. Стресс-рецептивные нейроны в области A2 / C2 NTS плотно иннервируют медиальное парвоцеллюлярное подразделение PVN [97, 166]. Результаты исследований как *in vivo*, так и *in vitro* демонстрируют, что катехоламинергический вход представляет собой основной возбуждающий стимул на оси НРА и индуцирует экспрессию CRF и высвобождение белка через механизм, зависимый от адренергического рецептора α -1 [152, 237]. Активация норадренергических нейронов ствола головного мозга и симпатических и реномедуллярных цепей также способствует ответной реакции организма на стрессовые раздражители. Подобно оси НРА, вызванная стрессом активация этих систем способствует мобилизации ресурсов для компенсации неблагоприятных последствий стрессовых стимулов [201]. Норадренергические и C2-адренергические клеточные группы A2 в NTS преимущественно иннервируют КТРГ-продуцирующее подразделение PVN, что играет важную роль в определении активации оси НРА [59, 207, 212]. Широкий спектр стрессовых стимулов активирует LC-нейроны, изменяет их электрофизиологическую активность и вызывает высвобождение норэпинефрина [163, 187]. Стимуляция ЛК вызывает несколько реакций, связанных со стрессом, включая высвобождение АКТГ [145], анксиогенно-подобных поведений, и подавление иммунных функций [189, 207].

Таким образом, дисфункция катехоламинергических нейронов в гипоталамуса вовлечена в патофизиологию связанных со стрессом расстройств [183, 184].

1.3. Значение цитокинов и эйкозаноидов в регуляции воспалительно-репаративного процесса.

Система цитокинов, представляет собой универсальную, полиморфную, регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов пролиферации, дифференцировки и функциональной активности клеточных элементов в кроветворной, иммунной и в других гомеостатических системах организма. Для большинства цитокинов характерна полифункциональность – плеiotропность эффектов, оказываемых на клеточные популяции. В одних случаях один и тот же цитокин может стимулировать пролиферацию клеток, в других их дифференцировку, в третьих - изменять функциональное состояние, что зависит от формирующихся интерцитокиновых ансамблей. Кроме того, биологические эффекты, оказываемые различными цитокинами могут в значительной степени перекрываться, поскольку многие рецепторы используют общие цепи и/или запускают сходные внутриклеточные эффекторные системы.

В ответ на повреждение, организм отвечает реакцией острофазового воспаления, в результате которой в организме происходит активизация иммунной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, стимулируется метаболизм. В процессе этой реакции повышается выработка активированными клетками: базофилами, нейтрофилами, моноцитами/макрофагами, натуральными киллерами и лимфоцитами интерлейкинов: интерлейкина-1(IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона гамма (IFN-g), фактора некроза опухоли альфа (TNF-a). Вышеперечисленные интерлейкины стимулируют в печени, альвеолоцитах II типа и др. тканях продукцию белков острой фазы (30 различных белков) [37, 39, 44, 241]. Белки острой фазы: С-реактивный белок, α2-макроглобулин, α1-хемотрипсин, α1-антитрипсин, α1-кислый гликопротеин (орозомукоид), трансферрин, гаптоглобулин, церрулоплазмин и др. Вырабатываясь в 1-2 сутки после повреждения, они включают механизмы защиты. С-реактивный

белок, например, усиливает фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами, повышая выработку IL-1, IL-6, IL-8, и стимулирует клеточно-опосредованный иммунный ответ. При этом СРБ является модулятором воспаления, проявляет противовоспалительную активность, связывая и нейтрализуя избыточное количество цитокинов, таких как IL-8, TGF- β , IL-4.

Цитокины, продуцируемые различными клетками соединительной ткани (эндотелиоцитами, кератиноцитами, фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, тромбоцитами, стромальными и другими), участвуют в заживлении ран [198, 241]. Взаимодействие цитокинов в регуляции раневого процесса все чаще становится объектом научных исследований, основная цель которых – выбор иммунокорректирующей терапии. Так, для лечения гнойно-воспалительных процессов целесообразно использовать принцип, основанный на локальном применении аутологичных и аллогенных (или гетерологических) цитокинов. Стимулирующее или ингибирующее действие цитокинов осуществляется посредством связывания их с большим количеством рецепторов на поверхности клеток и может быть направлено на клетки, участвующие: в воспалении, в регенерации, в развитии иммунного ответа [118, 193, 196].

Тем не менее, проблема заживления и лечения ран была и остается одной из самых актуальных проблем хирургии. Операционные раны, осложненные патогенной микрофлорой, а так же гнойные раны с высокой степенью микробной обсемененности нередко приводят к развитию вторичного иммунодефицита или наоборот, долго незаживающие раны являются следствием неполноценности иммунной системы [1, 23, 106].

Что касается расшифровки патогенетических механизмов участия цитокинов в реализации и контроле различных фаз раневого процесса, то данные аспекты остаются малоизученными. Проблема установления закономерностей реагирования цитокинов осложнена тем, что при физиологическом состоянии спектр их узок, но при стрессе, воспалении, повреждении, опухолеобразовании и др. расширяется количественный и

качественный состав цитокинов, обладающих как местной, так и дистантной активностью [22]. Действие цитокинов реализуется по сетевому принципу, то есть передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. При этом цитокины действуют либо в отношениях синергизма, либо антагонизма, каскадно индуцируют выработку друг друга, трансмодулируют поверхностные рецепторы к другим медиаторам [44, 72, 73]. Стимулирующее или ингибирующее действие цитокинов осуществляется посредством связывания их с большим количеством рецепторов на поверхности клеток. Количество рецепторов цитокинов на клетке мишени значительно варьирует в зависимости от цитокина (от 100 до 100 000) [109], а перекрестное взаимодействие одних цитокинов с рецепторами других маскирует различия их функциональных эффектов. Этот феномен объясняется плеiotропностью и полифункциональностью действия цитокинов, а также множеством клеток - мишеней, на которые они действуют.

Установлено, что воспалительные реакции регулируются цитокинами, продуцируемыми макрофагами. При тканевой деструкции происходит взаимная регуляция выработки иммунопептидов (интерлейкинов) макрофагами и другими клетками. Интерлейкины (IL-1) и фактор некроза опухоли (TNF α), секретируемые активированными макрофагами, индуцируют выработку IL-1 и колониестимулирующих факторов (КСФ) клетками эндотелия, фибробластами. КСФ по типу обратной связи активирует фагоцитоз, микробицидность макрофагов и нейтрофилов в очаге воспаления, а также стимулируют миелогенез в костном мозге. Таким образом определенный комплекс цитокинов, включающих IL-1, TNF, IL-6, IFN γ , различные КСФ и др., определяют течение воспаления в очаге тканевой деструкции [109, 118, 151, 200].

Цитокины могут позитивно и негативно регулировать заживление раны путем индукции синтеза коллагена фибробластами (IL-1, TNF- α и TGF- β) либо подавлением коллагеносинтетической функции клеток (IFN- γ , IL-1 в

высоких дозах, TNF- α). Однако в литературе отсутствуют систематизированные данные о патогенетической роли цитокинов в течении различных фаз раневого процесса, поскольку основным подходом до сих пор является узконаправленное исследование цитокин-опосредованных эффектов при каком-либо виде нозологии.

Например, IL-1 β заметно индуцируется в инфарктном миокарде [107, 138] и опосредует воспалительную передачу сигналов, одновременно стимулируя неблагоприятное ремоделирование посредством индукции и активации протеазы [158]. Недавние эксперименты показали, что IL-1 β ингибирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты при заживлении поврежденных тканей [150, 222, 223], может ингибировать пролиферацию фибробластов, модулируя экспрессию фибробласт-циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов [151]. В ранней ране антифиброзные действия передачи сигналов IL-1 могут предотвращать преждевременное превращение фибробластов в секреторно активные клетки, продуцирующие компоненты межклеточного матрикса, до тех пор, пока рана не будет очищена от разрушенных клеток и фрагментов матрикса. Остается неизвестным, регулируют ли другие провоспалительные сигналы (такие как TNF- α и онкостатин) также фенотип фибробластов *in vivo*. Эксперименты *in vitro* показали, что в дополнение к его провоспалительному действию TNF- α может косвенно способствовать фиброзу, стимулируя повышенную регуляцию рецепторов ангиотензина II типа (AT1) [173]. Эти действия подчеркивают многогранные эффекты некоторых провоспалительных цитокинов, которые могут способствовать острому воспалению, в то же время закладывая основу для фиброзных реакций.

В частности, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) были определены в качестве важных мишеней при различных фиброзных заболеваниях [222, 235, 249]. У мышей, которые сверхэкспрессируют TNF- α или IL-1 β в легких, развивается очень прогрессирующий легочный фиброз [142]. Исследования также показали существенную роль TNF- α в развитии

индуцированного диоксидом кремния и блеомицином легочного фиброза у мышей [235]. В подтверждение этих экспериментальных результатов у пациентов с идиопатическим или системным склерозом, ассоциированным с легочным фиброзом, имеется высокий уровень TNF- α . TNF- α также был показан, играет решающую роль в радиационно-индуцированном фиброзе, индуцированные кишечным болезням фиброз Крона, CCL4- и холестази-индуцированный фиброз печени и НАСГ [235]. Следовательно, недавно были начаты клинические испытания для оценки того, могут ли ингибиторы TNF-пути, такие как этанерцепт или инфликсимаб, быть полезными для лечения легочного фиброза и других фиброзных заболеваний [194, 222, 243]. Как и в исследованиях TNF- α , в других исследованиях была задокументирована профибротическая активность в отношении передачи сигналов с воспалением IL-1 β и NALP3 / ASC в макрофагах [97, 157]. Легочный фиброз, вызванный блеомицином и кремнеземом, фиброз печени у гиперхолестеринемических мышей, почечный интерстициальный фиброз, возникающий в результате односторонней обструкции мочеточника, и сердечно-сосудистый фиброз после инфаркта миокарда - все снижены у мышей с дефицитом IL-1 β [151].

Как и TNF- α , IL-1 является мощным провоспалительным медиатором, который усугубляет повреждение паренхиматозных клеток. Он также индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и активацию миофибробластов через TGF- β 1-опосредованный механизм 34, подтверждая, что он функционирует в качестве мощного восходящего фактора фиброза. IL-1 β и TNF- α также увеличивают экспрессию IL-6, которая проявляет активность аутокринного фактора роста в фибробластах. IL-6 является важным медиатором фиброза при диффузном системном склерозе, фиброзе печени после воздействия CCL4 и фиброзе при хроническом отторжении аллотрансплантата сердца [178, 206]. Таким образом, многие врожденные провоспалительные цитокины играют решающую роль в патогенезе фиброза.

Макрофаги, которые появляются в начале ранозаживляющей реакции также являются основными производителями TGF- β , который, бесспорно, один из ключевых факторов фиброза. Продукция TGF- β коррелирует с прогрессированием фиброза печени, легких, почек, кожи и сердца, и было показано, что ингибирование сигнального пути TGF- β 1 снижает развитие фиброза во многих экспериментальных моделях. В дополнение к его роли в качестве профибротического цитокина, который может непосредственно индуцировать дифференцировку фибробластов в коллаген-секретирующие миофибробласты, в настоящее время TGF- β 1 широко описывается как многофункциональный цитокин с широкими модулирующими активностями, которые влияют на многочисленные важные биологические пути. К ним относятся пути, вовлеченные в регуляцию эмбриогенеза, иммунитета, канцерогенеза, пролиферации и миграции клеток, заживления ран, воспаления и фиброза [114, 126]. Исследования показали, что клеточный источник TGF- β 1 диктует его активность, причем TGF- β 1, полученный из макрофагов, в целом проявляет ранозаживляющую и профибротическую активность, а TGF- β 1, секретируемый из CD4⁺ T-регуляторных клеток (T reg клеток), функционирует как противовоспалительный препарат [157].

1.4. Закономерности течения и регуляции раневого процесса.

Классический вариант заживления острой раны представляет собой сложный, динамичный и сбалансированный процесс, состоящий из четырех основных последовательных и пересекающихся этапов: гемостаз, воспаление, пролиферация, ремоделирование [1, 106, 158].

В литературных источниках самое большое количество данных представляют собой результаты исследования воспалительного этапа раневого процесса. Во время воспалительной фазы происходит активация системы комплемента и классического молекулярного каскада, приводящего к лейкоцитарной инфильтрации тканей путем миграции гранулоцитов и моноцитов через стенку кровеносных сосудов в область раны в течение 24–48 ч после травмы. В окружающих рану тканях полиморфноядерные лейкоциты активно фагоцитируют бактерии и продукты распада тканей, разрушая их лизосомными ферментами, пероксидом и его радикалами. За короткий период, равный жизни ПЯЛ, происходит реализация их основной функции - предотвращение инфицирования тканей раны, однако данные клетки мало способствуют непосредственно процессу заживления [206].

На поздних стадиях воспаления (48–72 ч) число гранулоцитов начинает уменьшаться, в область раны мигрируют моноциты, которые приобретают макрофагальный фенотип. Они продвигаются по градиенту концентрации различных хемоаттрактантов: белки систем комплемента и свертывания, фрагменты иммуноглобулина G (IgG), продукты распада коллагена и эластина, цитокины, такие как TGF- β , лейкотриен B₄, тромбоцитарный фактор IV [198, 216, 221].

Макрофаги - наиболее важные клетки фазы воспаления, поскольку помимо бактерицидной функции, они способны секретировать цитокины и факторы роста, необходимые для пролиферативной фазы заживления [158, 177, 198]. Кроме того, макрофаги могут высвобождать протеолитические ферменты, такие как коллагеназы, очищающие ткани. Истощение

циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов вызывает серьезные изменения в заживлении раны и приводит к недостаточной ее очистке, задержке пролиферации фибробластов, неадекватному ангиогенезу и фиброзу. Дополнительные факторы роста, такие как ТФР α , гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (heparin-binding EGF-like growth factor, HBEGF) и фактор роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor, FGF2), секретируемые гранулоцитами и макрофагами, дополнительно стимулируют воспалительную реакцию.

Представляют интерес исследования, подтверждающие существование различных подтипов макрофагов – M1 (провоспалительного) и M2 (противовоспалительного) [178, 233]. [109] установили, что макрофаги, активированные IL-4 (или IL-13), развивают альтернативное состояние активации, отличное от такового у классически активированных макрофагов (M1), индуцированных интерфероном- γ (IFN- γ) [151]. *In vitro* и *in vivo* исследования на мышах показали, что этот фенотип характеризуется повышенной экспрессией рецептора маннозы (CD206), хитиназа-3-подобного белка-3 (Chi3l3, также известного как Ym1), резистиноподобной молекулы- α (Relm- α , также известный как FIZZ-1), антигены главного комплекса гистосовместимости класса II и фермент аргиназа-1 (Arg1). Экспрессия Arg1 клетками M2 представляет особый интерес, поскольку этот фермент контролирует продукцию L-пролина, которая необходима для синтеза коллагена активированными миофибробластами. Клетки M2 также участвуют в развитии эффекторных ответов T-хелперов типа 2 (Th2), продукции фиброгенных цитокинов, подавлении ответов M1 и рекрутировании фиброцитов [150]. Поскольку они обычно наблюдаются во время пика профибротического иммунного ответа, было предположено, что макрофаги M2 являются важными индукторами заживления ран и фиброза. В эксперименте показано, что клетки M2 конкурируют с клетками Th2 и фибробластами за L-аргинин, который необходим для производства полиаминов и L-пролина, которые регулируют рост клеток и синтез

коллагена, соответственно. Ингибирующая активность клеток M2 также согласуется с исследованиями, показывающими, что они являются важными индукторами T reg клеток [157], которые также участвуют в подавлении фиброза. Таким образом, вместо того, чтобы стимулировать фиброз, клетки M2, по-видимому, используют множественные механизмы для ингибирования синтеза миофибробластами межклеточного матрикса.

Через 72 ч в ране появляется последний тип клеток фазы воспаления — лимфоциты, которые могут быть привлечены интерлейкином 1 и IgG. Полагают, что IL-1 играет ключевую роль в регуляции коллагеназы, указывая на то, что лимфоцит вовлечен в ремоделирование коллагена и внеклеточного матрикса. Предполагают, что роль лимфоцитов значительна при хроническом воспалении, однако до сих пор их функция в заживлении ран четко не определена [75, 76].

Во время воспалительной фазы заживления раны хемокины обеспечивают ключевые молекулярные сигналы для привлечения воспалительных клеток [118]; однако, остается малоизвестным влияние специфического взаимодействия хемокинов и хемокиновых рецепторов на подвижность фибробластов, реализующих следующие этапы раневого процесса. В исследованиях, посвященных изучению патогенеза фиброза в стенке сердца, установлена роль хемокин-моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP) -1 / CCL2, обсуждаются клетки-мишени для его действия - рекрутированные предшественники фибробластов или фиброгенные моноциты. Установлена регуляторная роль лейкотриенов в стимуляции миграции фибробластов [116, 206]. In vitro IL-1 β , фактор некроза опухолей (TNF) - α и онкостатин-M способствуют воспалительному фенотипу в фибробластах раны, индуцируя синтез цитокинов и хемокинов [165, 223]. Цитокины также регулируют синтез белков внеклеточного матрикса и модулируют метаболизм матрикса, индуцируя экспрессию протеаз, разрушающих матрикс [33, 34]. IL-1 и факторы роста (такие как TGF- β и FGFs) [114] являются важными регуляторами функции фибробластов, а

также могут вызывать миграцию фибробластов в зону повреждения тканей. Движение фибробластов в зоне воспаления требует как адгезивного взаимодействия фибробластов с окружающими тканевыми элементами, так и деструктивного действия, облегчающего их миграцию. Активные виды кислорода, фрагменты межклеточного матрикса, как и цитокины (IL-1 β и TNF- α) индуцируют воспалительную активацию фибробластов и способствуют разрушающему матрикс фенотипу. Экспрессия фибробластами матрикс-деградирующих протеаз и отложение реализующих адгезию белков и гликопротеинов (тромбоспондины, тенасцин-С, фибронектин) являются важными условиями для приобретения миграционного фенотипа [114, 138, 159, 182, 185].

В дополнение к про-миграционным путям ингибирующие сигналы, которые ослабляют миграцию фибробластов, также активируются в зоне повреждения тканей, предположительно действуя для предотвращения сверхактивного или расширенного фиброзного ответа. Например, СХС-хемокин CXCL10 / интерферон- γ -индуцируемый белок (IP)-10 активируется в зоне повреждения миокарда и ингибирует индуцированную фактором роста миграцию фибробластов, предотвращая чрезмерное фиброзное ремоделирование раневого дефекта [151].

Пролиферативная фаза - третий этап заживления, начинается примерно через 3-е суток после возникновения раны, длится 2 недели и характеризуется замещением предварительной фибрин/фибронектиновой матрицы на новообразованную грануляционную ткань.

Заживление раневого дефекта зависит от своевременного подавления воспалительной реакции [138]. Растворимые медиаторы, такие как TGF- β и IL-10, и активация внутриклеточных сигналов STOP, которые ингибируют врожденные иммунные ответы (такие как киназа-M, связанная с рецептором интерлейкина) [97, 124], вовлечены в подавление, разрешение и сдерживание воспалительной реакции.

В течение 2–4-е суток в рану мигрируют фибробласты и миофибробласты. Фибробласты начинают синтезировать компоненты межклеточного матрикса - коллаген I и III типов, эластин, ламинин-1, нидоген и гликозаминогликаны (хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота и дерматансульфат), которые связывают большое количество воды и натрия. Появившиеся в зоне тканевого дефекта фибробласты выделяют цитокины и факторы роста, оказывающие аутокринный и паракринный эффекты. Обеспечение аутокринного эффекта фибробластов происходит за счет секреции ряда ростовых факторов, в частности стимулируемый ТФР- β фактор роста соединительной ткани, который, в свою очередь, активизирует хемотаксис фибробластов [158, 223], оказывает стимулирующее действие на синтез коллагена и пролиферацию фибробластов [194].

Паракринный эффект обеспечивается секрецией фибробластами колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов-макрофагов (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), ИЛ-6, фактора роста фибробластов-10 (fibroblast growth factor, FGF-10) [206]. Фибробласты вырабатывают цитокины, стимулирующие кератиноциты к синтезу компонентов базальной мембраны: коллагена IV и VII типов, ламинина-5, перликана [14]. Взаимодействие между фибробластами и компонентами межклеточного матрикса регулирует синтез и ремоделирование последнего [235].

Доказана целесообразность жесткого пространственно-хронологического паттерна регуляции воспалительных и фиброгенных путей, чтобы предотвратить чрезмерные (гиперактивные) реакции, способные усилить повреждение и способствовать неблагоприятному ремоделированию и дисфункции ткани и органа. Фибробласты подвергаются динамическим фенотипическим изменениям после повреждения и способны регулировать воспалительный и репаративный каскад.

Каждая фаза раневого процесса связана с различными фенотипами фибробластов. Так, переход от воспаления к пролиферативной фазе

сопровождается инфильтрацией (адгезия и миграция) зоны дефекта стволовыми стромальными клетками и юными фибробластами. Секреторная активность молодых фибробластов направлена на активацию ангиогенеза и заполнение тканевого дефекта грануляционной тканью.

Фаза ремоделирования начинается с развития грануляционной ткани, наиболее продолжительна по времени и завершается формированием рубца. В процессе созревания матрикса количество фибронектина и гиалуроновой кислоты уменьшается, а пучки коллагеновых волокон увеличиваются в диаметре, что способствует повышению прочности раны на разрыв [185, 200]. Избыток коллагеновых волокон обеспечивают дифференцирующиеся в ране миофибробласты. Активация сигналов STOP ингибирует фиброзный и ангиогенный ответ, предотвращая расширение фиброза, и приводит к фазе созревания заживления раны, где клеточные элементы подвергаются апоптозу, и образуется зрелый соединительнотканых рубец. Ремоделирование представляет собой тонкое равновесие между формированием и деградацией тканей, контролируемое активностью протеолитических ферментов, главным образом, матриксными металлопротеиназами (ММП; matrix metalloproteinases, MMPs) и их природными тканевыми ингибиторами. Коллагеназы и другие ММП приводят к деградации коллагена I и III типов. Сначала коллаген откладывается неструктурированно, но в дальнейшем стягивание раны происходит за счет взаимодействия фибробластов и ВКМ, на которое предположительно оказывает влияние ряд внеклеточных факторов, включая ТФР β , ТФР и ФРФ [206]. Со временем численность макрофагов и фибробластов снижается путем апоптоза, происходящего по неизвестным причинам [138]. Существуют предположения, что апоптоз может быть вызван высвобождением цитокинов и определенных факторов реэпителизации или дифференцировкой миофибробластов [150]. Далее в процессе ремоделирования происходит остановка роста капилляров, что приводит к снижению метаболической активности в области раны [138].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн исследования.

В основу диссертационной работы положены результаты обследования и лечения 249 пациентов с грыжами передней брюшной стенки, различной локализации (паховыми, белой линии живота, боковыми), находившихся на лечении в хирургическом отделении №2 Донецкого клинического территориального объединения с 2010 по 2018 годы.

Диссертационная работа состоит из 2-х частей. В 1-й части исследования у 249 пациентов с первичными грыжами ПБС (I-я группа, n=162) и послеоперационными (вентральными) грыжами ПБС (II-я группа, n=87) изучали особенности кортизолемии в динамике до и в течение 10-ти суток после безнатяжной аллогерниопластики, на основании чего пациенты были распределены на подгруппы (А и В) в зависимости от характера реакции кортизолемии на оперативное вмешательство. На втором этапе исследования в каждой подгруппе пациентов анализировали динамику показателей центральной и периферической регуляции раневого процесса путем исследования α -адренореактивности эритроцитов (α АРЭ) и β -адренореактивности эритроцитов (β АРЭ), содержания в крови АКТГ, ионов натрия, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-4, TGF- β , PGE₂, LTB₄, рассчитывали значения интерцитокинового коэффициента (ИЦК), отношение прироста провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, фиброгенных и антифиброгенных эфкозаноидов, а также показателей метаболизма соединительных тканей раны - уровень свободного оксипролина (СОП), пептидосвязанного оксипролина (ПСОП), белковосвязанного оксипролина (БСОП), гиалуроновой кислоты (ГК) и фибронектина (ФН).

Дизайн исследования

Общее количество пациентов – 249			
Первый этап исследования			
Определение исходных величин плазменного уровня кортизола у пациентов с первичными (n=162) и послеоперационными (n=87) грыжами живота и в динамике после аллогерниопластики			
Второй этап исследования			
Группы	Тип кортизолемии	Определяемые показатели	
I-я (первичные грыжи ПБС, n=162)	Гиперреактивный (n=40, подгруппа IA)	α -АРЭ, β -АРЭ, уровень АКТГ, натрия, содержание IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-4, TGF- β , ИЦК, PGE ₂ , LTB ₄ , уровень СОП, ПСОП, БСОП, ГК, ФН, эластосонография ПБС	
	Нормореактивный (n=122, подгруппа IB)		
II-я (послеоперационные грыжи ПБС, n=87)	Нормореактивный (n=65, подгруппа IIA)	α -АРЭ, β -АРЭ, уровень АКТГ, натрия, содержание IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-4, TGF- β , ИЦК, PGE ₂ , LTB ₄ , уровень СОП, ПСОП, БСОП, ГК, ФН, эластосонография ПБС	
	Гипореактивный (n=22, подгруппа IIB)		
Третий этап исследования			
Подгруппы	Характер исхода раневого процесса		Определяемые показатели
	Эффективный	Неэффективный	
IA (n=40)	n=34	n=6	Коэффициенты корреляции между показателями, отражающими центральные, системные и тканевые механизмы регуляции раневого процесса, эластосонография ПБС
IB (n=122)	n=118	n=4	
IIA (n=65)	n=54	n=11	Коэффициенты корреляции между показателями, отражающими центральные, системные и тканевые механизмы регуляции раневого процесса, эластосонография ПБС
IIB (n=22)	n=10	n=12	

В 3-й части исследования проведен ретроспективный корреляционный анализ полученных в течение первых 10-ти суток после операции

показателей у пациентов обеих групп, у которых спустя 3 мес после аллогерниопластики путем клинического обследования было установлено эффективное и неэффективное завершение раневого процесса.

Всем пациентам была выполнена лапароскопическая безнатяжная герниопластика in lay с использованием полипропиленового сетчатого импланта стандартной площади ().

По полу и возрастному составу пациенты распределились следующим образом (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу

Пол Возраст	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
I-я группа				
25-35	28	11,25	19	7,63
36-55	73	29,32	41	16,47
56-80	1	0,4	-	
II-я группа				
25-35	3	1,2	7	2,81
36-55	21	8,44	32	12,85
56-80	9	3,61	15	6,02
Всего	135	54,22	114	45,78

В I-й группе (n=162) обследованных пациентов вошло 60 женщин (37,04%) и 102 мужчины (62,96%), отношение количества лиц женского и мужского пола составило 0,59. Во II-й группе (n=87) преобладали женщины. Женщин было 54 (62,07%), а мужчин – 33 (37,93%), при этом отношение количества пациентов женского и мужского пола составило 1,63.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Методы исследования гормонов.

Кровь забирали у пациентов натошак 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 «К-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.

Количественное определение адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови проводили с использованием тест-системы «ACTH Elisa» (DRG International, США). При выполнении анализа используется принцип двусайтового иммуноферментного анализа (сэндвич - метод). Референсный интервал значений содержания АКТГ в крови: 8,3-57,8 пг/мл.

Интенсивность окраски продуктов иммуно-ферментативной 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.

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. Референсный интервал значений содержания ионов натрия в плазме крови: 132 – 146 ммоль/л.

2.2.2. Методы исследования адренореактивности эритроцитов.

Общепринятым способом производили забор 0,02 мл капиллярной крови (помощью микропипетки гемометра Сали). Этот объем капиллярной крови разводили в 10 раз, добавляя ее в пробирку, содержащую 0,2 мл 0,9% раствора NaCl, гепарин (1 МЕ/мл) и CaCl₂ (2,5 мМ). Затем 0,02 мл этой разведенной в 10 раз крови добавляли в пробирку, содержащую 0,4 мл 3% раствора NaCl, что дает конечное разведение крови в 200 раз и позволяет использовать классический метод микроскопического подсчета эритроцитов в счетной камере Алфéroва-Бюргера с сеткой Горяева для оценки исходного числа эритроцитов в 1 л крови (абсолютный контроль). После этого готовили ряд из 11 пробирок. Первая пробирка содержит 0,2 мл дистиллированной воды (ДВ), в которой концентрация CaCl₂ составляет 2,5 мМ. Эта пробирка служит контролем, позволяющим оценить устойчивость (осмотическую резистентность) эритроцитов к 45-секундной экспозиции в гипотонической среде при отсутствии в ней адренергических средств – экспозиционный контроль (ЭК).

Следующие пять пробирок (со 2-й по 6-ю) содержат по 0,2 мл ДВ, в которой помимо CaCl₂ (2,5 мМ) содержится адреналин в соответствующей концентрации (10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} г/мл). Эти пробирки служат для оценки влияния указанных концентраций адреналина на устойчивость эритроцитов к 45-секундной экспозиции в гипотонической среде при интактных адренорецепторах (АР).

Остальные пять пробирок (с 7-й по 11-ю) тоже содержат по 0,2 мл ДВ, в которой помимо CaCl₂ (2,5 мМ) имеется аденоблокатор пропранолол (10^{-6} г/мл) и адреналин в соответствующей (10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} г/мл) концентрации. Эти пробирки служат для оценки влияния указанных концентраций адреналина на устойчивость эритроцитов к 45-секундной экспозиции в гипотонической среде в условиях одновременной блокады α -АР и β 1-АР, т.е. при наличии интактных β 2-АР. После подготовки пробирок

к исследованию в каждую из них добавляется по 0,02 мл 10-кратного разведения крови, а ровно через 45с (от момента добавления этой порции крови) в каждую пробирку для остановки гемолиза добавляется по 0,2 мл 6% раствора NaCl. Это приводит к конечному разведению крови в каждой пробирке в 200 раз и к созданию среды, содержащей 3% раствор NaCl.

Во всех случаях при оценке адренореактивности или других видов реактивности эритроцитов для подсчета числа эритроцитов можно использовали классический визуальный метод с использованием камеры Алфéroва-Бюргера с сеткой Горяева (микроскоп типа Биолам ЛОМО ИМ 13 при 80- и 400-кратных увеличениях).

2.2.3. Методы исследования содержания цитокинов и эйкозаноидов.

Содержание интерлейкина 1β (IL- 1β), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона-гамма (IFN- γ), лейкотриена B_4 (LTB $_4$), простагландина E_2 (PGE $_2$) в периферической крови обследованных пациентов оценивали на момент поступления в клинику (исходный уровень), а затем в 1-е, 5-е и 10-е сутки после выполнения герниопластики, что соответствовало традиционной хронологии смены фаз раневого процесса, описанной в литературе [55, 83]. Уровень данных цитокинов и эйкозаноидов определяли радиоиммунологическим методом (метка ^3H) с использованием стандартного коммерческого набора реактивов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия) в строгом соответствии с инструкцией, прилагаемой к набору фирмой-производителем. Пробы радиометрировали на счетчике бета-активности «БЕТА-2» (КПО «Медаппаратура», Киев, Украина).

Математическую обработку результатов радиометрирования проводили по калибровочной кривой методом logit-log-преобразования с использованием лицензионного пакета программ «УРАН», а результаты выражали в пкг/мл.

На основании полученных количественных показателей продукции цитокинов и эйкозаноидов, учитывая их различный вклад в разные фазы раневого процесса, нами были рассчитаны интерцитокиновый коэффициент (ИЦК) и отношение прироста содержания PGE_2 к LTB_4 по отношению к исходному (до лечения).

ИЦК представляет собой отношение относительного прироста плазменного содержания цитокинов фазы альтерации ($\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF-}\alpha$) к приросту цитокинов, доминирующих в фазы пролиферации и ремоделирования ($\text{TGF-}\beta$ и IL-4), по сравнению с исходными значениями каждого из них.

2.2.4. Методы исследования компонентов межклеточного матрикса соединительных тканей.

В качестве метаболических маркеров метаболизма СТ исследовали содержание свободного, пептидосвязанного и белковосвязанного оксипролина согласно методу [5]. Кровь центрифугировалась в пробирке с добавлением 1 мл сыворотки, 0,5 мл 5 %-й трихлоруксусной кислоты и 0,5 мл 5 %-й хлорной кислоты. Затем проводили центрифугирование при 3000 об/мин 6 минут. Надосадочную жидкость распределяли по 0,75 мл в две пробирки для определения свободной (пробирка № 1) и пептидосвязанной (пробирка № 2) фракций. Осадок использовался для определения белковосвязанной фракции (пробирка № 3).

Содержимое пробирки № 1 нейтрализовали 24 % раствором NaOH в присутствии индикаторного раствора (до появления устойчивой слабопурпурной окраски). Содержимое пробирки № 2 гидролизovali в водяной бане 40 минут при температуре 60°C . Затем также нейтрализовали 24 % раствором NaOH в присутствии индикаторного раствора (до появления устойчивой слабопурпурной окраски). К содержимому пробирки № 3 добавляли 0,5 мл дистиллированной воды, 0,5 мл 5 %-й трихлоруксусной

кислоты и 0,5 мл 57 %-й хлорной кислоты, гидролизовали в водяной бане 6 часов при температуре 60°C. Далее добавляли 0,25 г активированного угля и центрифугировали при 3000 об/мин 6 минут. Прозрачную часть гидролизата нейтрализовали 24 % раствором NaOH в присутствии индикаторного раствора (до появления устойчивой слабопурпурной окраски).

Далее во все пробирки добавляли 0,5 мл раствора хлорамина Б, 0,5 мл 57 %-й хлорной кислоты и 0,5 мл пара-диметилбензальдегида. Смесь помещали в водяную баню на 20 мин при 60°C. Затем, используя спектрофотометр СФ-46, измеряли оптическую плотность содержимого пробирок № 1-3 при 557 нм. Расчет концентрации фракций гидроксипролина производился по калибровочной кривой.

Специальные методы исследования включали определение сывороточной концентрации ФН крови иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы НПК "ИМТЕК" (г. Москва, Россия), содержания ГК в сыворотке крови - методом иммуноферментного анализа с помощью набора ВЭФР («Вектор'Бест», г. Новосибирск).

2.2.6. Ультразвуковое исследование тканей передней брюшной стенки

Эластосонография сдвиговой волны ПБС проводилась на ультразвуковом аппарате Ultima PRO (РАДМИР, Харьков), линейным датчиком 12-3 МГц. УЗ исследование проводилось на сканерах AI-5200, HDI 5000 и Logic 3 с линейным мультитемновым 7,5-15,0 МГц в режиме панорамного сканирования. Для анализа жесткости тканей передней брюшной стенки использовали среднее значение модуля Юнга (E_{mean}) в двух сравниваемых участках - E_{mean1} (в проекции расположения сетчатого имплантата) и E_{mean2} (в зоне сравнения, латеральнее имплантата). Измерения производились в одинаковых по размерам зонах интереса на 10-е сутки после АГП и спустя 3 мес после операции.

2.2.6. Статистические методы обработки полученных результатов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере Pentium-III в среде Windows-XP с использованием пакета статистических программ Exel, Statgraf 3.0, MedStat. При обработке результатов оценивали характер распределения признака и рассчитывали следующие статистические показатели: среднюю арифметическую, стандартную ошибку, средне-квадратическое отклонение, величину коэффициента вариации. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Достоверность различий средних величин между исследуемыми группами и контролем, а также коэффициентов линейной корреляции оценивали по коэффициенту Стьюдента (в случаях нормального распределения) и Вилкинсона-Манна-Уитни (в случаях распределения, отличающегося от нормального). Различия оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ КОРТИЗОЛЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

3.1. Динамика кортизолемии у пациентов с грыжами передней брюшной стенки после герниопластики

Согласно полученным результатам, до оперативного вмешательства уровень кортизола (К) в обследованных группах пациентов характеризовался высоким коэффициентом вариации (более 35%) (в контрольной группе - $366,20 \pm 182,55$ нмоль/л в) контроле. Содержание К в периферической крови обследованных пациентов до лечения представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Содержание кортизола (нмоль/л) в периферической крови обследованных пациентов до хирургического лечения

Группа	Медиана	I квартиль	III квартиль	Ош. медианы	Лев.(95% ДИ)	Прав.(95% ДИ)
I-я	459,4	298,7	521,5	46,86	298,7	521,5
II-я	502,7	343,8	692,1	52,17	343,8	692,1

В последующем сравнительный анализ проводился по среднему уровню кортизолемии и по квартильному размаху.

В зависимости от уровня кортизолемии пациенты были разбиты по квартилям: I квартиль – содержание К в пределах 206,8-298,7 нмоль/л (n=39); II квартиль - 299,0-459,5 нмоль/л (n=41); III квартиль - 460,0-521,5 нмоль/л (n=42); IV квартиль – 522,0-671,3 нмоль/л (n=40). Средние значения концентрации К в каждом квартале представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Уровень кортизола в периферической крови (нмоль/л) обследованных пациентов I-й группы на 1-е, 5-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства ($M \pm m$)

Квартиль обследованных пациентов	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода, сутки		
		1-е	5-е	10-е
I	288,3±30,5 ^{°°°}	526,1±15,8 ^{***} °°	143,8±21,3 ^{***} °	207,5±10,2 ^{**} °°
II	390,6±51,2	547,9±27,3 ^{***} °°°	504,5±16,8 ^{***} °°	415,5±20,2 [*]
III	495,2±31,4 ^{°°}	648,8±30,4 ^{**} °°°	596,9±23,8 [*] °°	534,8±27,7
IV	611,1±58,9 ^{°°°}	779,3±34,8 ^{**} °°°	768,0±29,7 ^{**} °°°	659,1±30,5 [*] °°°

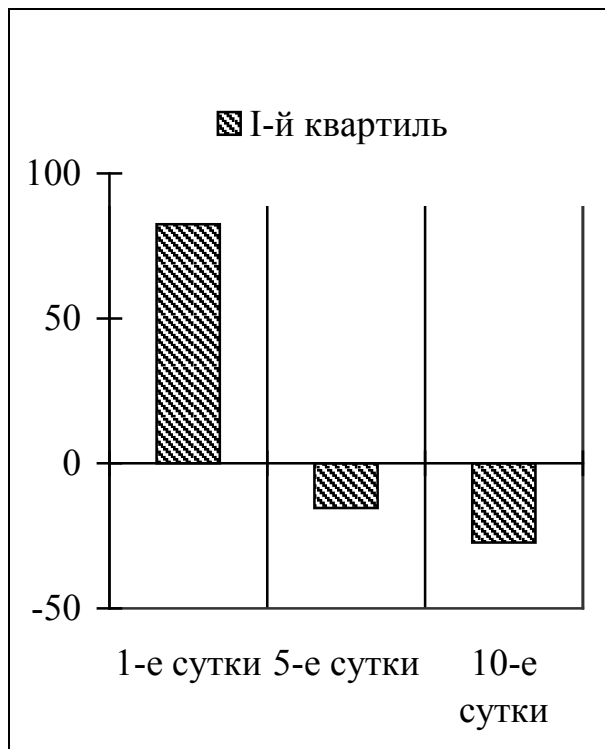
Примечание: здесь на таблицах 3.3-3.5 достоверность значений по сравнению с контролем ° - $p < 0,01$, °° - $p < 0,05$, °°° - $p < 0,001$; по сравнению с исходным (до лечения) * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

У пациентов с первичными грыжами ПБС, судя по абсолютному содержанию гормона в плазме крови до лечения (исходное), максимальные его значения имели место у больных IV квартиля, которые превысили контрольные значения на $66,87 \pm 5,04\%$ ($p < 0,001$) и вышли за рамки верхних референсных значений. Повышенным по сравнению с контролем был исходный уровень К у пациентов III квартиля (на $35,22 \pm 2,40\%$, $p < 0,05$). Напротив, у пациентов I квартиля содержание гормона оказалось на $21,07 \pm 1,31\%$ ($p < 0,05$) ниже средних контрольных значений, хотя и было в пределах нижних референсных значений. Несмотря на количественные различия в исходном уровне гормона в плазме крови, его динамика в течение 10-ти суток послеоперационного периода у пациентов I группы выявила разнонаправленные его изменения у обследованных пациентов.

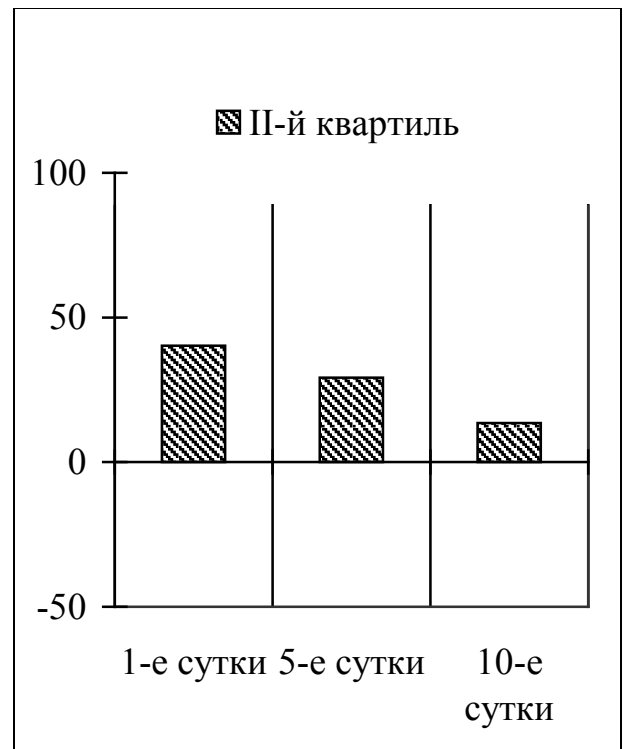
Так, в I-м квинтиле исходно низкое содержание К сменялось его приростом на 1-е сутки после АГП (на $43,66 \pm 2,72\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем), а у пациентов II-IV квинтилей к 1-м суткам уровень гормона достоверно возрастал соответственно на $49,61 \pm 1,04\%$, $77,17 \pm 3,14\%$ и $112,80 \pm 5,83\%$, $p < 0,001$). К 5-м и 10-м суткам исследования реакция кортизолемии у всех пациентов I группы проявлялась снижением уровня гормона в плазме крови, однако в количественном отношении отличалась.

Обращали на себя внимание количественные различия прогрессирующего снижения уровня гормона в плазме крови у пациентов: в I-м квинтиле содержание К снижалось на $33,42 \pm 2,70\%$ к 5-м суткам ($p < 0,01$) и на $43,33 \pm 1,88\%$ ($p < 0,05$) к 10-м суткам после АГП от контрольного. Степень снижения кортизолемии у пациентов II-IV квинтилей была менее выраженной, разница значений которой достигла к 10-м суткам $16,95$ - $29,74\%$ по сравнению с исходными. При этом к 10-м суткам исследования значения уровня К у пациентов всех квинтилей практически возвращались к исходным и находились в пределах референсного диапазона, кроме пациентов IV квинтиля, у которых они на $79,98 \pm 3,11\%$ ($p < 0,001$) превышали контрольный.

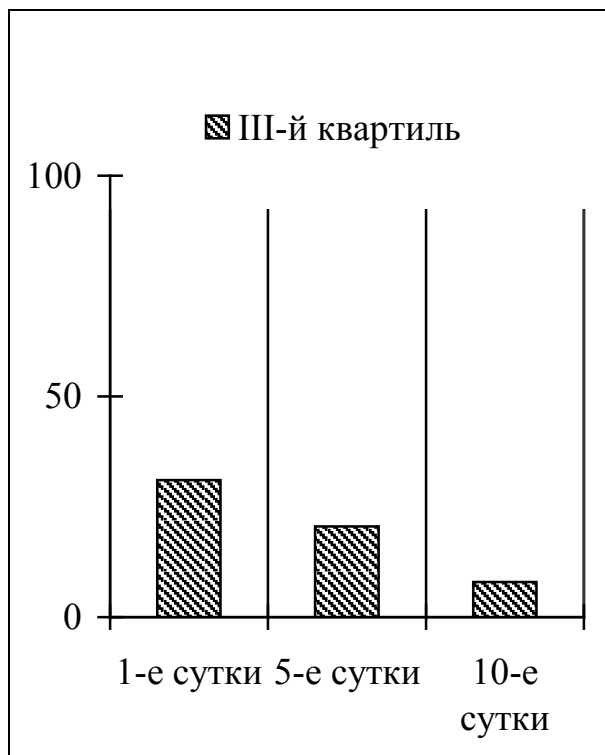
Для оценки регуляторных влияний на уровень кортизолемии у обследованных пациентов нами проанализирована динамика содержания гормона 1-е, 5-е и 10-е сутки после выполнения оперативного вмешательства в каждом квинтиле по сравнению с исходным (до лечения), представленная на рисунке 3.1. При анализе значений кортизолемии у пациентов I-й группы выявили достоверные различия его динамики в течение 10-ти суток послеоперационного периода по сравнению с исходными значениями. Колебания уровня К у пациентов I-го квинтиля были максимальными по сравнению с исходным и с пациентами других квинтилей во все сроки исследования.



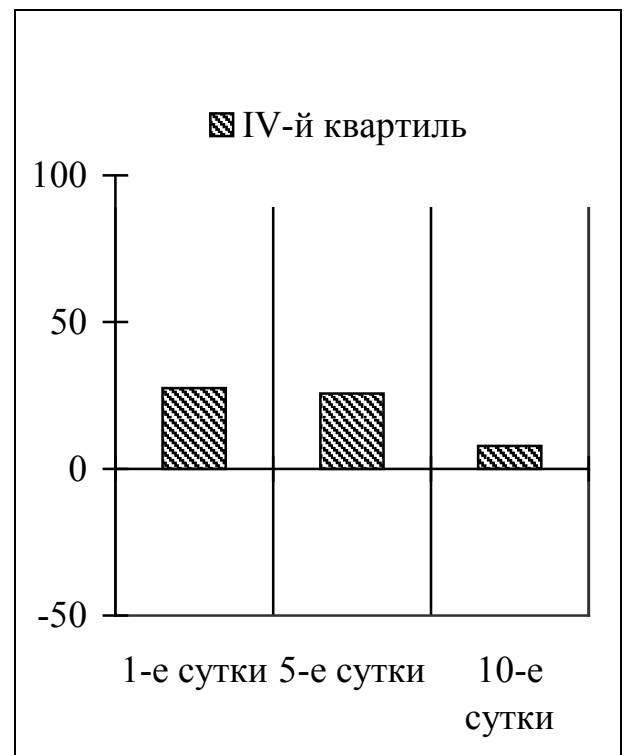
а



б



в



г

Рисунок 3.1. Динамика изменений уровня кортизола в периферической крови пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до и после АГП (в % по сравнению с исходными значениями).

Наибольший прирост имел место на 1-е сутки после АГП (на $82,48 \pm 3,11\%$, $p < 0,001$), прогрессирующее снижение к 10-м суткам исследования на $27,27 \pm 1,75\%$ ($p < 0,05$). Иная тенденция имела место у пациентов II-IV квартилей. Во II-м квартиле уровень гормона на 1-е сутки после операции возрос на $40,27 \pm 2,03\%$ ($p < 0,001$ по сравнению с исходным), к 5-м и 10-м суткам он начал снижаться, но оставался выше исходного соответственно на $29,15 \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$) и $6,38 \pm 0,51\%$ ($p > 0,05$). Сходная картина отмечалась у пациентов III и IV квартилей. В III квартиле содержание К в крови на 1-е сутки после операции возрос на $31,01 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с исходным), а к 5-м и 10-м суткам снизился, превысив исходные значения на $20,53 \pm 0,84\%$ ($p < 0,01$) и $7,99 \pm 1,02\%$ ($p > 0,05$) соответственно. В IV квартиле на 1-е сутки послеоперационного периода уровень гормона превысил исходный на $27,52 \pm 3,15\%$ ($p < 0,05$), а на 5-е сутки сохранялся на таком же уровне ($25,67 \pm 2,47\%$, $p < 0,05$), а к 10-м суткам недостоверно отличался от такового до лечения.

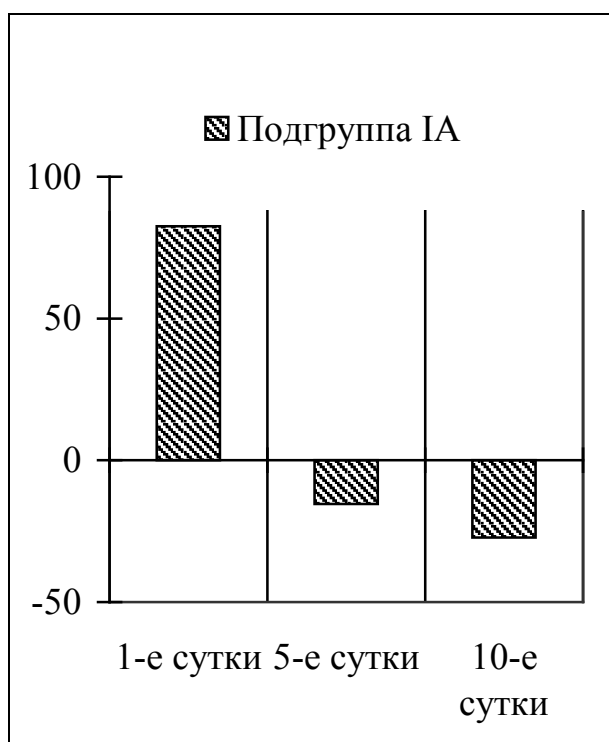
Резкие колебания секреции К в динамике послеоперационного периода у пациентов I квартиля в виде значимого прироста на 1-е сутки и выраженного ее снижения в последующие сроки исследования по сравнению с исходным позволил трактовать реакцию ГГНС у данной подгруппы пациентов как гиперреактивный тип ответа (подгруппа IA), что отражено в таблице 3.3.

Однонаправленная и сходная в количественном отношении динамика кортизолемии у пациентов II-IV квартилей позволила объединить их в подгруппу IB (нормореактивный тип реакции ГГНС). В среднем по подгруппе IB на 1-е сутки уровень кортизолемии возрос на $32,98 \pm 3,06\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, а к 5-м и 10-м суткам – снизился, но превышал исходный на $25,27 \pm 2,15\%$ ($p < 0,05$) и $8,74 \pm 1,27\%$ ($p < 0,01$) соответственно, что демонстрирует рисунок 3.2. При этом у данной категории пациентов к 10-м суткам после операции уровень кортизолемии

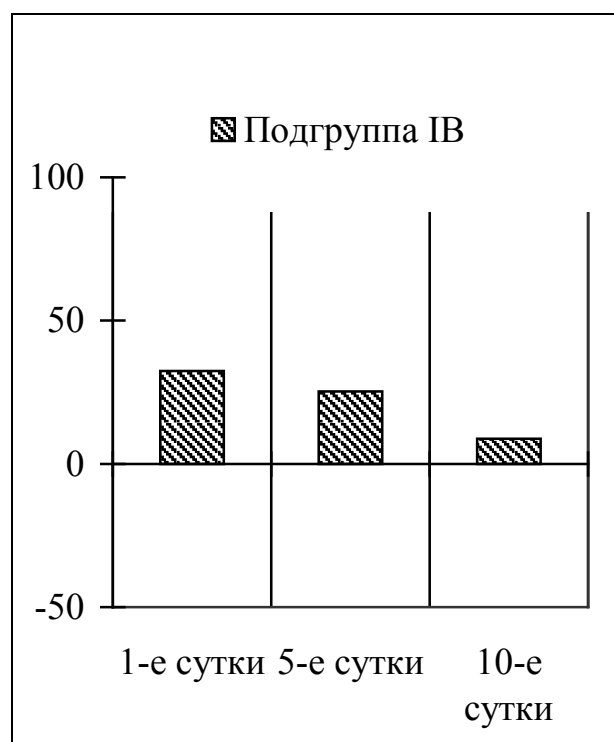
возвращался к исходным значениям, которые лежат в референсном интервале кортизолемии в норме (в контрольной группе).

Таблица 3.3 - Содержание кортизола (нмоль/л) в плазме крови пациентов подгрупп IA и IB в динамике после АГП ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода		
		1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	288,3±30,5 ^{ooo}	526,1±15,8 ^{***} oo	143,8±21,3 ^{***} ooo	207,5±10,2 ^{**} ooo
IB	490,6±98,2 ^{oo}	652,4±87,3 ^{***} ooo	614,6±77,8 ^{**} ooo	533,7±80,2 [*] oo



а



б

Рисунок 3.2. Динамика изменений уровня кортизола в периферической крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) в послеоперационном периоде (в % по сравнению с исходными значениями).

Анализ изменений кортизолемии у пациентов подгруппы IA и IB по сравнению с контрольными значениями, подтвердил разнонаправленную динамику показателя у пациентов подгруппы IA при ее однонаправленности в подгруппе IB во все сроки исследования, независимо от степени его повышения до оперативного лечения, что отражено в рисунке 3.3. В подгруппе IA исходно низкие значения уровня К (78,73% от контроля, $p < 0,001$) резко повышались на 1-е сутки после АГП (на $43,66 \pm 2,72\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем), а в последующие сроки достоверно снижались.

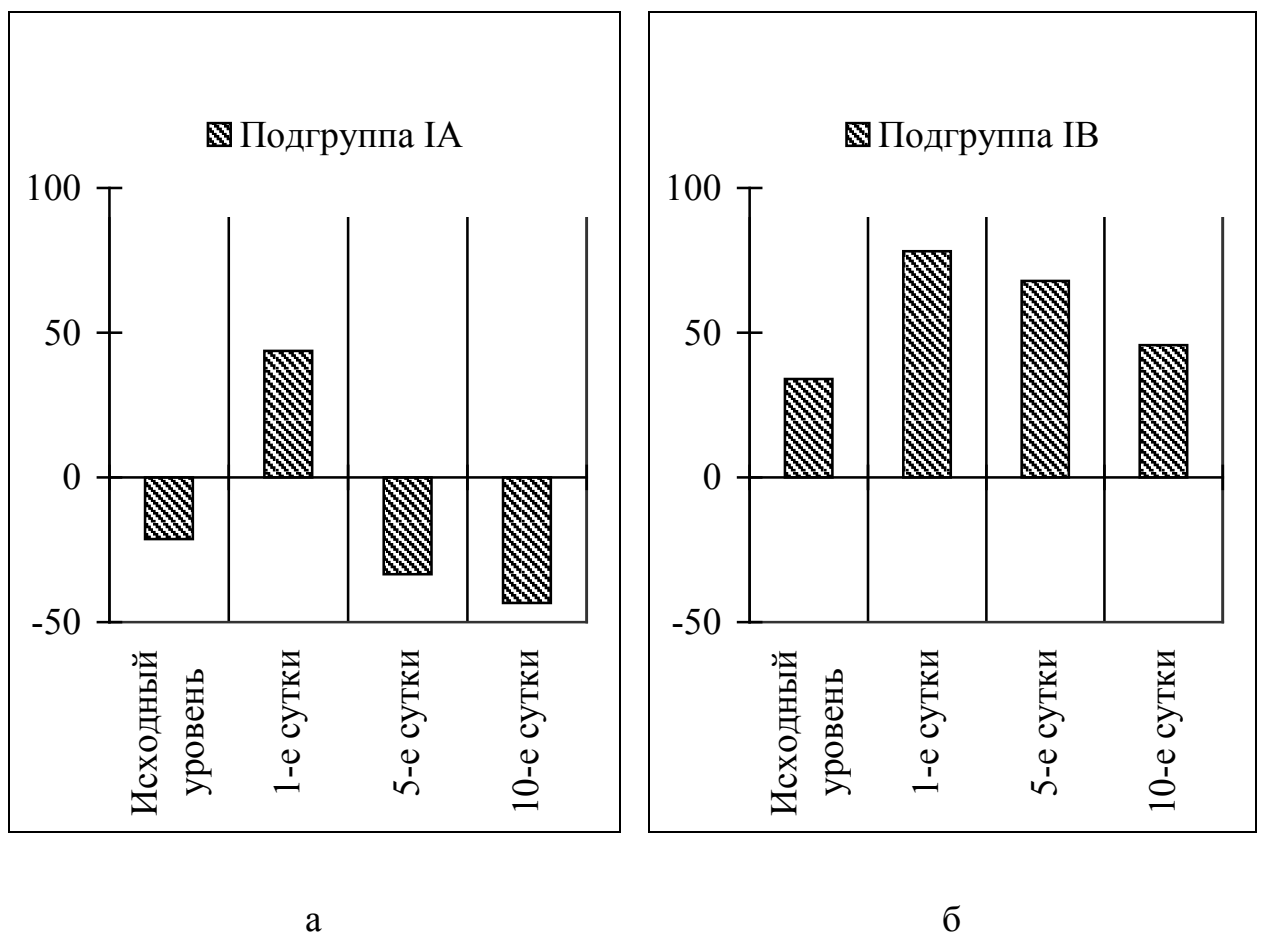


Рисунок 3.3. Динамика изменений уровня кортизола в периферической крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) в послеоперационном периоде (в % по сравнению с контрольными значениями).

Напротив, в подгруппе IB на фоне исходно повышенного содержания К в крови ($490,6 \pm 98,2$ нмоль/л) к 1-м суткам его концентрация превысила

контрольные значения на $78,15 \pm 3,24\%$ ($p < 0,001$), а в последующие сроки исследования степень прироста постепенно снижалась, сохраняясь выше контрольных значений – на 5-е сутки превышала на $67,83 \pm 2,48\%$ ($p < 0,001$), на 10-е сутки на $45,74 \pm 1,93\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, динамика значений показателя кортизолемии по сравнению с исходными значениями является показательной при оценке степени ответной реакции ГГНС на герниопластику у пациентов с грыжами ПБС.

Пациенты II-й группы в зависимости от уровня кортизолемии были разбиты по квартилям: I квартиль – содержание К в пределах $255,4-343,8$ нмоль/л ($n=22$); II квартиль – $344,0-502,7$ нмоль/л ($n=21$); III квартиль – $503,0-692,1$ нмоль/л ($n=22$); IV квартиль – $692,2-741,6$ нмоль/л ($n=22$). Средние значения концентрации К в каждом квартеле представлены в таблице 3.4. У пациентов I квартиля степень прироста кортизолемии на 1-е сутки по сравнению с контрольной недостоверно возросла на $3,46 \pm 0,99$ ($p > 0,05$), тогда как к 5-м суткам значения показателя возвращались к дооперационному уровню, а на 10-е сутки исследования снижались (на $32,33 \pm 2,65\%$, по $p > 0,001$ сравнению с контролем). Изменения уровня К во II-м квартеле проявились его значимым приростом на 1-е сутки послеоперационного периода (на $76,60 \pm 3,11\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем) и постепенно снижались, оставаясь повышенными на 5-е сутки ($39,87 \pm 1,89\%$, $p < 0,05$) и на 10-е сутки (на $12,40 \pm 1,38\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем). Сходная картина отмечалась у пациентов данной группы III квартиля, где содержание К в крови было высоким во все сроки исследования. Так, на 1-е сутки после операции значения кортизолемии возросли на $97,73 \pm 5,04\%$ ($p < 0,001$ по сравнению с контрольным), к 5-м суткам – превышали контроль на $69,44 \pm 3,71\%$ ($p < 0,001$), а на 10-е сутки – на $48,63 \pm 2,25\%$ ($p < 0,05$).

Иная тенденция имела место у пациентов IV квартиля. В первые и 5-е сутки наблюдения содержание гормона в плазме крови значимо превышал контрольный – соответственно на $84,02 \pm 2,67\%$ ($p < 0,001$) и $39,97 \pm 1,38\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – снизился на $31,70 \pm 1,73\%$ от контроля ($p < 0,05$).

Таблица 3.4 – Уровень кортизола в периферической крови (нмоль/л) пациентов с послеоперационными грыжами до и после АГП ($M \pm m$)

Квартиль	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода		
		1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$310,7 \pm 14,6^{\circ\circ}$	$378,9 \pm 20,1^{**}$	$338,3 \pm 18,8$	$247,8 \pm 11,6^{**}$ ○○○
II	$482,3 \pm 43,8^{\circ\circ\circ}$	$646,7 \pm 24,2^{**}$ ○○○	$512,2 \pm 20,3$ ○○	$411,9 \pm 15,7^{**}$ ○○
III	$601,5 \pm 37,2^{\circ\circ\circ}$	$724,1 \pm 37,2^{**}$ ○○○	$620,5 \pm 37,2$ ○○○	$544,3 \pm 37,2$ ○○
IV	$698,1 \pm 13,7^{\circ\circ\circ}$	$673,9 \pm 37,2$ ○○○	$512,6 \pm 37,2^{**}$ ○○	$250,1 \pm 37,2^{***}$ ○○

Таким образом, изменения кортизолемии в данной группе пациентов в течение послеоперационного периода, если сравнивать ее с контрольной группой, практически была сходной с таковой в I-й группе пациентов, проявлялась снижением показателя у больных с исходным уровнем гормона в пределах нижних референсных значений и его повышением у пациентов с исходно более высоким содержанием К (в пределах верхних референсных значений), что может быть обусловлено специфическими особенностями функциональных систем гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции у пациентов с грыжами ПБС.

При анализе динамики кортизолемии у пациентов II-й группы по сравнению с ее исходными значениями в течение 1-х суток уровень гормона в плазме крови достоверно повышался у больных I-III квартилей – соответственно на $21,95 \pm 1,13\%$, $34,08 \pm 2,06\%$ и $17,05 \pm 0,49\%$ ($p < 0,05$), тогда как у пациентов IV квартиля – оставался в пределах исходных значений

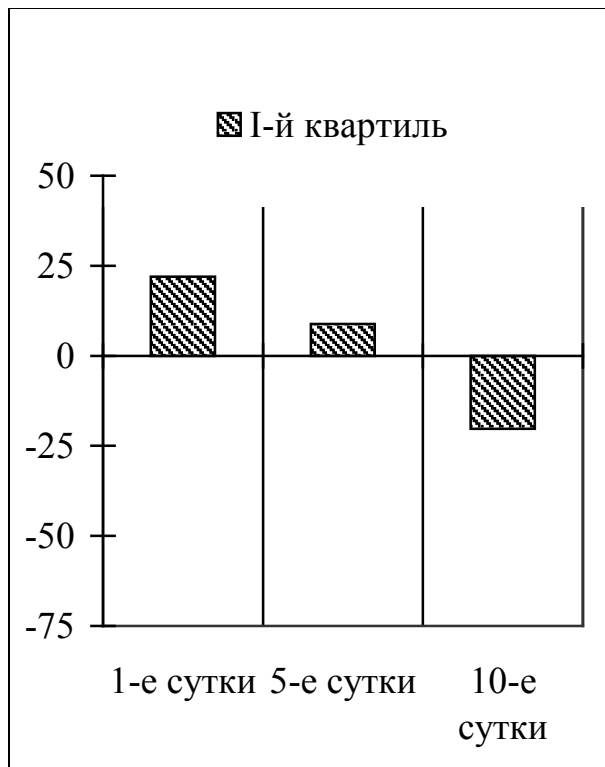
(недостоверно снижался на $3,46 \pm 1,08\%$, $p > 0,05$). Однако степень количественных изменений кортизолемии была менее выражена, чем у пациентов I-й группы, что отражено на рисунке 3.4.

На 5-е сутки после операции у пациентов II-го квартиля уровень К лишь на $6,21 \pm 0,77\%$ ($p > 0,05$) превышал исходный, а к 10-м суткам оказался на $10,62 \pm 2,65\%$ ($p < 0,05$) ниже исходного. Изменения кортизолемии у пациентов III-го квартиля на 5-е и 10-е сутки носили недостоверный характер – повышались на $3,41 \pm 1,03\%$ ($p > 0,05$) и снижались на $9,51 \pm 3,16\%$ ($p > 0,05$) соответственно по сравнению с исходным.

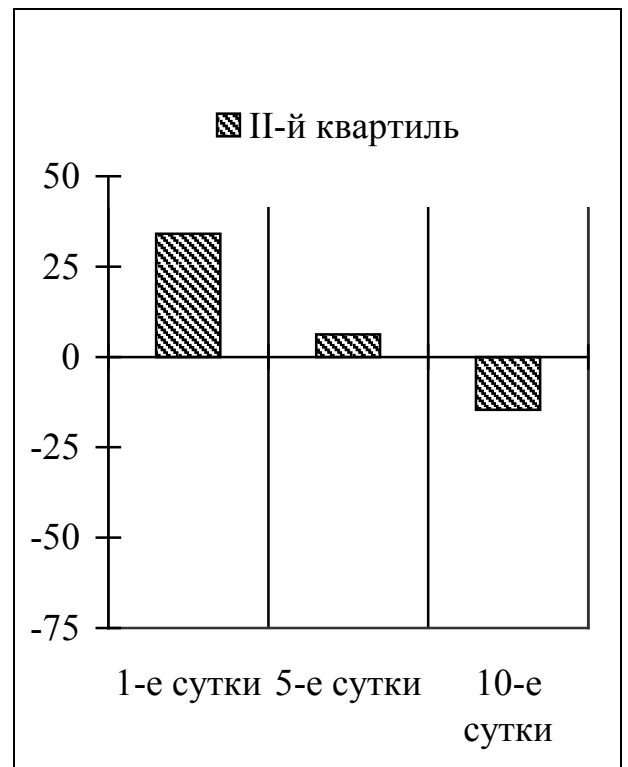
У пациентов IV квартиля уровень кортизолемии на 1-е сутки после аллогрениопластики не отличался от исходного (уменьшился на $3,46 \pm 1,99\%$, $p > 0,05$), а в последующем – прогрессивно снижались. Так, к 5-м суткам исследования уровень гормона в плазме крови снизился на $26,57 \pm 0,99\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м – на $64,17 \pm 2,69\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным.

Несмотря на повышенные по сравнению с контрольным уровнем К в плазме крови у пациентов данной группы, однонаправленные и слабо выраженные изменения секреции К по сравнению с исходным у пациентов I-III квартиля позволили объединить данных пациентов в подгруппу с нормореактивным типом реакции ГГНС (подгруппа IIА). Прогрессирующее снижение уровня гормона у пациентов IV квартиля по мере увеличения сроков после АГП позволила охарактеризовать выявленные изменения как гипозергический тип реакции ГГНС (подгруппа IIВ) (таблица 3.5).

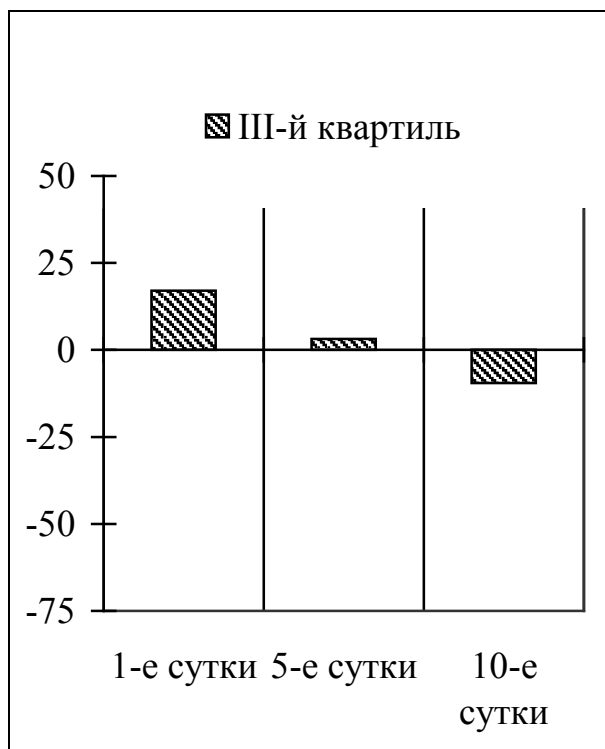
В подгруппе IIА исходные значения кортизолемии превышали контрольные на $35,91 \pm 2,07\%$ ($p < 0,05$), к 1-м суткам после операции уровень К возрос и превысил контроль на $58,54 \pm 2,61\%$ ($p < 0,001$), а в последующие сроки – снижался, но оставался повышенным по сравнению с контролем вплоть до конца периода наблюдения. У пациентов подгруппы IIВ максимально высоким по сравнению с контролем был исходный прирост уровня гормона (до лечения), который составил $90,63 \pm 3,87\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.



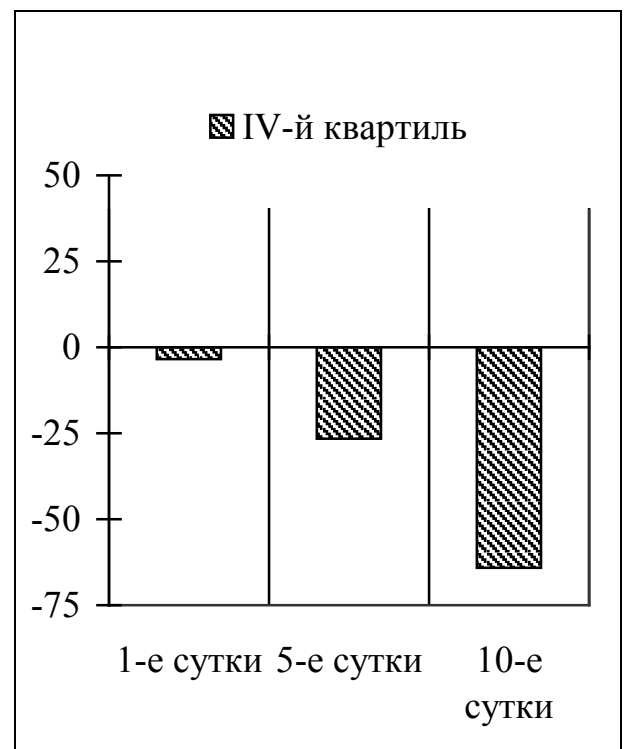
а



б



в



г

Рисунок 3.4. Динамика изменений уровня кортизола в периферической крови пациентов с послеоперационными грыжами до и после АГП (в % по сравнению с исходными значениями).

Таблица 3.5 - Содержание кортизола (нмоль/л) в плазме крови пациентов подгрупп ПА и ПВ с послеоперационными грыжами в динамике после АГП ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода		
		1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	497,7±99,2 ^{°°}	580,6±100,6 [*] °°°	488,9±76,9 °°	400,4±91,8 ^{**}
ПВ	698,1±13,7 ^{°°°}	673,9±37,2 °°°	512,6±37,2 ^{***} °°	250,1±37,2 ^{***}

По мере увеличения сроков исследования степень прироста кортизолемии постепенно снижалась – к 1-м суткам показатель превышал контроль на $84,02 \pm 2,67\%$ ($p < 0,001$), к 5-м суткам – на $39,97 \pm 1,38\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам оказался ниже контрольного на $31,70 \pm 1,73\%$ ($p < 0,05$).

Оценка динамики уровня К у пациентов подгруппы ПА в послеоперационном периоде по сравнению с исходным (до операции) позволила установить незначительное повышение кортизолемии в течение первых суток наблюдения (на $16,65 \pm 1,08\%$, $p < 0,01$), снижение его до исходного уровня к 5-м суткам и снижение на $19,54 \pm 1,22\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым до операции к 10-м суткам. У пациентов подгруппы ПВ уровень кортизолемии на 1-е сутки после аллогрениопластики не отличался от исходного (уменьшился на $3,46 \pm 1,99\%$, $p > 0,05$), а в последующем – прогрессивно снижались. Так, к 5-м суткам исследования уровень гормона в плазме крови снизился на $26,57 \pm 0,99\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м – на $64,17 \pm 2,69\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с таковым до лечения.

Динамика показателя у пациентов данных подгрупп по сравнению с контрольными значениями отражена на рисунке 3.5, а по сравнению с исходными – на рисунке 3.6.

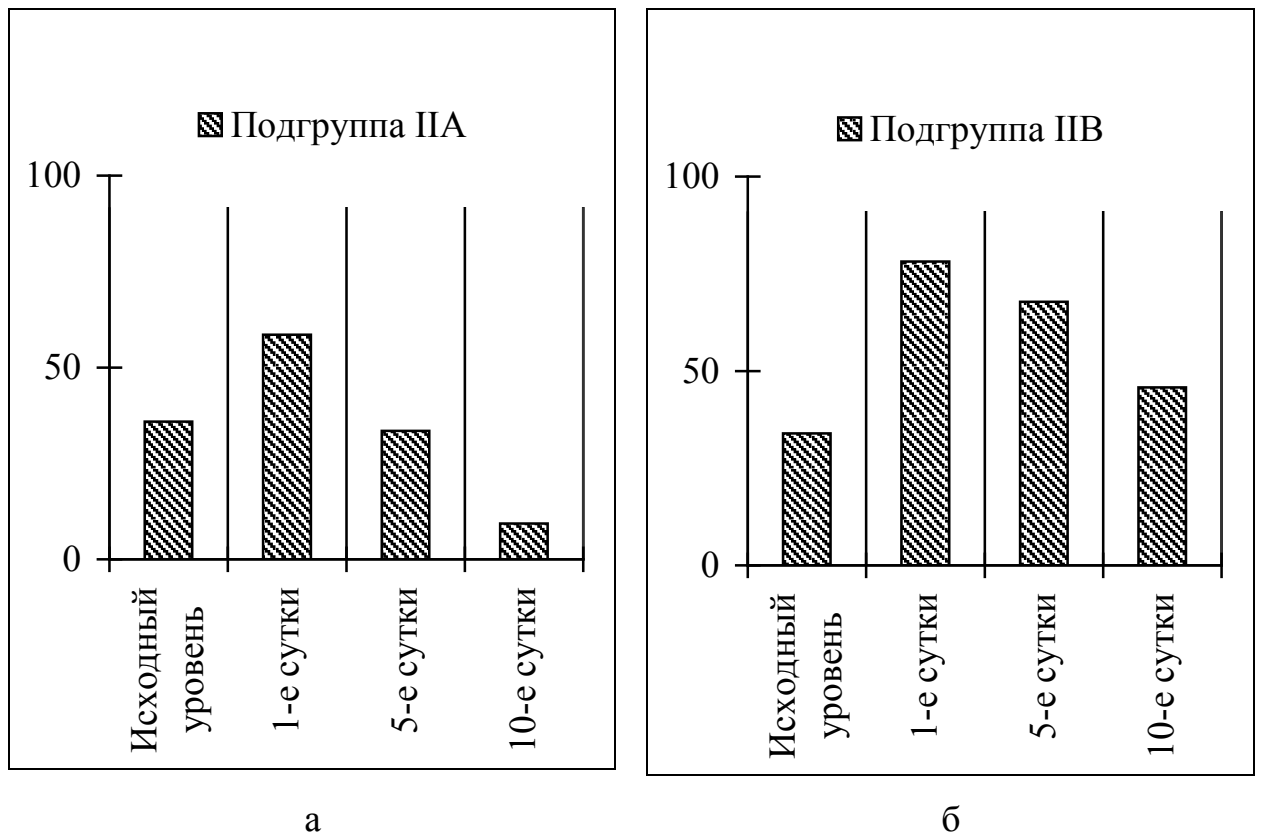


Рисунок 3.5 –Динамика изменений уровня кортизола в периферической крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) в послеоперационном периоде (в % по сравнению с контрольными значениями).

Таким образом, динамика изменений кортизолемии – результирующего показателя активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, носит специфический характер у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки и свидетельствует о существовании гетерогенных механизмов регуляции индивидуальной стресс-реактивности организма на операционную травму и синтетический имплант.

В связи с выявленными фактами в дальнейшем нами проанализировано состояние генетически детерминированных иницирующих механизмов реакции ГГНС – реактивность α_1 - и β_2 -адренорецепторов, а как их результат - плазменные уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и натрия.

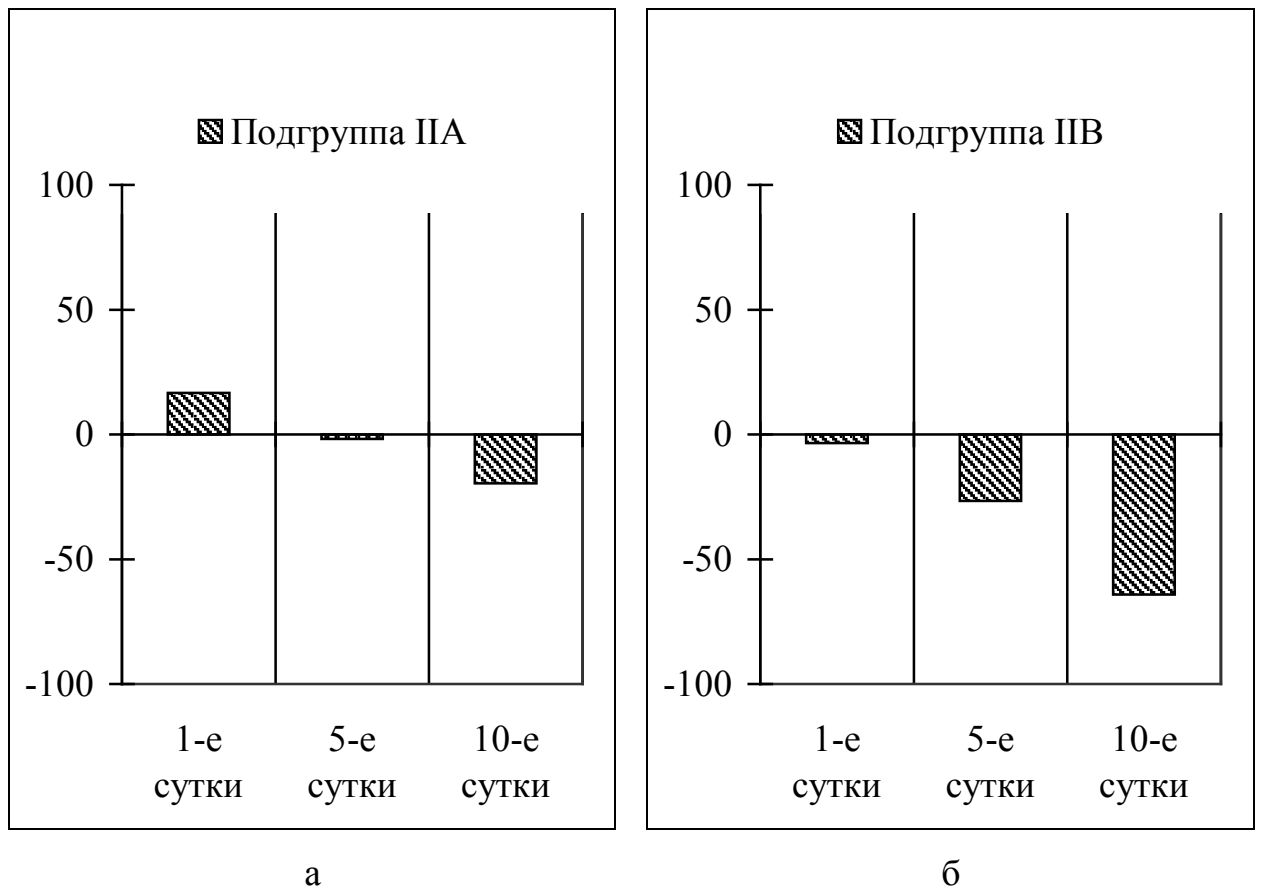


Рисунок 3.6 – Динамика изменений уровня кортизола в периферической крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) в послеоперационном периоде (в % по сравнению с исходными значениями).

3.2. Адренореактивность эритроцитов у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки

В качестве репрезентативного показателя реактивности адренорецепторов организма исследована сенситивность α_1 - и β_2 -адренорецепторов плазмолеммы эритроцитов [32, 89]. Судя по результатам исследований многочисленных зарубежных и отечественных авторов чувствительность адренорецепторов эритроцитов крови (АРЭ) является отражением двух составляющих: генетически детерминированной и приобретенной нейро-эндокринной регуляции, а также важнейшими пусковыми факторами инициации ответа ГГНС на стресс [24, 51]. Очевидно, что индивидуальные особенности активности симпато-адреналовой системы в условиях стресса, которым является оперативное вмешательство на фоне сформированной грыжи передней брюшной стенки у каждого обследованного пациента может служить диагностическим показателем индивидуальной стресс-реактивности организма. По данным ряда авторов, адреномиметики и адреноблокаторы, связываясь с альфа- и бета-адренорецепторами эритроцитов человека, изменяют агрегационную способность эритроцитов или степень их гипоосмотического гемолиза [14, 73]. Поэтому следующим этапом нашего исследования стало определение величин α_1 - и β_2 -АРЭ с помощью метода В.И. Циркин и А.В. Крысова (2011).

Согласно результатам исследований [85] изменения значений удельного веса негемолизированных эритроцитов (НГЭ) прямо пропорциональны изменениям осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ): увеличение числа НГЭ является отражением повышения ОРЭ, соответственно уменьшение удельного веса НГЭ – снижение ОРЭ. В работах [39, 80] доказано, что повышение удельного веса НГЭ по сравнению с ЭК при инкубации с адреналином (А) свидетельствует об эффективности активации α_1 -адренорецепторов эритроцитов (α АРЭ), тогда как степень снижения показателя при инкубации в комбинации адреналина и

адреноблокатора (А+АБл) по сравнению с таковой с А отражает эффективность активации β_2 -адренорецепторов эритроцитов (β АРЭ).

В контрольной группе при 45-секундной экспозиции эритроцитов в дистиллированной воде без адренергических средств удельный вес НГЭ составил $61,1 \pm 2,32\%$ (экспозиционный контроль). Инкубация эритроцитов с различными дозами А продемонстрировала дозозависимый эффект – увеличение удельного веса НГЭ венозной крови, отражающих повышенную ОРЭ, по мере увеличения концентрации А с 10^{-10} до 10^{-6} г/мл, что отражено в таблице 3.6 и на рис. 3.7.

Судя по степени изменений удельного веса НГЭ (Δ ОРЭ), эффективность активации α_1 -адренорецепторов значительно превышала таковую для β_2 -адренорецепторов. Так, в концентрации 10^{-10} г/мл эффективность активации α_1 -адренорецепторов была наименьшей (Δ ОРЭ α = 15,2 ед), однако превысила степень активации β_2 -адренорецепторов (Δ ОРЭ β = 1,5 ед) в 10,13 раз - отношение Δ ОРЭ α / Δ ОРЭ β = 10,13.

Таблица 3.6 - Удельный вес негемолизированных эритроцитов (в % к экспозиционному контролю) венозной крови пациентов контрольной группы ($M \pm m$)

Условия инкубации	ЭК, %	Концентрация адреналина, г/мл				
		10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
А	$61,1 \pm 3,4$	$76,3 \pm 3,9$ *	$81,0 \pm 4,9$ *	$83,5 \pm 4,2$ *	$87,9 \pm 3,7$ *	$93,4 \pm 5,4$ *
А+АБл	$61,1 \pm 3,4$	$74,8 \pm 3,2$ *	$77,3 \pm 2,9$ *	$77,5 \pm 4,4$ *#	$80,9 \pm 4,8$ *#	$83,2 \pm 4,0$ *#

Примечание: здесь на табл. 3.-3.10 значения показателя в % к экспозиционному контролю (ЭК) - после 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде с 2,5 мМ CaCl_2 . А – адреналин, А+АБл – адреналин+адреноблокатор; символы * и # означают, что различие с ЭК (*) и с экспозицией с А (#) достоверно ($p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни.

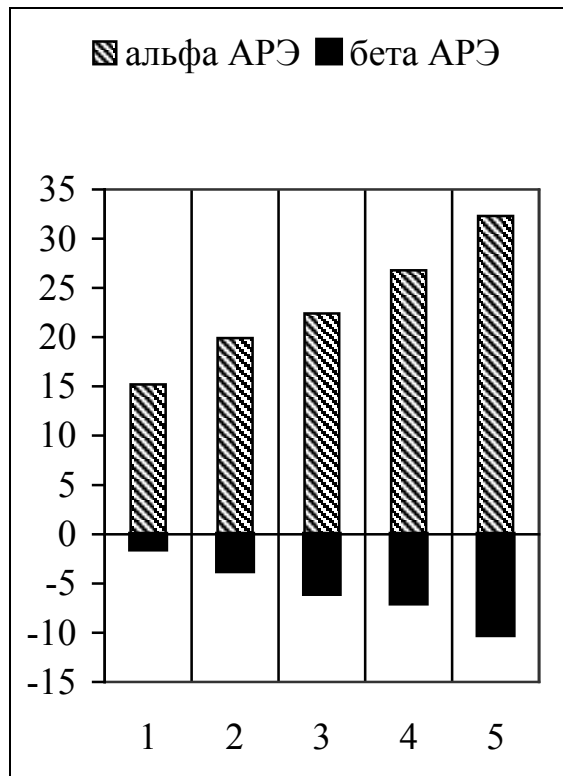


Рисунок 3.7 – Изменения удельного веса негемолизированных эритроцитов венозной крови в контрольной группе при инкубации с различными дозами А и комбинации А+АБл.

Примечание: здесь и на рис. 3.10 и 3.11 – концентрация адреналина (г/мл) 1 – 10^{-10} , 2 – 10^{-9} , 3 – 10^{-8} , 4 – 10^{-7} , 5 – 10^{-6} ; по оси ординат – изменения показателя в % при инкубации с А (серые столбики) и А+АБл (черные столбики).

По мере увеличения концентрации А (10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} г/мл) уменьшалось соотношение активации α_1 - и β_2 -адренорецепторов – в 5,37, 3,73, 3,82 и 3,16 раза, за счет значимого прироста эффективной активации α_1 -адренорецепторов по сравнению с таковой β_1 -адренорецепторов эритроцитов.

У обследованных пациентов I-й группы исходное среднее значение числа НГЭ при их 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде без адренергических средств составило $64,9 \pm 4,6\%$, что на 3,8% превысило таковое в контрольной группе ($p > 0,05$). Количественные изменения НГЭ после инкубации с адренергическими средствами у пациентов I-IV квартилей

с первичными грыжами передней брюшной стенки по сравнению с 45-минутной экспозицией в дистиллированной воде представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Удельный вес негемолизированных эритроцитов (%) венозной крови пациентов I-IV квартилей с первичными грыжами до АГП ($M \pm m$)

Исследуемые группы	ЭК, %	Концентрация адреналина, г/мл				
		10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Контроль А	61,1 $\pm$ 3,4	76,3 $\pm$ 3,9 *	81,0 $\pm$ 4,9 *	83,5 $\pm$ 4,2 *	87,9 $\pm$ 3,7 *	93,4 $\pm$ 5,4 *
Контроль А+АБл	61,1 $\pm$ 3,4	74,8 $\pm$ 3,2	77,3 $\pm$ 2,9	77,5 $\pm$ 4,4	80,9 $\pm$ 4,8	83,2 $\pm$ 4,0
I квартиль А	64,9 $\pm$ 4,6	81,7 $\pm$ 4,5	82,3 $\pm$ 5,3	84,1 $\pm$ 3,4	85,9 $\pm$ 3,6 *	88,0 $\pm$ 3,6 *
I квартиль А+АБл	64,9 $\pm$ 4,6	80,8 $\pm$ 4,1	80,5 $\pm$ 4,4	79,8 $\pm$ 3,5	77,2 $\pm$ 3,8 #	79,4 $\pm$ 4,2 #
II квартиль А	64,9 $\pm$ 4,6	83,5 $\pm$ 5,1 *	78,5 $\pm$ 3,7	78,1 $\pm$ 4,1	77,6 $\pm$ 3,2	75,8 $\pm$ 3,3
II квартиль А+АБл	64,9 $\pm$ 4,6	73,1 $\pm$ 1,6 #	72,2 $\pm$ 3,0 #	73,7 $\pm$ 3,0	73,3 $\pm$ 3,5	70,9 $\pm$ 2,5
III квартиль А	64,9 $\pm$ 4,6	80,5 $\pm$ 4,4 *	75,6 $\pm$ 3,0	74,3 $\pm$ 4,3	73,4 $\pm$ 2,9	70,6 $\pm$ 3,6
III квартиль А+АБл	64,9 $\pm$ 4,6	72,8 $\pm$ 2,3 #	67,8 $\pm$ 3,4 #	67,3 $\pm$ 2,9	66,5 $\pm$ 3,0	67,8 $\pm$ 2,7
IV квартиль А	64,9 $\pm$ 4,6	76,4 $\pm$ 3,8 *	71,2 $\pm$ 2,7	68,1 $\pm$ 2,8	66,7 $\pm$ 3,3	68,2 $\pm$ 3,3
IV квартиль А+АБл	64,9 $\pm$ 4,6	70,1 $\pm$ 1,9 #	64,4 $\pm$ 2,6 #	61,2 $\pm$ 2,2	64,1 $\pm$ 1,4	64,9 $\pm$ 1,8

Сравнительный анализ результатов оценки удельного веса НГЭ, полученных при инкубации венозной крови с различными дозами А у пациентов I-го квартиля данной группы, позволяет констатировать сходный с

контрольной группой дозозависимый эффект А – увеличение числа НГЭ по мере увеличения концентрации лиганда. Однако, в количественном отношении эффект А оказался менее выраженным по сравнению с контролем, что отражено на рисунке 3.8, причем достоверные различия проявлялись при низких концентрациях А – 10^{-8} – 10^{-6} г/мл.

Так, при концентрации А 10^{-8} г/мл прирост числа НГЭ в контроле составил 22,4% ($p < 0,05$), а у пациентов I-го квартиля он был меньше, достигая лишь 19,2%. Разница возрастала по мере увеличения концентрации лиганда: при инкубации с 10^{-7} г/мл А она составила 21% ($p < 0,05$, против 26,8% в контроле), а с 10^{-6} г/мл – 23,1% ($p < 0,05$, против 32,3% в контроле). Выявленные изменения удельного веса НГЭ у пациентов I-го квартиля при взаимодействии с различными дозами А позволяют констатировать снижение эффективности активации α АРЭ по сравнению с контрольной группой, что достоверно проявляется при низких концентрациях А.

У пациентов II-IV квартилей установили инверсию дозозависимого эффекта адреналина на удельный вес НГЭ по сравнению с контрольной группой, что проявлялось большей степенью снижения числа НГЭ при использовании низких концентраций лиганда и нивелированием эффекта по мере увеличения дозы А. Если в контроле значения числа НГЭ возрастали в 2,12 раза при изменении концентрации А с 10^{-10} до 10^{-6} г/мл, то у пациентов II-го квартиля при данных условиях инкубации они прогрессивно снижались с 18,6% ($p < 0,05$) при 10^{-10} г/мл до 10,9% при 10^{-6} г/мл адреналина.

Выявленное снижение удельного веса НГЭ венозной крови при инкубации с возрастающими дозами адреналина у данной категории пациентов является свидетельством повышения α АРЭ при малых дозах А (10^{-10} – 10^{-9} г/мл) и снижения эффективности активации данных рецепторов по мере увеличения концентрации А.

Сходная закономерность имела место и у пациентов III-го квартиля, причем степень снижения α АРЭ при инкубации с 10^{-9} – 10^{-6} г/мл адреналина была еще более выраженной, чем в I-м и II-м квартилях, о чем

свидетельствовал прирост значений числа НГЭ - соответственно 10,7%, 9,4%, 8,5% и 5,7% против 19,%, 22,4%, 26,8% и 32,3% в контроле.

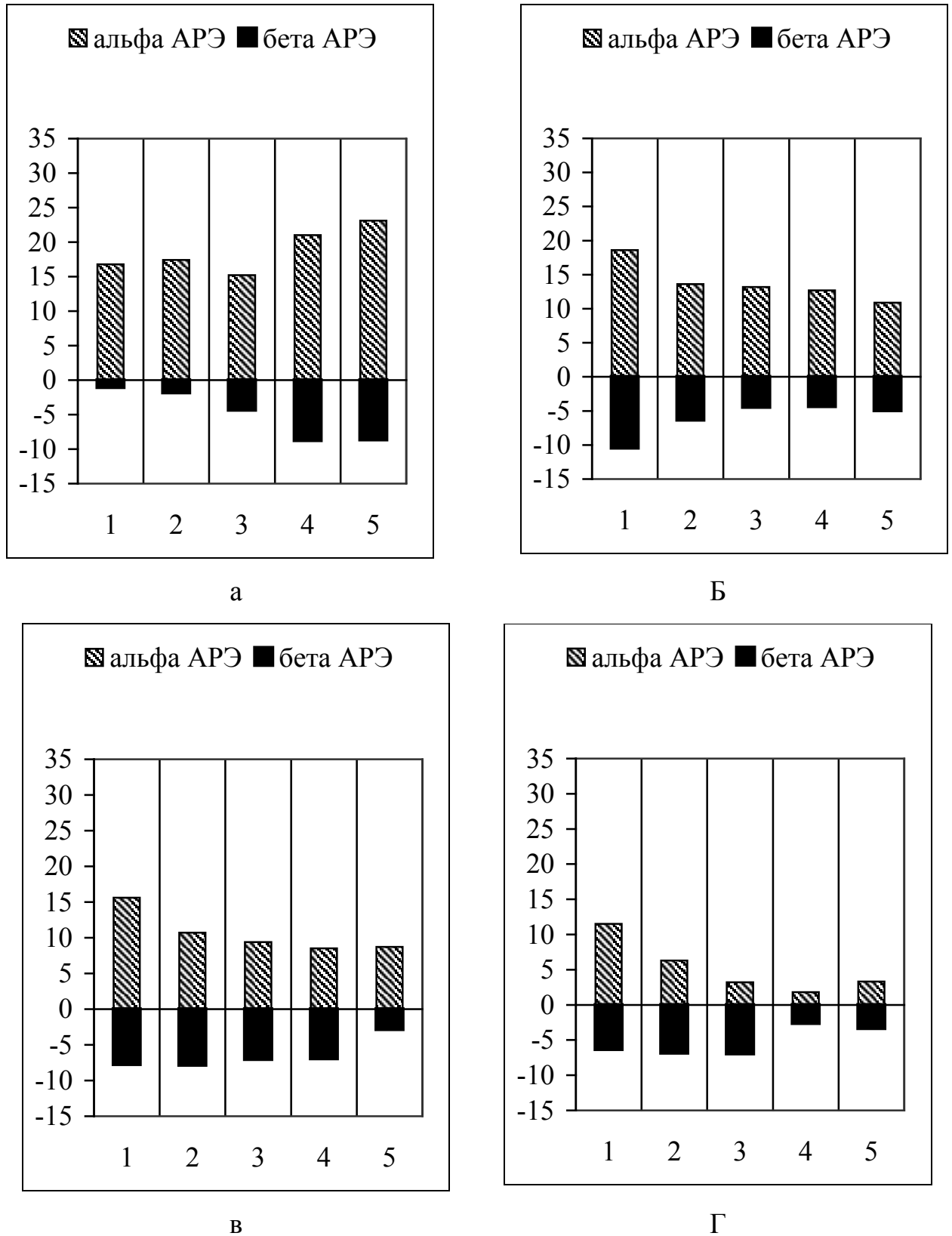


Рисунок 3.8 – Изменения удельного веса НГЭ венозной крови обследованных пациентов I-й группы при инкубации с различными дозами

адреналина (альфа АРЭ) и комбинации адреналина с адrenoблокатором (бета АРЭ).

Наиболее низкая степень активации α АРЭ отмечалась у пациентов IV-го квартиля, где прирост удельного веса НГЭ снижался с 11,5% ($p < 0,05$) при концентрации А 10^{-10} г/мл до 3,3% при концентрации лиганда 10^{-6} г/мл.

Оценка эффективности активации β АРЭ у пациентов с первичными грыжами ПБС при инкубации венозной крови с комбинацией А+АБл продемонстрировала у пациентов I-го квартиля выявила недостоверные различия степени снижения удельного веса НГЭ при малых дозах А и сопоставимый с контролем ингибирующий эффект при дозах А 10^{-7} и 10^{-6} г/мл – соответственно число НГЭ снизилось на 8,7 и 8,6% ($p < 0,05$) против 7% и 10,2% в контроле, что отражает сопоставимую с контрольной эффективность активации β АРЭ. Во II-м квартиле установили дозозависимое снижение эффективности активации β АРЭ, о чем свидетельствовало снижение степени снижения числа НГЭ по мере увеличения дозы А с 10,4% ($p < 0,05$) при инкубации с 10^{-10} г/мл адреналина до 4,9% при инкубации с 10^{-6} г/мл лиганда. Аналогичный в качественном и количественном отношении эффект имел место у пациентов III-го и IV-го квартилей.

Сравнительный анализ доминирующей эффективности α АРЭ или β АРЭ проводили по значениям отношения прироста удельного веса НГЭ - $\Delta\text{ОРЭ}\alpha/\Delta\text{ОРЭ}\beta$. При концентрации А 10^{-10} г/мл отношение прироста эффективности α АРЭ и β АРЭ у пациентов I-го квартиля составило 16,8 ед и снижалось по мере увеличения концентрации А до 2,68 ед при 10^{-6} г/мл лиганда (против 3,16 ед в контроле), что при сопоставимом с контрольным эффекте комбинации А+АБл подтверждает незначительное снижение эффективности активации α АРЭ, а значит – адренореактивности клеток.

Обращают на себя внимание стабильно низкие по сравнению с контролем значения $\Delta\text{ОРЭ}\alpha/\Delta\text{ОРЭ}\beta$ независимо от дозы А в инкубационной смеси у пациентов II-го, III-го и IV-го квартилей, что обусловлено, во-первых, повышенной реактивностью β_2 -АРЭ, выявленной при малых дозах А

(10^{-10} - 10^{-9} г/мл) и низкой сенситивностью при более высоких дозах лиганда, а во-вторых, сниженной по сравнению с контролем активностью α АРЭ. Как результат, отношение $\Delta\text{ОРЭ}\alpha/\Delta\text{ОРЭ}\beta$ у пациентов данных квартилей варьировало от 0,69 ед до 2,95 ед.

Учитывая распределение пациентов с первичными грыжами на две подгруппы в соответствии с изменениями кортизолемии в динамике послеоперационного периода, были сопоставлены особенности эффективности активации α АРЭ и β АРЭ в подгруппе IA и IB, что отражено в таблице 3.8 и на рисунке 3.10.

Таблица 3.8 – Удельный вес негемолизированных эритроцитов (%) венозной крови пациентов подгрупп IA и IB с первичными грыжами до АГП ($M \pm m$)

Исследуемые группы	ЭК, %	Концентрация адреналина, г/мл				
		10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Контроль, А	61,1 $\pm$ 3,4	76,3 $\pm$ 3,9 *	81,0 $\pm$ 4,9 *	83,5 $\pm$ 4,2 *	87,9 $\pm$ 3,7 *	93,4 $\pm$ 5,4 *
Контроль, А+АБл	61,1 $\pm$ 3,4	74,8 $\pm$ 3,2	77,3 $\pm$ 2,9	77,5 $\pm$ 4,4	80,9 $\pm$ 4,8	83,2 $\pm$ 4,0
IA, А	64,9 $\pm$ 4,6	81,7 $\pm$ 4,5	82,3 $\pm$ 5,3	84,1 $\pm$ 3,4	85,9 $\pm$ 3,6 *	88,0 $\pm$ 3,6 *
IA, А+АБл	64,9 $\pm$ 4,6	80,8 $\pm$ 4,1	80,5 $\pm$ 4,4	79,8 $\pm$ 3,5	77,2 $\pm$ 3,8 #	79,4 $\pm$ 4,2 #
IB, А	64,9 $\pm$ 4,6	79,9 $\pm$ 5,1 *	74,8 $\pm$ 3,7	72,8 $\pm$ 4,1	72,3 $\pm$ 3,2	71,9 $\pm$ 3,3
IB, А+АБл	64,9 $\pm$ 4,6	73,0 $\pm$ 4,1 #	68,4 $\pm$ 3,5 #	67,0 $\pm$ 2,5	68,0 $\pm$ 3,6	67,9 $\pm$ 3,3

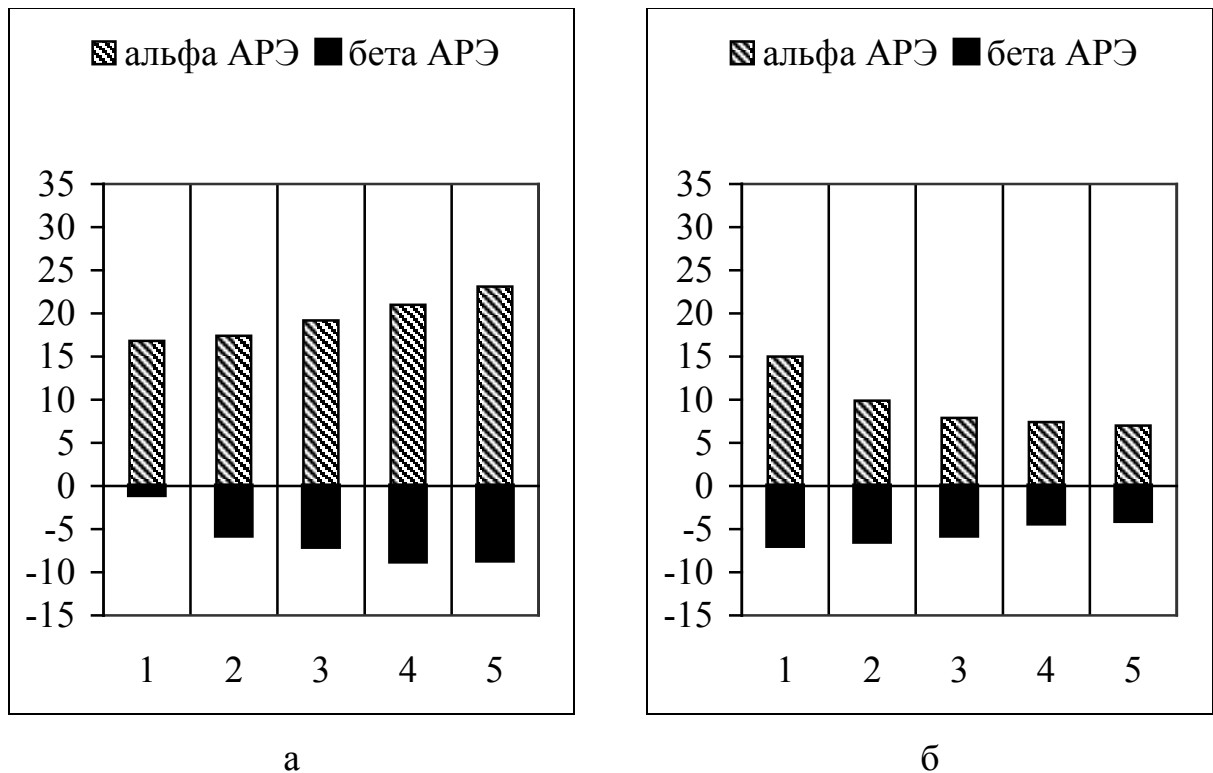


Рисунок 3.10 - Изменения удельного веса НГЭ венозной крови обследованных пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) при инкубации с различными дозами А (альфа АРЭ) и А+АБл (бета АРЭ).

Выявленная дозозависимая динамика прироста ОРЭ у пациентов разных подгрупп показала сниженную эффективность активации β АРЭ при малых дозах А на фоне сохранения активности α АРЭ практически на уровне контроля в подгруппе IA. Лишь при высоких дозах А эффективность активации обоих видов адренорецепторов возрастала и достигала контрольной. У пациентов подгруппы IB лишь при концентрации А 10^{-10} г/мл имела место достаточно высокая реактивность α АРЭ и β АРЭ, в дальнейшем же, по мере увеличения концентрации А реактивность адренорецепторов прогрессивно снижалась соответственно в 4,61 и 2,91 раза при концентрации А 10^{-6} г/мл.

У обследованных пациентов II-й группы исходное среднее значение числа НГЭ при их 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде без адренергических средств составило $72,2 \pm 5,7\%$, что достоверно на 18,16% превысило таковое в контрольной группе ($p < 0,05$). Количественные

изменения удельного веса НГЭ после инкубации с адренергическими средствами у пациентов I-IV квартилей с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки по сравнению с 45-минутной экспозицией в дистиллированной воде представлены в таблице 3.9 и на рисунке 3.11.

Как и в контрольной группе у пациентов I-го квартиля данной группы значения удельного веса НГЭ повышались по мере увеличения концентрации А с 10^{-10} до 10^{-6} г/мл. Однако, в количественном отношении степень прироста числа НГЭ в данной серии оказалась в 1,99-2,41 раза меньше, чем в контроле, что свидетельствует о сниженной эффективности активации α_1 -АРЭ. Инкубация эритроцитов пациентов II-го квартиля еще менее выраженный дозозависимый прирост показателя ОРЭ: при концентрации А 10^{-10} г/мл он составил 8,7%, а при 10^{-6} г/мл – достиг 14,5% по сравнению с ЭК. В III-м квартиле эффект минимальной дозы адреналина 10^{-10} г/мл вызывал прирост числа НГЭ на 12,2%, что было выше такового в I-м и II-м квартилях, однако не достигал контрольных значений (15,2%) в аналогичных условиях. По мере увеличения концентрации лиганда показатель слабо возрастал, достигнув 17,8% при концентрации А 10^{-6} г/мл (32,3% в контрольной группе). Установленные у пациентов I-III квартилей особенности изменения дозозависимой эффективности активации АРЭ свидетельствуют о низкой реактивности рецепторного аппарата эритроцитов. В отличие от больных I-III квартилей пациенты IV-го квартиля отличались повышенной эффективностью активации α АРЭ (10,7%) при минимальных дозах А 10^{-10} г/мл по сравнению с аналогичной при возрастающих дозах лиганда.

Однако прирост данного показателя был в 1,42 раза ниже контрольного при такой же концентрации А, что отражает снижение α АРЭ у пациентов с послеоперационными грыжами ПБС. По мере увеличения концентрации А показатель прогрессивно снижался, достигая 5,1% при инкубации с 10^{-6} г/мл адреналина.

Таблица 3.9 – Удельный вес негемолизированных эритроцитов (%) венозной крови пациентов с послеоперационными грыжами до АГП ($M \pm m$)

Исследуемые группы	ЭК, %	Концентрация адреналина, г/мл				
		10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Контроль А	$61,1 \pm 3,4$	$76,3 \pm 3,9$ *	$81,0 \pm 4,9$ *	$83,5 \pm 4,2$ *	$87,9 \pm 3,7$ *	$93,4 \pm 5,4$ *
Контроль А+АБл	$61,1 \pm 3,4$	$74,8 \pm 3,2$	$77,3 \pm 2,9$	$77,5 \pm 4,4$	$80,9 \pm 4,8$	$83,2 \pm 4,0$
I квартиль А	$72,2 \pm 5,7$	$78,5 \pm 3,6$	$80,4 \pm 4,2$	$82,2 \pm 4,9$	$84,9 \pm 2,7$ *	$88,4 \pm 2,2$ *
I квартиль А+АБл	$72,2 \pm 5,7$	$77,3 \pm 4,4$	$84,1 \pm 3,7$	$82,4 \pm 3,3$	$79,1 \pm 3,7$ #	$82,5 \pm 2,9$ #
II квартиль А	$72,2 \pm 5,7$	$80,9 \pm 4,2$	$82,8 \pm 5,1$	$83,7 \pm 3,3$	$85,4 \pm 3,1$ *	$86,7 \pm 2,8$ *
II квартиль А+АБл	$72,2 \pm 5,7$	$79,8 \pm 4,0$	$80,3 \pm 4,2$	$79,8 \pm 3,6$	$78,3 \pm 3,2$ #	$78,9 \pm 3,2$ #
III квартиль А	$72,2 \pm 5,7$	$84,4 \pm 3,5$	$83,6 \pm 3,9$	$86,0 \pm 2,9$	$87,1 \pm 3,5$ *	$90,0 \pm 3,6$ *
III квартиль А+АБл	$72,2 \pm 5,7$	$82,6 \pm 3,6$	$77,7 \pm 2,8$	$76,5 \pm 2,9$	$75,0 \pm 2,4$ #	$75,0 \pm 2,5$ #
IV квартиль А	$72,2 \pm 5,7$	$82,9 \pm 5,1$ *	$81,1 \pm 3,7$	$78,8 \pm 4,1$	$78,3 \pm 3,2$	$73,5 \pm 3,3$ 3
IV квартиль А+АБл	$72,2 \pm 5,7$	$72,3 \pm 4,3$ #	$68,8 \pm 3,8$ #	$68,5 \pm 3,5$	$68,2 \pm 3,2$	$68,4 \pm 3,0$ 0

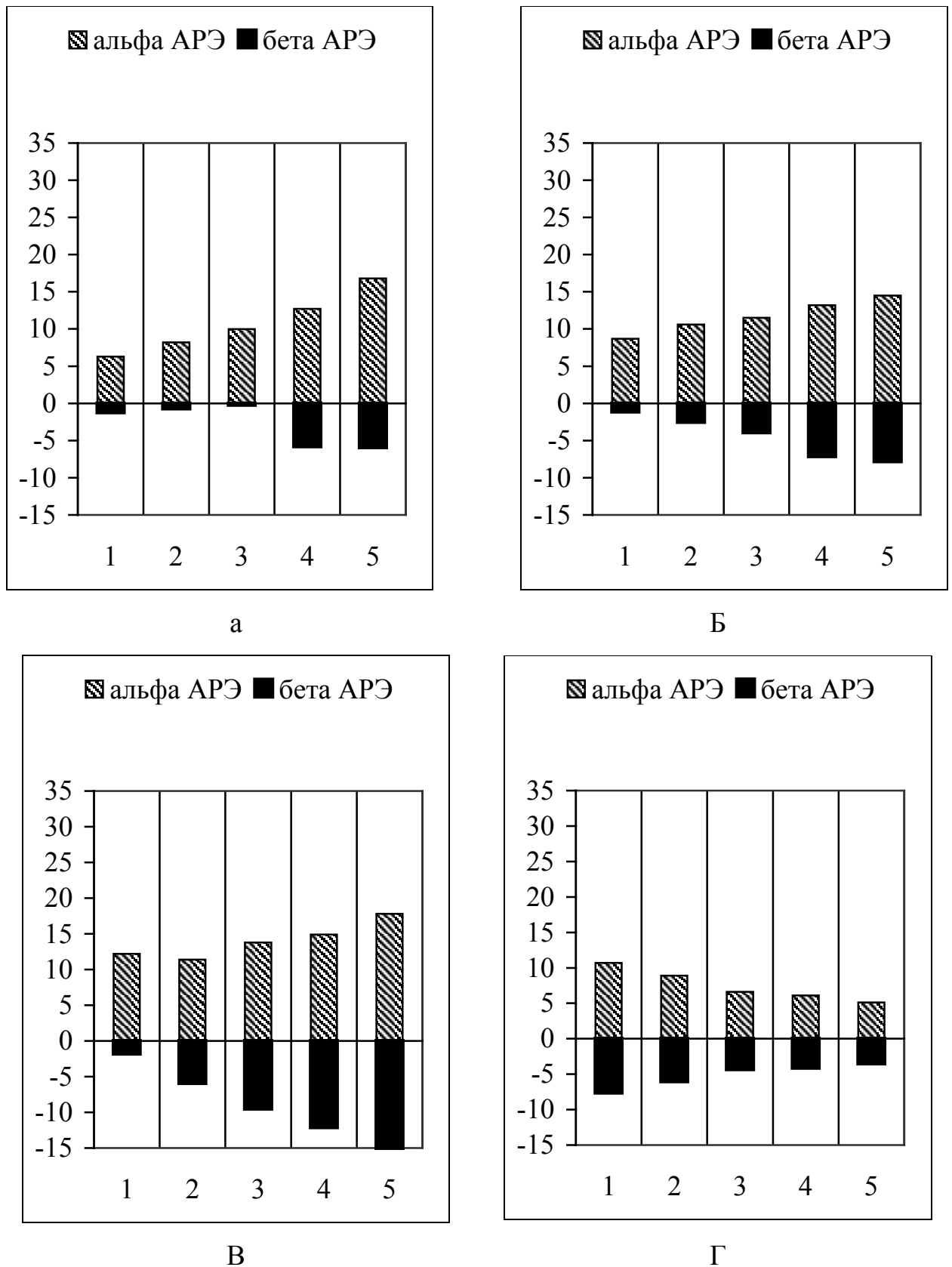


Рисунок 3.11 – Изменения удельного веса НГЭ венозной крови обследованных пациентов II-й группы при инкубации с различными дозами А (альфа APЭ) и А+АБл (бета APЭ).

При инкубации эритроцитов комбинацией А+АБл у пациентов I-III-го квартилей II-й группы выявили дозозависимое увеличение удельного веса НГЭ. Однако, у пациентов I-го квартиля этот эффект имел место лишь при высоких дозах А – 10^{-7} и 10^{-6} г/мл, составив соответственно 5,8% и 5,9% (против 7,0% и 10,2% в контроле), что свидетельствует о низкой β АРЭ. Аналогичные изменения эффективности активации β АРЭ регистрировали и у пациентов II-го квартиля, прирост которой при инкубации с 10^{-7} и 10^{-6} г/мл адреналина составил соответственно 7,1% и 7,8%.

Напротив, у пациентов III-го квартиля значимый прирост показателя наблюдался уже при концентрации А 10^{-9} г/мл, составив 5,9%, а при концентрации лиганда 10^{-8} - 10^{-6} г/мл значения активности β АРЭ дозозависимо увеличивались с 9,5% до 15,0%, превышая контрольные значения. Выявленные в III-м квартиле изменения являются отражением повышенной реактивности β_2 -АРЭ у данной категории пациентов. Напротив, у пациентов IV-го квартиля значения ОРЭ при инкубации с А+АБл дозозависимо снижались с 7,6% при концентрации А 10^{-10} г/мл до 3,5 при концентрации лиганда 10^{-6} г/мл, что свидетельствует о высокой активности β АРЭ при малых дозах адреналина.

Оценить вклад α АРЭ и β АРЭ в реализации адренореактивности позволили изменения значений отношения $\Delta\text{ОРЭ}\alpha/\Delta\text{ОРЭ}\beta$ у обследованных пациентов. Так, у больных I-го квартиля значения данного отношения были максимально высокими при концентрации А 10^{-10} – 10^{-8} г/мл и составили 5,25, 11,71 и 20,0 ед соответственно, что обусловлено ингибированием активности β_2 -АРЭ, тогда как при высоких концентрациях лиганда значения $\Delta\text{ОРЭ}\alpha/\Delta\text{ОРЭ}\beta$ составляли 2,18 и 2,74 ед (против 3,82 и 3,16 ед в контроле) ввиду более низкой активации β АРЭ. У пациентов II-го квартиля значения отношения дозозависимо снижались с 7,9 ед при минимальной дозе А до 1,85 ед при максимальной дозе А, что в количественном отношении сходно с контрольным за счет одинаковой степени ингибирования α АРЭ и β АРЭ. Относительно стабильными были значения $\Delta\text{ОРЭ}\alpha/\Delta\text{ОРЭ}\beta$ по мере

увеличения концентрации А с 10^{-9} до 10^{-6} г/мл у пациентов III-го квартиля и варьировали в пределах 1,93-1,18 ед соответственно, что было обусловлено высокой степенью реактивности β_2 -АРЭ. Аналогичная картина имела место и у пациентов IV-го квартиля, где величины $\Delta\text{ОРЭ}\alpha/\Delta\text{ОРЭ}\beta$ были наиболее статичными и располагались в пределах 1,4-1,53 ед.

Согласно распределению пациентов с послеоперационными грыжами на подгруппы была проанализирована степень эффективности активации α_1 -АРЭ и β_2 -АРЭ у пациентов подгрупп IА и IВ, что отражено в таблице 3.10 и на рисунке 3.12.

Дозозависимая динамика прироста ОРЭ у пациентов с послеоперационными грыжами показала разнонаправленный в подгруппах IА и IВ характер изменений эффективности активации адренорецепторов. Если в подгруппе IА одинаково повышалась активность α АРЭ и β АРЭ по мере увеличения концентрации А, то в подгруппе IВ – наоборот, реактивность α_1 -АРЭ и β_2 -АРЭ дозозависимо снижалась. В количественном отношении более выраженные изменения ОРЭ имели место у пациентов подгруппы IА. Ни в одной из данных подгрупп эффективность активации обоих видов адренорецепторов не достигала контрольных значений, что отражает снижение активности α АРЭ и β АРЭ.

Таким образом, исследование реактивности адренорецепторов эритроцитов у обследованных пациентов позволяет констатировать снижение в разной степени сенситивности α -адренорецепторов по сравнению с контролем, а также повышение чувствительности β -адренорецепторов эритроцитов у пациентов подгруппы IВ и IВ, выявленное при малых дозах адреналина, а также инверсию дозозависимой активности α АРЭ у пациентов данных подгрупп по сравнению с контролем и подгруппами IА и IА.

Таблица 3.10 – Удельный вес негемолизированных эритроцитов (%) венозной крови пациентов подгрупп ПА и ПВ с послеоперационными грыжами до АГП ($M \pm m$)

Исследуемые Группы	ЭК, %	Концентрация адреналина, г/мл				
		10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Контроль, А	61,1 $\pm$ 3,4	76,3 $\pm$ 3,9 *	81,0 $\pm$ 4,9 *	83,5 $\pm$ 4,2 *	87,9 $\pm$ 3,7 *	93,4 $\pm$ 5,4 *
Контроль, А+АБл	61,1 $\pm$ 3,4	74,8 $\pm$ 3,2	77,3 $\pm$ 2,9	77,5 $\pm$ 4,4	80,9 $\pm$ 4,8	83,2 $\pm$ 4,0
ПА, А	72,2 $\pm$ 5,7	81,7 $\pm$ 4,5	82,3 $\pm$ 5,3	84,1 $\pm$ 3,4	85,9 $\pm$ 3,6 *	88,0 $\pm$ 3,6 *
ПА, А+АБл	72,2 $\pm$ 5,7	80,8 $\pm$ 4,1	80,5 $\pm$ 4,4	79,8 $\pm$ 3,5	77,2 $\pm$ 3,8 #	78,9 $\pm$ 4,2 #
ПВ, А	72,2 $\pm$ 5,7	82,9 $\pm$ 5,1 *	81,1 $\pm$ 3,7	78,8 $\pm$ 4,1	78,3 $\pm$ 3,2	73,5 $\pm$ 3,3
ПВ, А+АБл	72,2 $\pm$ 5,7	72,3 $\pm$ 4,3 #	68,8 $\pm$ 3,8 #	68,5 $\pm$ 3,5	68,2 $\pm$ 3,2	68,4 $\pm$ 3,0

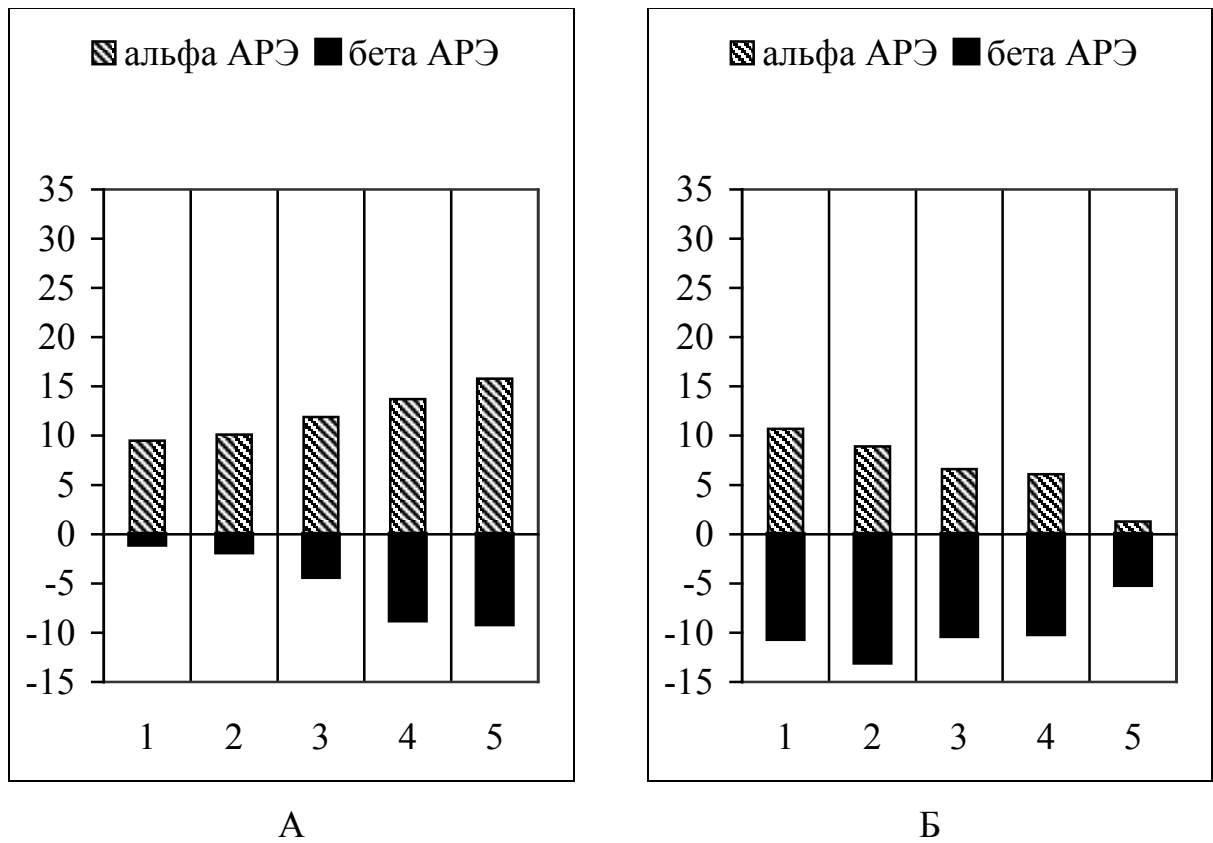


Рисунок 3.12 - Изменения ОРЭ венозной крови обследованных пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) при инкубации с различными дозами адреналина (альфа АРЭ) и комбинации адреналина с адrenoблокатором (бета АРЭ).

3.3. Динамика изменений уровня АКТГ и натрия в крови у пациентов с грыжами живота после герниопластики

Отражением физиологической функциональной обратной связи в ГГНС являются взаимоотношения уровней К и АКТГ [21], в связи с чем нами исследовано плазменное содержание АКТГ у пациентов обеих групп.

Исходные значения содержания АКТГ в плазме крови пациентов с первичными грыжами ПБС составили $30,86 \pm 1,28$ пг/мл и оказались недостоверно выше контрольных на $13,87 \pm 3,44\%$ ($p > 0,05$). Поскольку исходный уровень кортизолемии отличался значимо у пациентов в I-IV квартилях, то нами проанализирован уровень АКТГ в каждом квартиле, что отражено в таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Содержание АКТГ (пг/мл) в плазме крови пациентов I группы в динамике после АГП ($M \pm m$)

Квартиль	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода		
		1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$34,7 \pm 2,9^\circ$	$20,7 \pm 3,1^{***}$ oo	$48,5 \pm 3,5^{***}$ oo	$32,9 \pm 1,8$ oo
II	$37,6 \pm 2,3^{\circ\circ}$	$34,4 \pm 1,8^*$ oo	$35,1 \pm 2,7$ oo	$29,0 \pm 2,2^{**}$ oo
III	$33,7 \pm 1,8^\circ$	$32,7 \pm 1,9^{**}$	$35,3 \pm 0,8^{**}$	$28,5 \pm 3,5^{**}$
IV	$34,8 \pm 3,0^{\circ\circ}$	$30,2 \pm 1,2^{***}$ oo	$28,6 \pm 1,6^{***}$	$32,0 \pm 2,4^{***}$ oo

Примечание: здесь на таблицах 3.12-3.18 достоверность значений по сравнению с контролем $^\circ$ - $p < 0,01$, $^{\circ\circ}$ - $p < 0,05$, $^{\circ\circ\circ}$ - $p < 0,001$; по сравнению с исходным (до лечения) * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

Так, у больных I-го квартиля исходные значения содержания гормона превышали контрольные на $28,04 \pm 0,93\%$ ($p < 0,01$). В дальнейшем имели место разнонаправленные изменения концентрации АКТГ в плазме крови – на 1-е сутки его содержание снизилось на $23,81 \pm 1,25\%$ ($p < 0,05$), на 5-е сутки значимо повысилось (на $78,96 \pm 2,94\%$, $p < 0,01$), а к 10-м суткам вернулось до исходных значений ($23,44 \pm 0,99\%$, $p < 0,05$), что отражено в таблице 3.11 на рисунке 3.14.

Во II-м квартиле имел место наиболее высокий по сравнению с контролем исходный уровень АКТГ – он был выше на $38,74 \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$). На 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода его уровень стабилизировался, но был выше контрольного соответственно на $26,93 \pm 1,13\%$ и $29,52 \pm 0,78\%$ по сравнению с контрольным ($p < 0,05$). На 10-е сутки продукция гормона снизилась и была на уровне контрольной, недостоверно превысив ее на $7,01 \pm 0,83\%$ ($p > 0,05$). Практически сходная динамика уровня АКТГ имела место у пациентов III-го квартиля – исходно повышенная продукция гормона (на $20,66 \pm 1,54\%$, $p < 0,01$ по сравнению с контролем) сохранялась на таком уровне до 5-х суток исследования и лишь к 10-м суткам достигала контрольных значений. Иная картина отмечалась в динамике уровня АКТГ у пациентов IV-го квартиля. Так, прирост исходно повышенного плазменного содержания гормона (на $28,41 \pm 0,96\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем) уменьшался на 1-е сутки, сохраняясь повышенным на $11,44 \pm 0,52\%$ ($p < 0,01$) и к 10-м суткам снижался до исходных значений. Тем не менее, к 10-м суткам после АГП у пациентов данного квартиля содержание АКТГ превысило контрольные значения на $18,08 \pm 1,33\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, наибольший размах колебаний плазменного уровня гормона имел место у пациентов I-го квартиля, тогда как в остальных квартилях его динамика по сравнению с контролем носила более стабильный характер, что подтверждают таблица 3.12 и рисунок 3.13.

Таблица 3.12 - Содержание АКТГ (пг/мл) в плазме крови пациентов подгрупп IA и IB в динамике после АГП ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода		
		1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	$34,7 \pm 2,9^{\circ}$	$20,7 \pm 3,1^{***}$ °°	$48,5 \pm 3,5^{***}$ °	$32,9 \pm 1,8$ °°
IB	$35,1 \pm 1,3^{\circ\circ}$	$32,4 \pm 1,8$ °°	$31,7 \pm 1,3$ °°	$29,7 \pm 2,0^*$ °

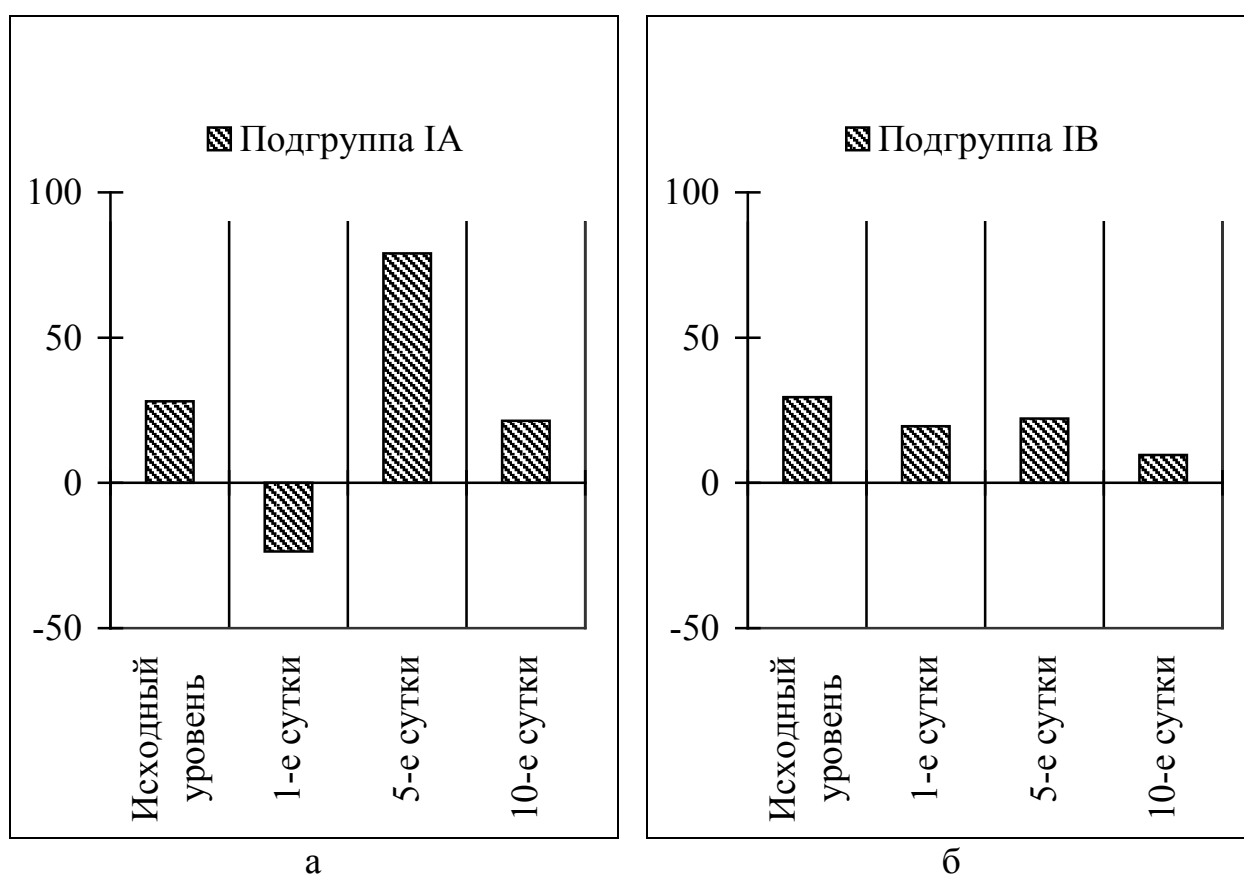


Рисунок 3.13 – Динамика прироста плазменного уровня АКТГ у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в подгруппе IA (а) и IB(б) до и после АГП (в % по сравнению с контролем).

Сравнение продукции АКТГ у пациентов выделенных нами подгрупп (IA и IB) подтвердило вариабельность содержания АКТГ в плазме крови у пациентов подгруппы IA и относительную его инертность у пациентов

подгруппы IB при равноценно повышенном исходном уровне. В подгруппе IA обращали на себя внимание разнонаправленные изменения уровня гормона на 1-е и 5-е сутки после операции – соответственно снизился на $23,81 \pm 1,73$ % ($p < 0,01$) и повысился на $78,96 \pm 3,18$ % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Тогда как у пациентов подгруппы IB исходно повышенный по сравнению с контролем уровень гормона сохранялся таковым на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода и незначительно снижался к 10-м суткам, оставаясь повышенным на $9,63 \pm 0,51$ % ($p < 0,01$).

Выявленную нами динамику содержания АКТГ подтверждают изменения его плазменного уровня по сравнению с исходными значениями, что отражено на рисунке 3.14.

У пациентов I-го квартиля на 1-е сутки послеоперационного периода уровень АКТГ снизился на $34,7 \pm 1,66$ % по сравнению с исходным ($p < 0,05$), на 5-е сутки – возрос на $39,77 \pm 2,06$ % ($p < 0,05$), а к концу исследования восстановился до исходных значений. Сходная динамика показателя имела место у пациентов II-го и III-го квартилей, где к 1-м суткам содержание гормона снизилось на $8,57 \pm 0,72$ % ($p < 0,01$) и $2,96 \pm 0,63$ % ($p > 0,05$) по сравнению с исходным, на 5-е сутки – недостоверно отличался, а на 10-е сутки – значимо уменьшался на $22,87 \pm 0,99$ % ($p < 0,05$) и $15,43 \pm 0,58$ % ($p < 0,05$) соответственно. Достоверное снижение концентрации АКТГ имело место у пациентов IV-го квартиля на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода – соответственно на $13,12 \pm 0,75$ % ($p < 0,05$) и $17,81 \pm 1,02$ % ($p < 0,05$) по сравнению с таковым до лечения, тогда как к 10-м суткам степень снижения показателя составила всего $8,04 \pm 1,73$ % ($p > 0,05$).

При сравнении подгрупп пациентов выявленная разнонаправленная динамика уровня АКТГ в подгруппах IA и IB сохранялась, что отражено на рисунке 3.15.

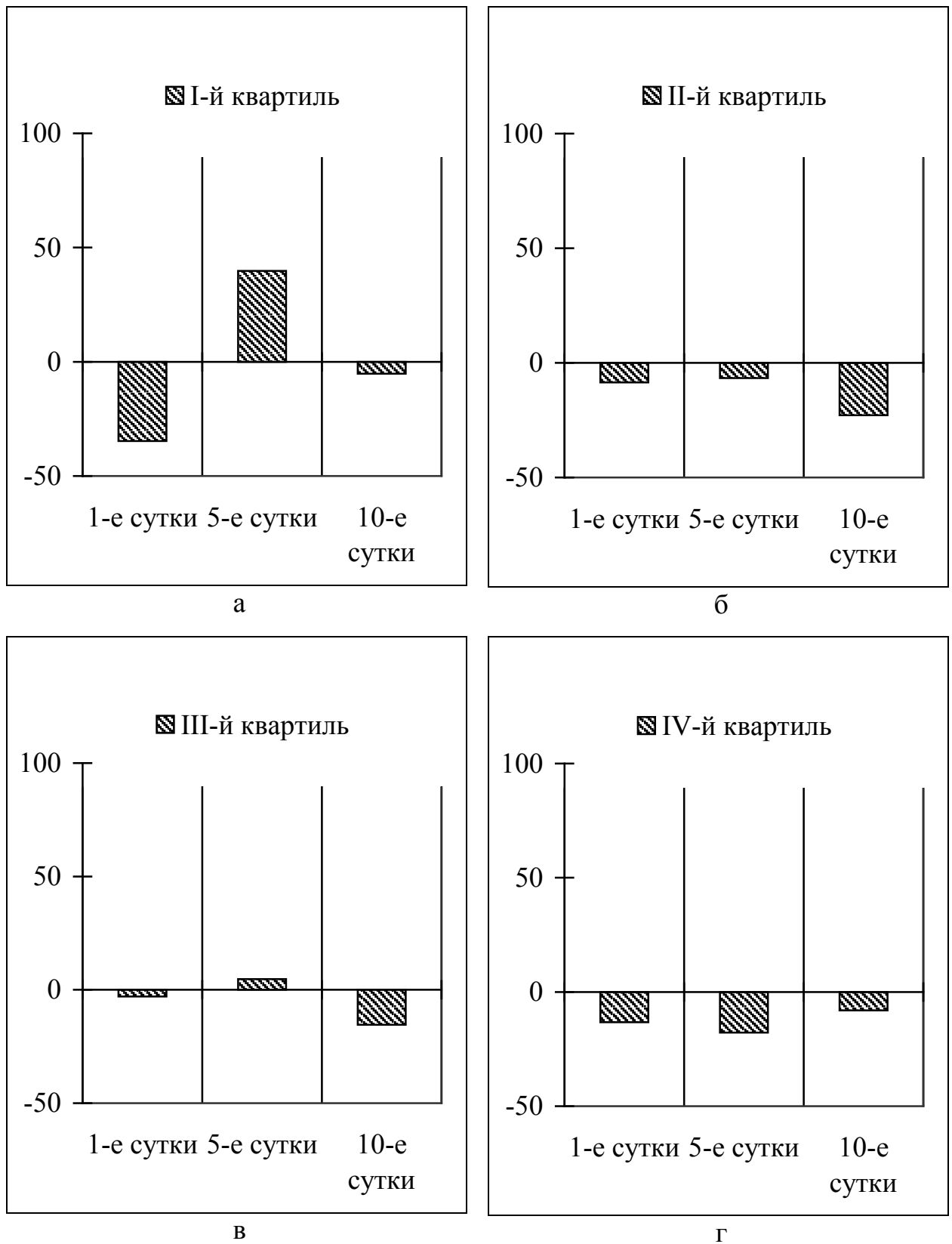


Рисунок 3.14 - Динамика прироста плазменного уровня АКТГ у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до и после АГП (в % по сравнению с исходным).

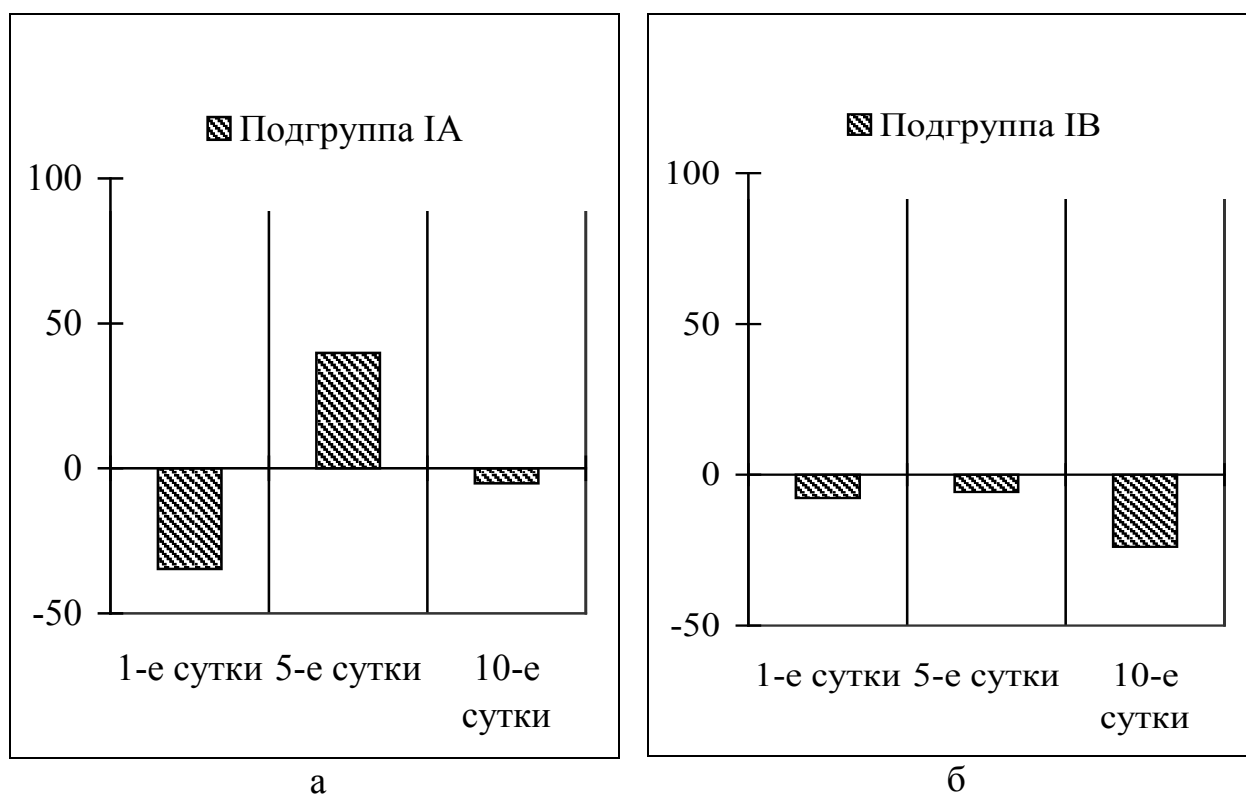


Рисунок 3.15 - Динамика прироста плазменного уровня АКТГ у пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) в % по сравнению с исходным до и после АГП.

Исследование исходного (до лечения) уровня АКТГ в плазме крови пациентов с послеоперационными грыжами ПБС позволило выявить его снижение в I-м квинтиле на $63,46 \pm 2,59\%$ ($p < 0,05$), во II-м квинтиле – на $74,53 \pm 3,06\%$ ($p < 0,05$), в III-м – на $60,51 \pm 3,11\%$ ($p < 0,05$), в IV-м – на $29,15 \pm 1,15\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, что демонстрируют данные таблицы 3.13 и рисунка 3.18.

После оперативного вмешательства уровень АКТГ у пациентов I-III-го квинтилей отличался резкими колебаниями в течение периода наблюдения. В I-м квинтиле содержание гормона возросло и превысило контрольный на $16,31 \pm 0,88\%$ ($p < 0,05$). На 5-е и 10-е сутки после АГП уровень АКТГ прогрессивно снижался соответственно на $23,61 \pm 1,17\%$ ($p < 0,05$) и $41,7 \pm 2,08\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Таблица 3.13 - Содержание АКТГ (пг/мл) в плазме крови пациентов II группы в динамике после АГП ($M \pm m$)

Квартиль	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода		
		1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$9,9 \pm 0,7^{\circ\circ}$	$71,3 \pm 4,7^{***}$ $\circ\circ$	$20,7 \pm 1,1^{**}$ $\circ\circ$	$15,8 \pm 0,9$ $\circ\circ$
II	$6,9 \pm 0,6^{\circ\circ}$	$58,4 \pm 2,8^{***}$ $\circ\circ\circ$	$18,1 \pm 0,5^{**}$ $\circ\circ$	$17,0 \pm 1,2^{**}$
III	$10,7 \pm 0,5^{\circ\circ}$	$51,7 \pm 1,6^{***}$ $\circ\circ\circ$	$22,3 \pm 1,2^{**}$ $\circ\circ$	$20,1 \pm 0,6^{**}$ $\circ\circ$
IV	$19,4 \pm 0,9^{\circ}$	$21,5 \pm 0,7$ $\circ\circ$	$17,6 \pm 0,7$ $\circ\circ$	$16,9 \pm 0,7$ $\circ\circ\circ$

Сходная, но более выраженная в количественном отношении, динамика имела место у пациентов II-го и III-го квартиля, причем наиболее высокий прирост уровня гормона отмечался на 1-е сутки после операции. Во II-м квартиле спустя сутки его прирост составил $115,5 \pm 0,83\%$ ($p < 0,001$), а в III-м – $90,77 \pm 3,85\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольным. К 5-м и 10-м суткам наблюдения содержание АКТГ было меньше контрольных значений на $33,21 \pm 1,40\%$ ($p < 0,05$) во II-м квартиле и на $37,27 \pm 2,02\%$ ($p < 0,05$) в III-м квартиле. Иной была динамика показателя у пациентов IV-го квартиля, которая демонстрировала инертность показателя во все сроки исследования. Так, исходно сниженная по сравнению с контролем концентрация гормона незначительно повышалась к 1-м суткам после операции, оставаясь ниже контроля на $20,66 \pm 0,94\%$ ($p < 0,05$), а в последующие сроки наблюдения она продолжала снижаться на $35,05 \pm 1,18\%$ ($p < 0,05$) и $37,63 \pm 2,61\%$ ($p < 0,001$) соответственно.

При сравнении изменения содержания АКТГ у пациентов выделенных подгрупп с контролем данная динамика сохранялась, что отражено на таблице 3. 14 и на рисунке 3.19.

Таблица 3.14 - Содержание АКТГ (пг/мл) в плазме крови пациентов подгрупп ПА и ПВ в динамике после АГП ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходные значения	Длительность послеоперационного периода		
		1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$9,2 \pm 0,9^{\circ\circ\circ}$	$60,5 \pm 6,2^{***}$ °°°	$20,4 \pm 0,6^{***}$ °°	$17,5 \pm 1,2^{***}$ °°°
ПВ	$19,4 \pm 0,9^{\circ}$	$21,5 \pm 0,7$ °°	$17,6 \pm 0,7$ °°	$16,9 \pm 0,7^{*}$ °°°

Анализ изменений содержания АКТГ по сравнению с исходным у пациентов с послеоперационными грыжами ПБС показал значимые его колебания, причем наибольший прирост уровня гормона имел место на 1-е сутки у пациентов I-III-го квартилей, где она превышал исходный в 7,20, 8,46 и 4,83 раза соответственно. Прирост плазменного уровня АКТГ у пациентов IV-го квартиля к 1-м суткам после АГП был минимальным и недостоверным, составив $10,82 \pm 3,05\%$ ($p > 0,05$) от такового до лечения. В последующие сроки наблюдения показатель постепенно снижался и к 10-м суткам исследования снизился на $12,88 \pm 0,93\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, что подтверждает выявленный выше репрессивный характер изменений содержания гормона у пациентов IV-го квартиля.

Исследование динамики уровня АКТГ в подгруппах ПА и ПВ продемонстрировало аналогичные закономерности – резкий подъем концентрации гормона на 1-е сутки после операции у пациентов подгруппы ПА, многократно превышающий исходный, и его относительную резистентность в течение всего периода наблюдения у пациентов подгруппы ПВ.

Принимая во внимание установленные [15, 17, 19] факты высвобождения АКТГ в аденогипофизе гетерогенными популяциями кортикотропцитов – чувствительными к кортикотропин-рилизинг-гормону или вазопрессину, для косвенной оценки функционального эффекта

последнего нами исследована динамика содержания натрия в плазме крови пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки.

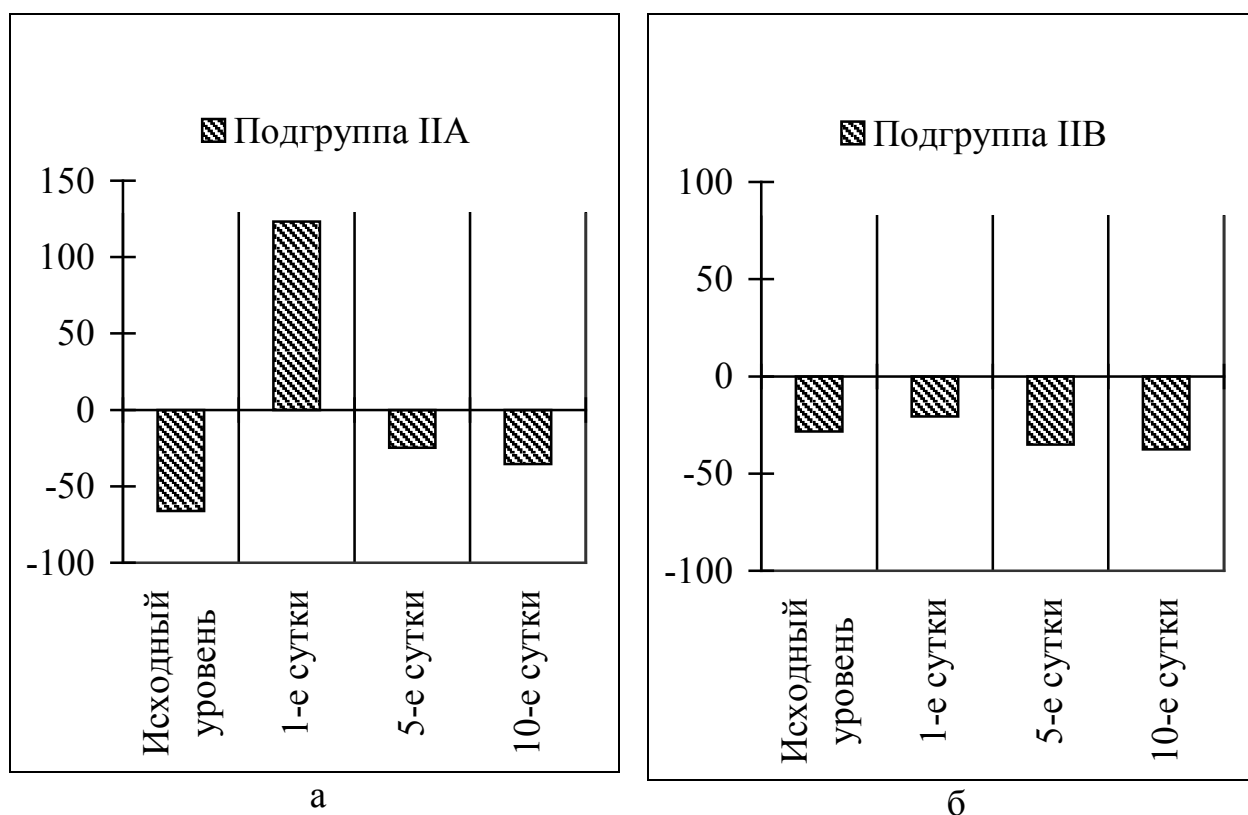


Рисунок 3.19 - Динамика прироста плазменного уровня АКТГ у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки подгруппы ПА (а) и ПВ (б) в % по сравнению с контрольным до и после АГП.

Изменения плазменного уровня натрия у пациентов до оперативного вмешательства показали недостоверные его отличия от контрольного, варьируя в пределах 5,74-9,52%. У пациентов I-го квартиля содержание натрия превышало контрольное на $8,76 \pm 1,03\%$ ($p > 0,05$), а во II-IV квартилях оказался ниже контроля на $6,63 \pm 0,57\%$ ($p < 0,01$), $9,52 \pm 0,46\%$ ($p < 0,05$) и $5,74 \pm 1,05\%$ ($p > 0,05$) соответственно, что отражено в таблице 3.15 и на рисунке 3.21.

У пациентов I-го квартиля к 1-м суткам уровень натрия в крови повысился на $13,37 \pm 1,22\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, а в последующие сроки исследования возвращался к контрольным значениям.

Таблица 3.15 - Динамика плазменного уровня натрия (моль/л) у пациентов I группы до и после АГП ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	150,36 $\pm$ 1,27	156,72 $\pm$ 3,15* °°	141,41 $\pm$ 1,62*	139,71 $\pm$ 1,16**
II	129,07 $\pm$ 2,31°	132,25 $\pm$ 2,77	132,80 $\pm$ 2,25	131,34 $\pm$ 2,05
III	125,07 $\pm$ 2,08°°	126,74 $\pm$ 1,86 °°	131,55 $\pm$ 1,19*	130,42 $\pm$ 1,66*
IV	130,30 $\pm$ 3,30	126,00 $\pm$ 2,14 °°	130,32 $\pm$ 1,54	130,23 $\pm$ 1,84

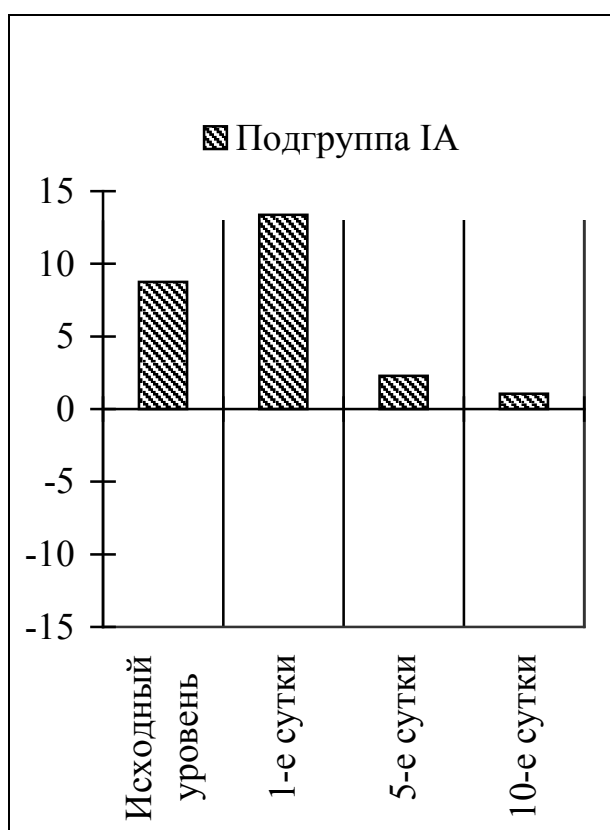
Изменения натриемии у пациентов II-го квартиля были минимальными по сравнению с другими квартилями и недостоверно отличались от контрольной. В III-м квартиле содержание натрия в плазме крови, в отличие от такового в I-м квартиле, незначительно снижалось в 1-е сутки после операции (на 8,32 $\pm$ 0,56%, $p < 0,05$ по сравнению с контролем), а на 5-е и 10-е сутки были ниже на 3,93 $\pm$ 0,91% ($p > 0,05$) и 4,99 $\pm$ 0,87% ($p > 0,05$). Аналогичное в количественном отношении снижение плазменной концентрации натрия имело место у пациентов IV-го квартиля.

Анализ различий динамики плазменного уровня натрия в подгруппах IA и IB подтвердил реактивность исходно повышенного показателя в 1-е сутки после операции в подгруппе IA с последующим восстановлением до контрольного уровня, несмотря на исходно повышенный уровень иона до операции. Тогда как в подгруппе IB существенной разницы в снижении концентрации натрия в крови до и после оперативного вмешательства не выявили, что отражено в таблице 3.16 и на рисунке 3.22.

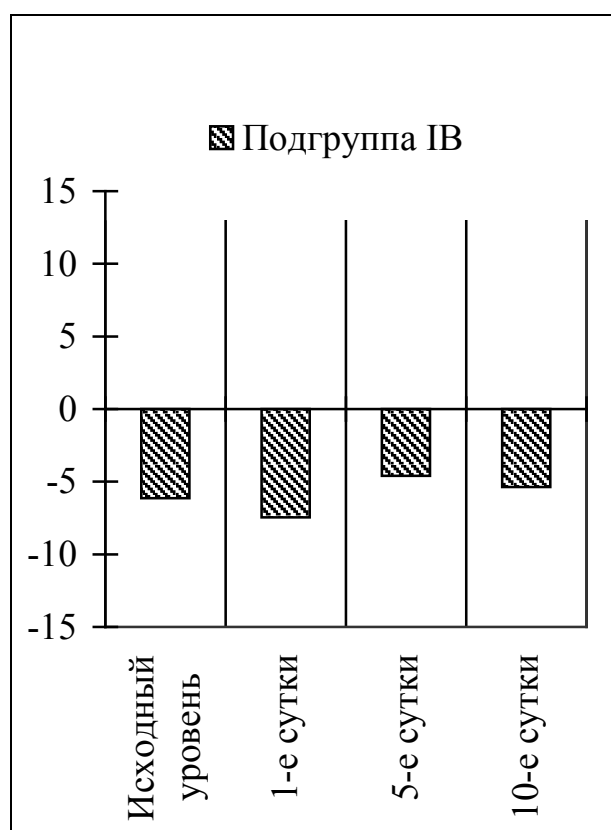
Выявленная динамика изменений натрия в крови обследованных пациентов может служить отражением разнонаправленных функциональных эффектов вазопрессина [18].

Таблица 3.16 - Динамика плазменного уровня натрия (моль/л) у пациентов подгрупп IA и IB с первичными грыжами передней брюшной стенки до и после АГП ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	150,36 $\pm$ 1,27	156,72 $\pm$ 3,15* °°	141,41 $\pm$ 1,62*	139,71 $\pm$ 1,16**
IB	129,76 $\pm$ 2,18	127,92 $\pm$ 1,33 °	131,88 $\pm$ 1,04*	130,83 $\pm$ 1,21



а



Б

Рисунок 3.22 – Динамика плазменного уровня натрия у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки подгруппы IA (а) и IB (б) по сравнению с контрольным до и после АГП.

Сравнительный анализ динамики уровня натрия в крови у пациентов I группы по сравнению с исходным подтвердил реактивность показателя в течение всего периода наблюдения у пациентов I-го квартиля. Если в течение 1-х суток после операции концентрация натрия повышалась на $4,23 \pm \%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, то на 5-е и 10-е сутки – снижалась на $5,91 \pm \%$ ($p < 0,01$) и $7,08 \pm \%$ ($p < 0,05$), что отражено на рисунке 3.23.

У пациентов II-го и III-го квартиля динамика уровня натрия в крови была сходной и проявлялась недостоверным повышением показателя на 1-е сутки с последующим приростом к 5-м суткам исследования на $5,34 \pm 1,06 \%$ ($p > 0,05$) и $5,18 \pm 0,95 \%$ ($p > 0,05$) соответственно. Напротив, к 10-м суткам у пациентов II-го квартиля показатель снижался до исходного уровня, а у пациентов III-го квартиля сохранялся повышенным на $4,28 \pm 0,21 \%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным. Пациенты IV-го квартиля характеризовались стабильностью плазменного уровня натрия во все сроки исследования, поскольку его изменения не имели достоверных отличий по сравнению с контролем.

Изучение различий уровня натрия в крови у пациентов подгрупп IA и IB подтвердило разнонаправленный характер изменений на 1-е и 5-10-е сутки у пациентов подгруппы IA и отсутствие существенной динамики содержания иона у пациентов подгруппы IB, что подтверждают данные рисунка 3.24.

У пациентов II группы установили повышенный исходный уровень натрия в плазме крови, прирост которого составил $6,76-8,21 \%$ по сравнению с контрольным ($p < 0,05$). В I-м квартиле увеличение концентрации натрия в крови было минимальным по сравнению с пациентами других квартилей – $6,76 \pm 0,24 \%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

В динамике послеоперационного периода у пациентов I-го квартиля содержания натрия в крови не отличалось от контрольного, но, учитывая его исходно повышенный уровень до операции, можно констатировать его снижение, сохраняющееся стабильным на протяжении всех сроков наблюдения, что отражено в таблице 3.17 и на рисунке 3.25.

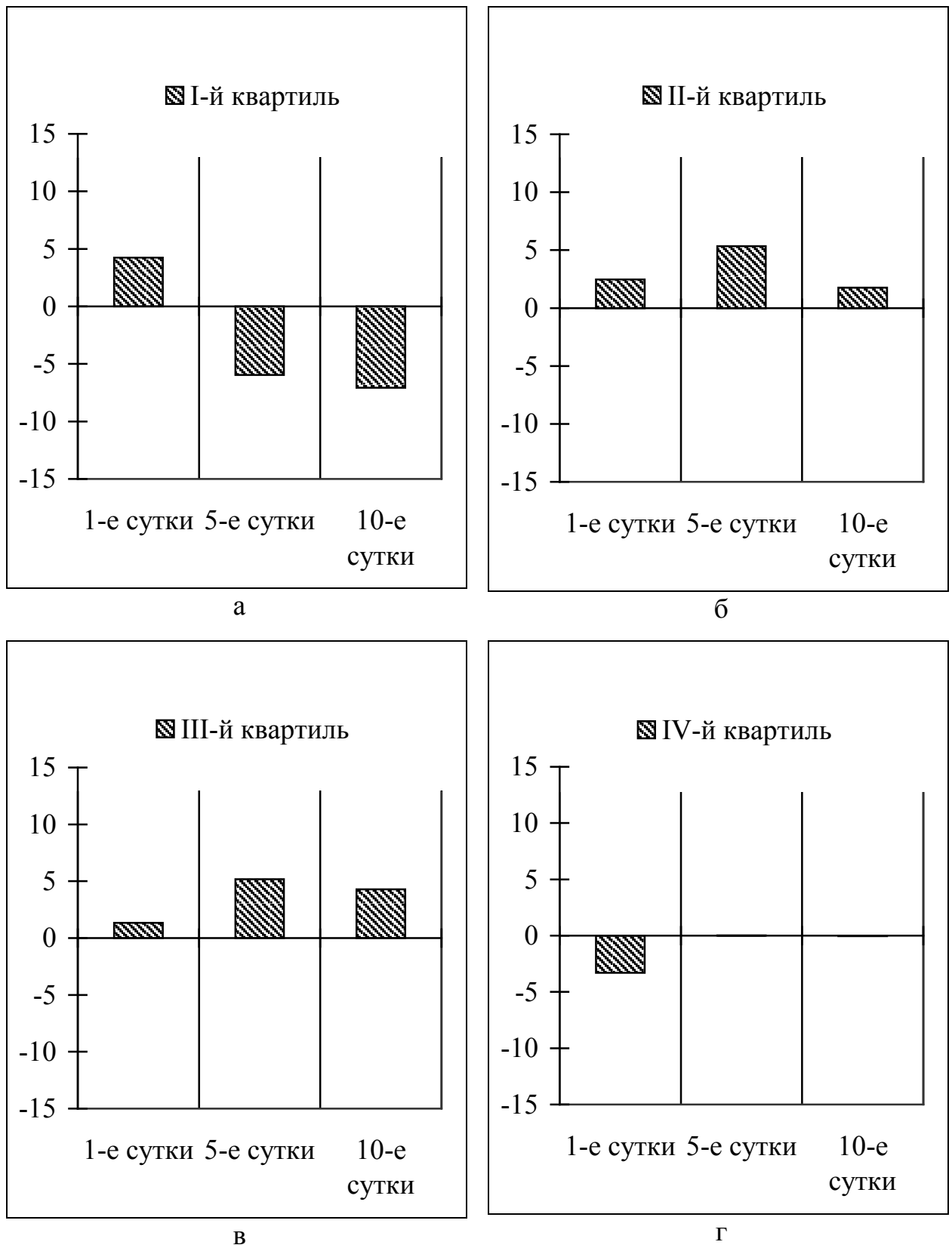


Рисунок 3.23 - Динамика плазменного уровня натрия у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до и после АГП (в % по сравнению с исходным).

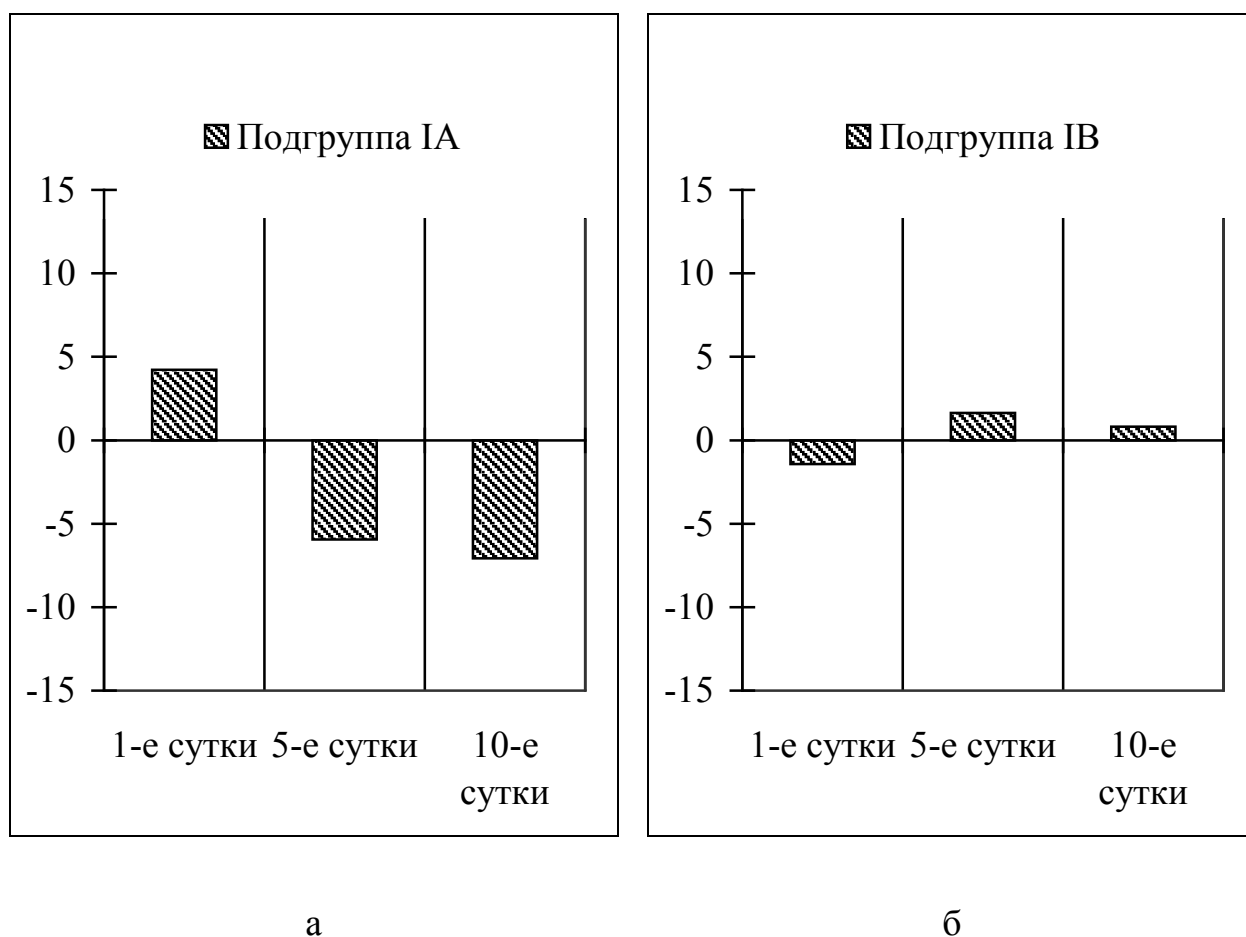


Рисунок 3.24 – Динамика плазменного уровня натрия у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки подгруппы IA (а) и IB (б) до и после АГП (в % по сравнению с исходным).

Во II-м и III-м кватриле у пациентов имели место исходно повышенные уровни натрия в крови по сравнению с контрольным – соответственно на $7,66 \pm 0,31\%$ ($p < 0,05$) и $8,21 \pm 0,40\%$ ($p < 0,05$). Сходным образом плазменная концентрация иона снижалась у пациентов обоих кватрилей к 1-м суткам после АГП соответственно на $7,08 \pm 0,25\%$ ($p < 0,05$) и $4,45 \pm 0,12\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями.

В течение 5-10-х суток исследования содержание иона сохранялось стабильным и не отличалось от контрольного. Обращает на себя внимание размах колебаний показателя у пациентов IV-го кватриля. Так, исходно сниженный уровень натрия в крови (на $7,46 \pm 0,30\%$, $p < 0,05$ по сравнению с

контролем) в течение 1-х суток после операции снижался на $3,53 \pm 0,41\%$ ($p > 0,05$), на 5-е сутки его значения максимально возросли на $12,63 \pm 1,03\%$ ($p < 0,05$) от контрольных, а к 10-м суткам наблюдения сохранялся повышенным по сравнению с контролем, превысив его на $11,35 \pm 0,89\%$ ($p < 0,05$).

Таблица 3.17 - Динамика плазменного уровня натрия (моль/л) у пациентов II группы до и после АГП ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$147,59 \pm 1,62^{\circ\circ}$	$139,77 \pm 1,26^*$ °°	$138,83 \pm 1,59^{**}$	$138,56 \pm 2,42^*$
II	$148,84 \pm 2,53^{\circ\circ}$	$128,45 \pm 1,71^{***}$ °°	$137,95 \pm 2,14^{**}$	$136,69 \pm 1,88^{**}$
III	$146,35 \pm 2,17^{\circ\circ}$	$132,08 \pm 2,24^{**}$ °°	$136,24 \pm 2,31^{**}$	$137,41 \pm 2,37^*$
IV	$148,56 \pm 1,69^{\circ\circ}$	$133,36 \pm 2,07^{***}$ °°	$155,77 \pm 3,02^*$ °°	$153,95 \pm 2,18^*$ °°

При сравнении динамики концентрации натрия в крови по сравнению с таковой до операции у пациентов II-й группы установили, что характер изменений был сходным у пациентов I-III-го квартилей. Так, на 1-е сутки после АГП показатель снижался по сравнению с исходным, причем по степени снижения квартили пациентов распределились следующим образом: $II > III > I$.

Сниженный уровень натрия в крови сохранялся у пациентов данных квартилей на 5-е и 10-е сутки исследования в пределах 5,93-8,16%, причем достоверный характер изменения носили у пациентов II-го и III-го квартилей. Пациенты IV-го квартиля отличались разнонаправленными изменениями плазменного уровня натрия в течение послеоперационного периода. Если к 1-м суткам после операции показатель снижался на $10,23 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$), как и

у пациентов I-III квартилей, то на 5-е сутки уровень натрия в крови повышался на $4,81 \pm 0,08\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, что сохранялось вплоть до 10-х суток наблюдения, что отражено на рисунке 3.26.

Таблица 3.18 - Динамика плазменного уровня натрия ($M \pm m$) у пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после АГП

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$147,97 \pm 2,24^{\circ\circ}$	$134,62 \pm 1,63^{***}$ °°	$138,11 \pm 2,06^{**}$	$137,99 \pm 2,40^{**}$
ПВ	$148,56 \pm 1,69$	$133,36 \pm 2,07^{***}$ °°	$155,77 \pm 3,02^*$ °°°	$153,95 \pm 2,18^*$ °°

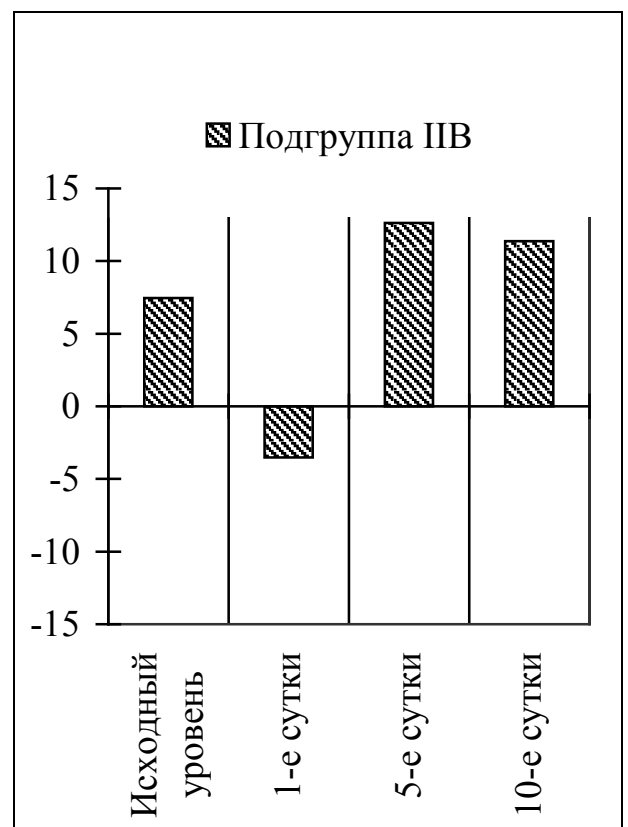
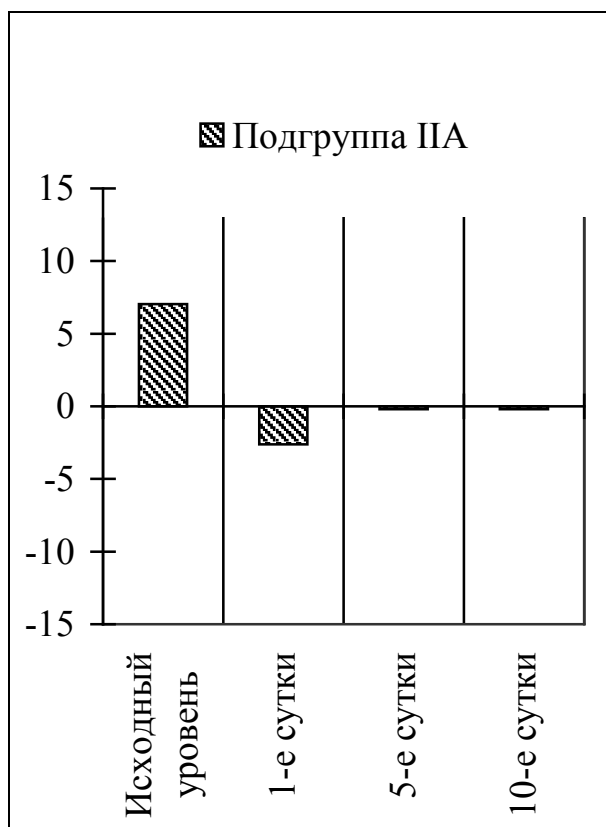


Рисунок 3.26 - Динамика плазменного уровня натрия у пациентов подгруппы ПА (а) и ПВ (б) с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки до и после АГП (в % по сравнению с контрольным).

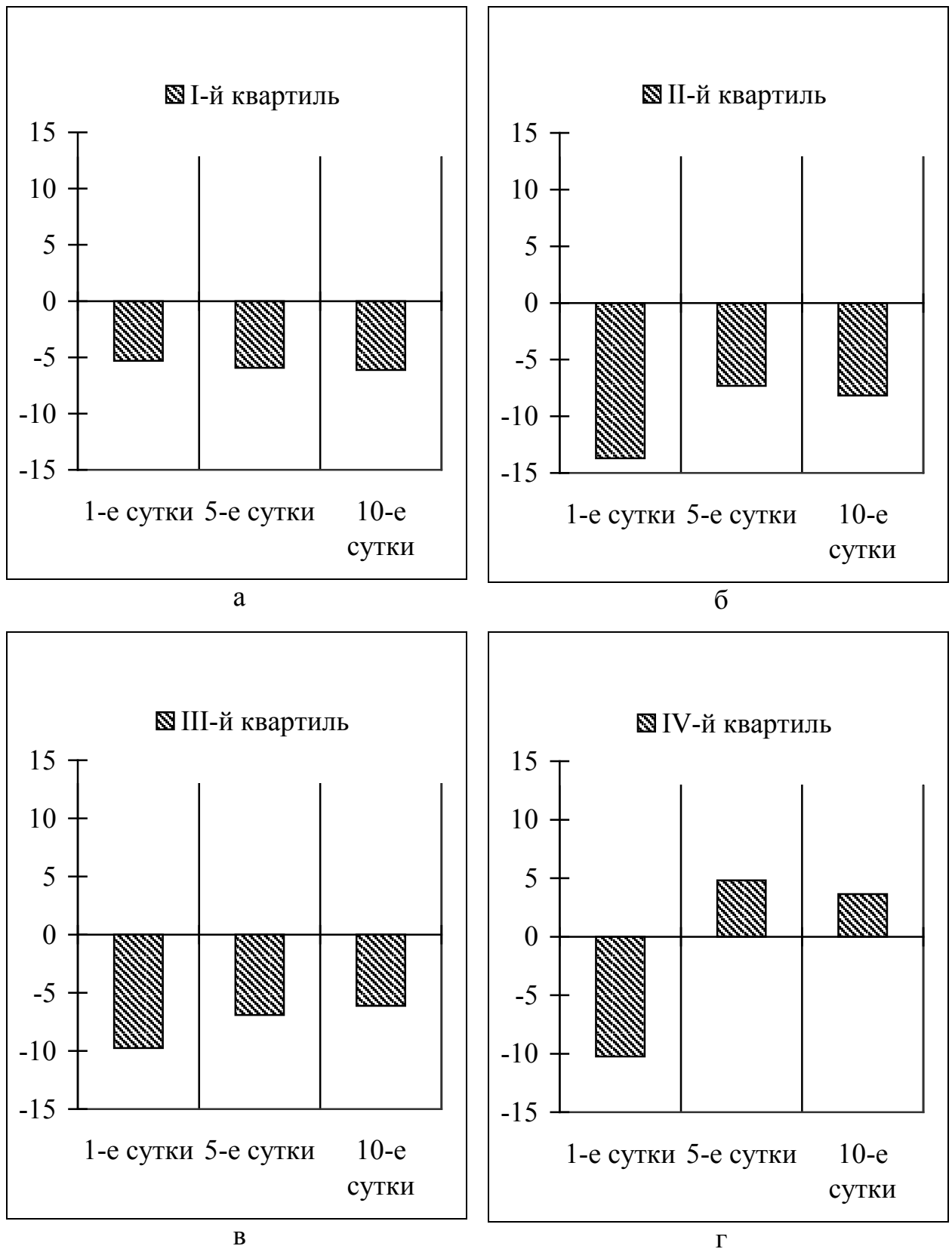


Рисунок 3.27 - Динамика плазменного уровня натрия у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки до и после АГП (в % по сравнению с исходным).

Изучив динамику плазменного уровня натрия при распределении пациентов с послеоперационными грыжами ПБС на подгруппы установили, что при исходно повышенных и равнозначных значения показателя в обеих подгруппах к 1-м суткам после операции содержания иона в крови было на уровне контрольных значений, на 5-е сутки проявили существенные различия между подгруппами. Так, в подгруппе ПА плазменная концентрация натрия сохранялась стабильной на уровне контрольных значений, а в подгруппе ПВ – значимо повышалась (на $12,68 \pm 0,77\%$, $p < 0,05$ от контроля) и сохранялась таковой до 10-х суток исследования, что отражено в таблице 3.18 и на рисунке 3.26.

Сопоставление динамики показателя у пациентов подгрупп ПА и ПВ подтвердил выявленную закономерность – сниженный уровень натрия в крови у пациентов подгруппы ПА в течение всего срока наблюдения и повышение концентрации иона у пациентов подгруппы ПВ на 5-е и 10-е сутки после операции по сравнению с исходным при первоначальном снижении показателя спустя сутки после АГП, что отражено на рисунке 3.28.

Корреляционный анализ изученных исходных (до АГП) показателей состояния центральных звеньев нейроэндокринной регуляции у пациентов подгруппы IA продемонстрировал высокую обратную связь между плазменными уровнями К и АКТГ ($r = -0,754$; $p < 0,05$), и прямую – между активностью АКТГ- $\alpha_{APЭ}$ ($r = 0,781$; $p < 0,001$), что свидетельствует о преимущественном контроле секреции К симпато-адреналовой системой. При этом у пациентов подгруппы IA выявлена прямая корреляционная связь между уровнем К и $\alpha APЭ$ ($r = 0,683$), что подтверждает эффективность симпато-адреналовой регуляции секреции гормона. Отрицательная связь между изменениями концентрация натрия в крови и реактивностью β_2 -адренорецепторов клеток свидетельствует о вовлечении в нейроэндокринную регуляцию у пациентов подгруппы IA и КТРГ-вазопрессинового механизма контроля кортизолемии, что отражено в таблице 3. 19.

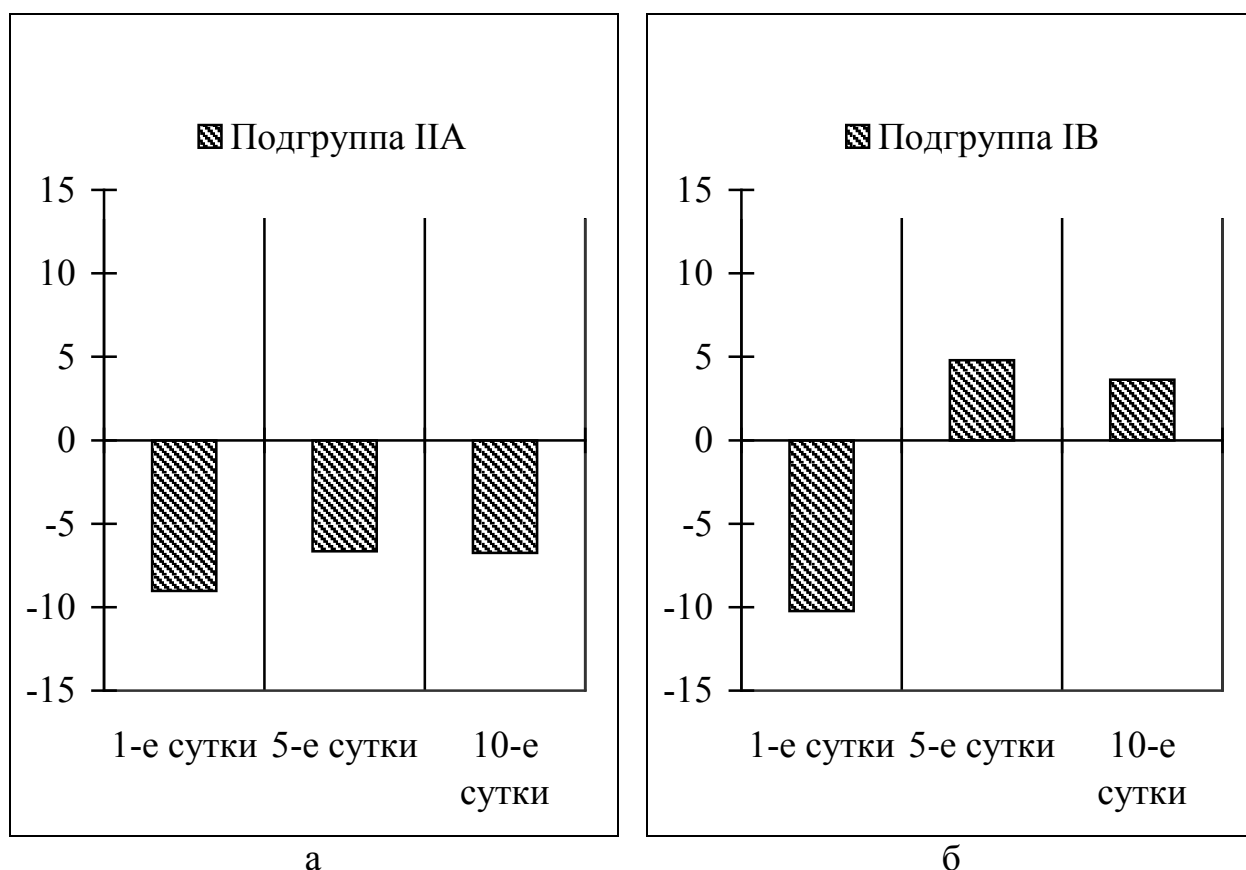


Рисунок 3.28 - Динамика плазменного уровня натрия у пациентов подгруппы IIА (а) и IIВ (б) с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки до и после АГП (в % по сравнению с исходным).

У пациентов II-й группы с послеоперационными грыжами (подгруппа IIА) установили положительную корреляционную связь между парами показателей К-βАРЭ ($r=0,807$), а также АКТГ-αАРЭ ($r=0,505$), что является отражением преимущественной роли вазопрессиновой регуляции кортизолемии у данной категории пациентов. Данный факт подтверждает наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем натрия в крови и реактивностью β₂-адренорецепторов ($r=-0,542$, $p<0,01$), а также между содержанием К в плазме крови и реактивностью α₁-адренорецепторов ($r=-0,758$, $p<0,001$).

Наличие отрицательной корреляционной связи между уровнями АКТГ и натрия в крови ($r=-0,690$; $p<0,05$) отражает синергичный с норадреналином механизм стимуляции продукции АКТГ вазопрессином посредством V1b-

рецепторов кортикотропцитов аденогипофиза [15], что явилось компенсаторным механизмом в ответ на ингибирующий эффект гиперактивированных α_1 -адренорецепторов [22, 23].

Таблица 3.19 – Корреляционные связи между изученными показателями у пациентов с первичными грыжами (подгруппы IA и IB) и послеоперационными грыжами (подгруппы IIA и IIB) до АГП

Пары показателей	Подгруппы пациентов			
	IA	IB	IIA	IIB
К-АКТГ	-0,754, p<0,05	-0,452, P<0,01	-0,427	-0,386
К- α АРЭ	-0,603, p<0,05	-0,434	-0,758, p<0,001	-0,631, p<0,001
К- β АРЭ	0,417	0,591, p<0,01	0,614, p<0,05	0,807, p<0,001
К- Натрий	-0,365, p<0,01	-0,132,	-0,084	0,462, p<0,01
АКТГ- α АРЭ	0,781, p<0,001	0,372	0,722, p<0,001	0,505, p<0,01
АКТГ- β АРЭ	0,396	0,808, p<0,001	0,260	0,841, p<0,001
АКТГ- Натрий	-0,690, p<0,05	-0,183	-0,158	-0,222
Натрий- α АРЭ	+0,448,	+0,338	+0,385	+0,373
Натрий- β АРЭ	-0,590, p<0,05	-0,802, P<0,001	-0,542, p<0,01	-0,717, p<0,001

У пациентов подгруппы IB исходное содержание К обратно коррелировало с уровнем натрия в плазме крови ($r=-0,580$; $p<0,01$). Учитывая

выявленное [16] ингибирующее влияние пропранолола на стимулирующее действие вазопрессина в отношении секреции кортикостерона и установленную нами гиперактивацию β -адренорецепторов, данный феномен свидетельствует о нивелировании ингибирующего эффекта К на секрецию вазопрессина. Наиболее сильной у пациентов подгруппы IV была корреляционная связь между активностью β_2 -адренорецепторов и уровнем натрия в крови ($r=-0,802$; $p<0,001$), что отражает преобладание вазопрессинового звена в регуляции ГГНС. Обращает на себя внимание обратная и менее сильная, чем в подгруппе IA, корреляционная связь между исходными плазменными уровнями К и активностью α_1 -АР эритроцитов, подтверждающая незначительный вклад симпато-адреналовой системы в активации ГГНС [4, 8, 15]. Аналогичная закономерность установлена у пациентов подгруппы IIV, где наиболее сильная прямая взаимосвязь была для уровня К и активностью β_2 -адренорецепторов ($r=0,807$, $p<0,001$) и АКТГ и активностью β_2 -адренорецепторов ($r=0,841$, $p<0,001$). При этом имела место обратная корреляционная связь между уровнем натрия в плазме крови и активностью β_2 -адренорецепторов ($r=-0,717$, $p<0,001$).

Причинами данной диссоциации ответов К и АКТГ может быть высокое относительное содержание в плазме PGE_2 , который воздействуя на α_{1b} подтип адренорецепторов в паравентрикулярном ядре и медиальном возвышении и может передавать вызванную агонистом α_1 -АР в среднем отделе гипоталамуса стимуляцию кортикотропоцитов [16, 17].

Такими образом, выявленные нами особенности центральных механизмов регуляции стресс-системы у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки в динамике после АГП обусловлены специфическим взаимодействием активирующих и ингибиторных компонентов, которые определяют закономерности системного воспалительного ответа и течение тканевых реакций при формировании грыжи и воспалительно-репаративном процессе в послеоперационной ране, что требует дальнейших исследований.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

ГЛАВА 4

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ДО И ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

4.1. Изменения плазменного уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови пациентов с грыжами передней брюшной стенки до и после герниопластики.

Средние значения исходного уровня IL-1 β у пациентов 1-й группы (с первичными грыжами ПБС) составили $3,72 \pm 0,46$ пг/мл, что на $5,68 \pm 1,45\%$ ($p > 0,05$) превысило контрольные значения ($3,52 \pm 1,48$ пг/мл). У пациентов I-го и II-го квартиля исходная концентрация IL-1 β в плазме крови превысила контроль соответственно на $24,14 \pm 0,91\%$ ($p < 0,05$) и $15,34 \pm 0,72\%$ ($p < 0,01$). Напротив, у пациентов III-го и IV-го квартиля исходное его содержание было ниже на $8,8 \pm 0,36\%$ ($p > 0,05$) и $10,79 \pm 0,47\%$ ($p < 0,01$) соответственно, что отражено в таблице 4.1 и на рисунке 4.1.

Сравнение динамики содержания IL-1 β в подгруппах пациентов, продемонстрировало различную реакцию на 1-е сутки после операции – повышалось в подгруппе IA (на $10,79 \pm 0,59\%$, $p < 0,01$), тогда как в подгруппе IB – снижалось (на $24,41 \pm 0,95\%$, $p < 0,05$). В дальнейшем сохранялась разнонаправленная динамика. В подгруппе IA уровень цитокина продолжал повышаться и его прирост на 5-е сутки исследования составил $71,31 \pm 2,88\%$ ($p < 0,001$), а на 10-е сутки – $50,85 \pm 2,16\%$ ($p < 0,001$).

В подгруппе IB показатель прогрессивно снижался на 5-е сутки на $26,70 \pm 1,04\%$ ($p < 0,05$), на 10-е сутки на $44,88 \pm 2,17\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, что отражено в таблице 4.2 и на рисунке 4.2.

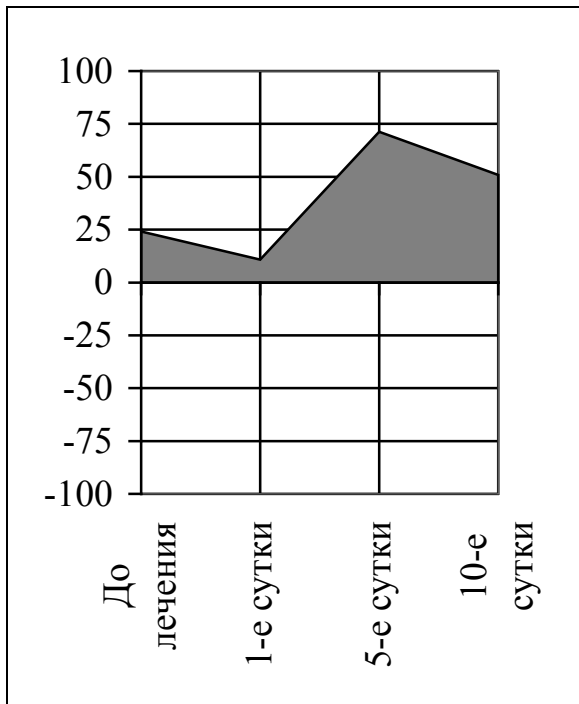
Таблица 4.1 – Уровень IL-1 β (пг/мл) в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	4,37 $\pm$ 0,20 ^{°°}	3,89 $\pm$ 0,22 [*]	6,03 $\pm$ 0,21 ^{***} °°°	5,31 $\pm$ 0,24 ^{**} °°°
II	4,06 $\pm$ 0,17 [°]	2,83 $\pm$ 0,36 ^{***} °°	3,02 $\pm$ 0,13 ^{**} °°	2,37 $\pm$ 0,10 ^{***} °°°
III	3,21 $\pm$ 0,15	2,64 $\pm$ 0,07 ^{**} °°	2,42 $\pm$ 0,09 ^{**} °°	2,15 $\pm$ 0,08 ^{***} °°°
IV	3,14 $\pm$ 0,16 [°]	2,61 $\pm$ 0,05 ^{**} °°	1,99 $\pm$ 0,05 ^{***} °°°	1,68 $\pm$ 0,07 ^{***} °°°

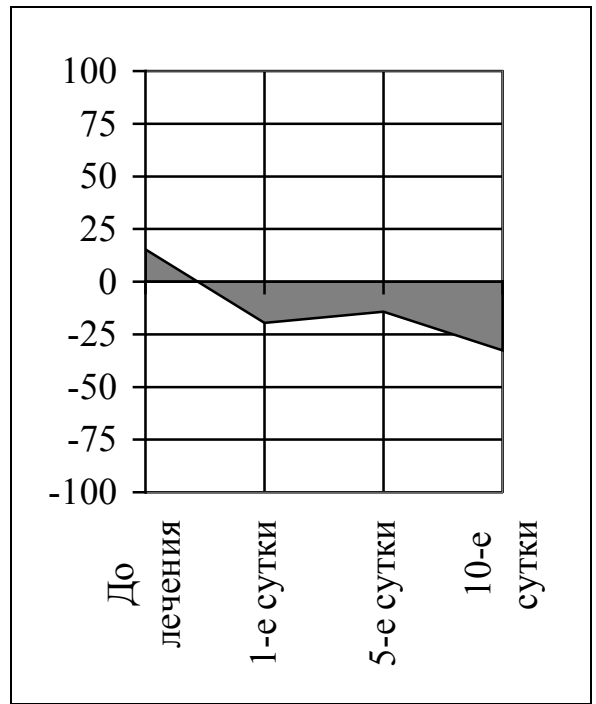
Примечание: здесь на таблицах 4.2-4.28 достоверность значений по сравнению с контролем ° - $p < 0,01$, °° - $p < 0,05$, °°° - $p < 0,001$; по сравнению с исходным (до лечения) * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

Таблица 4.2 - Уровень IL-1 β (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

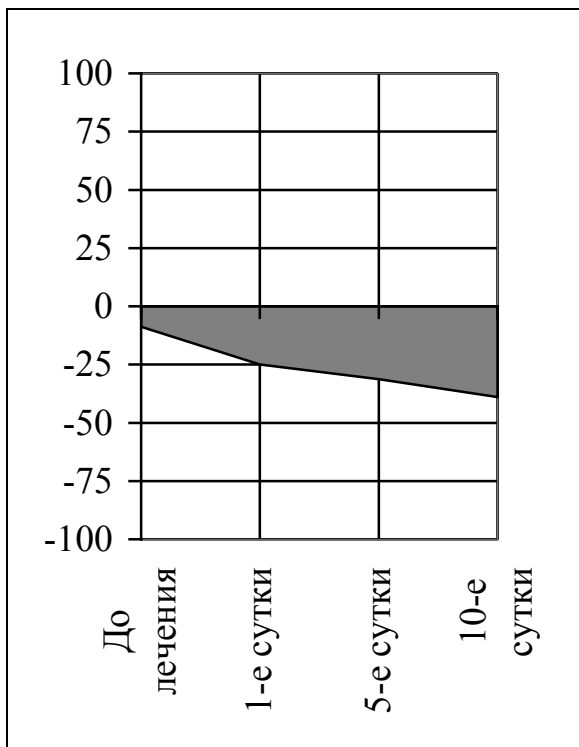
Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	4,37 $\pm$ 0,20 ^{°°}	3,89 $\pm$ 0,22 [*]	6,03 $\pm$ 0,21 ^{***} °°°	5,31 $\pm$ 0,24 ^{**} °°°
IB	3,20 $\pm$ 0,25 [°]	2,65 $\pm$ 0,12 ^{**} °°	2,58 $\pm$ 0,14 ^{**} °°	1,94 $\pm$ 0,08 ^{***} °°°



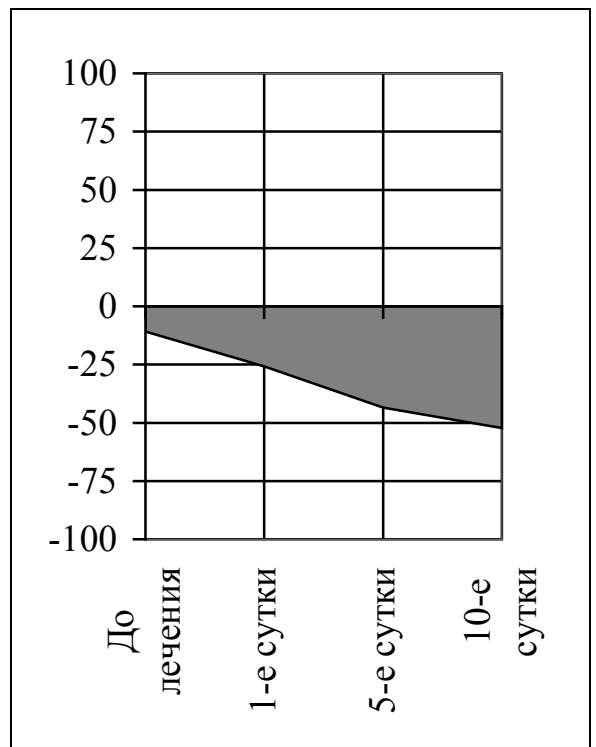
а



б



в



г

Рисунок 4.1 - Динамика изменений уровня IL-1β в плазме крови пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

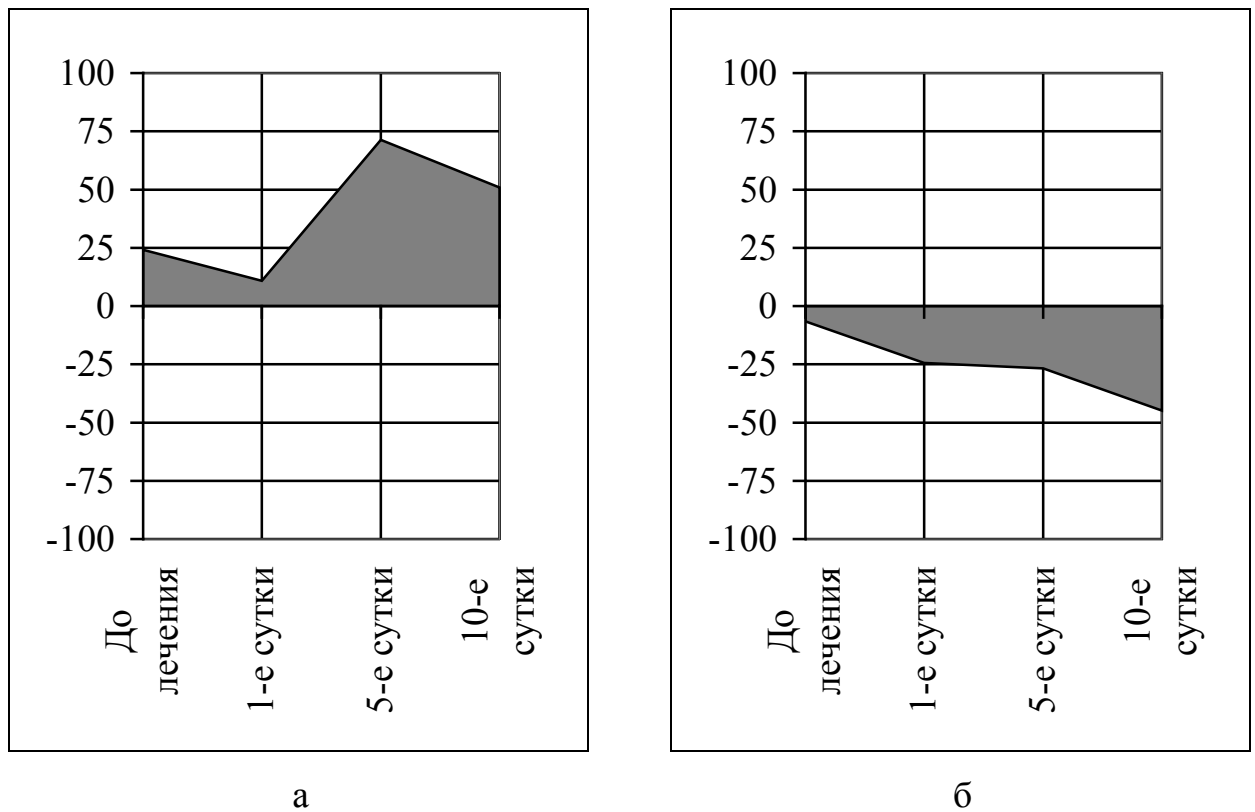


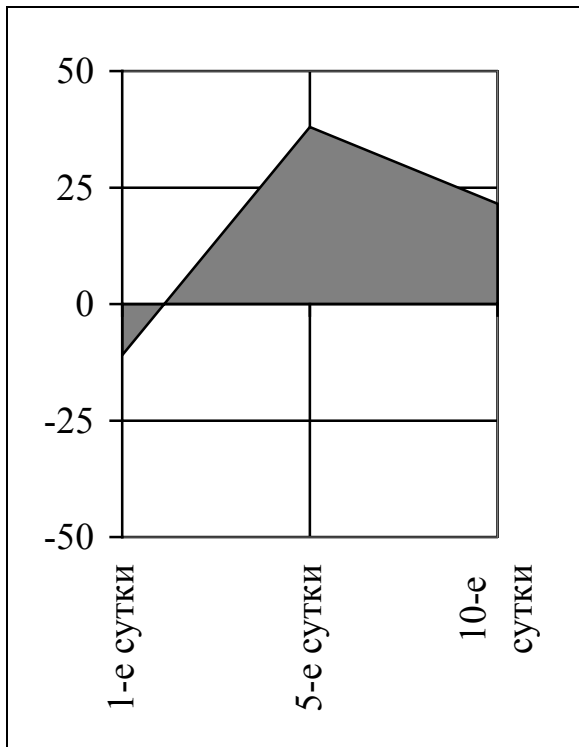
Рисунок 4.2 - Динамика изменений уровня IL-1 β в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Изучение динамики уровня IL-1 β по сравнению с исходным у пациентов I-го квартиля в течение исследования позволило установить снижение значений показателя к 1-м суткам на $10,98 \pm 0,73\%$ ($p < 0,01$), тогда как к 5-м и 10-м суткам показатель превысил контрольный соответственно на $37,98 \pm 1,55\%$ ($p < 0,001$) и $21,51 \pm 1,03\%$ ($p < 0,05$), что отражено на рисунке 4.3. У пациентов II-IV-го квартилей отмечалось снижение содержания цитокина во все сроки наблюдения, причем разница значений уровня IL-1 β нарастала по мере увеличения сроков послеоперационного периода. Так, на 1-е сутки во II-м квартиле концентрация цитокина была максимально низкой – на $30,29 \pm 1,48\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, а в III-м и IV-м квартилях соответственно на $17,75 \pm 0,72\%$ ($p < 0,05$) и $16,87 \pm 0,65\%$ ($p < 0,05$) меньше такового до лечения. К 5-м суткам после герниопластики уровень IL-1 β снижался в II-IV-м квартилях, причем у пациентов II-го и III-го квартилей в

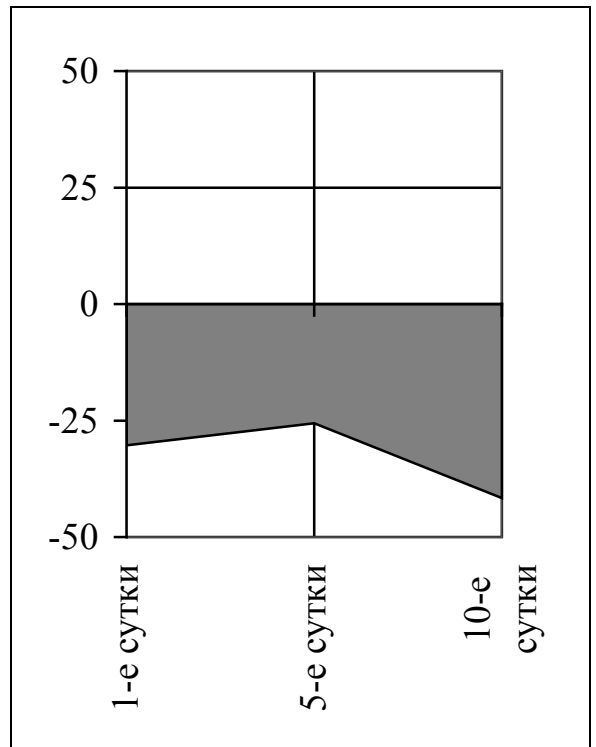
равной степени (на $25,61 \pm 0,99\%$ и $24,61 \pm 1,04\%$, $p < 0,05$), а в IV-м квинтиле стал максимально низким (на $36,62 \pm 1,28\%$ меньше, чем в контроле, $p < 0,001$). Наибольший в количественном отношении размах значений продукции цитокина в динамике послеоперационного периода имел место у пациентов II-го квинтиля – его прирост до лечения составил $15,34 \pm 0,61\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с контрольным, а на 10-е сутки он стал ниже такового до лечения на $41,62 \pm 2,33\%$ ($p < 0,001$).

При анализе показателя в подгруппах выявили разнонаправленную картину в обследованных подгруппах – в подгруппе IA исходно повышенное содержание IL-1 β незначительно снижалось в 1-е сутки после операции, а затем возрастало к 5-м и в меньшей степени к 10-м суткам наблюдения. В целом по подгруппе IB колебания показателя были невысокими – в 1-е сутки после герниопластики 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 исходного на $41,03 \pm 1,95\%$ ($p < 0,001$), что отражено на рисунке 4.4.

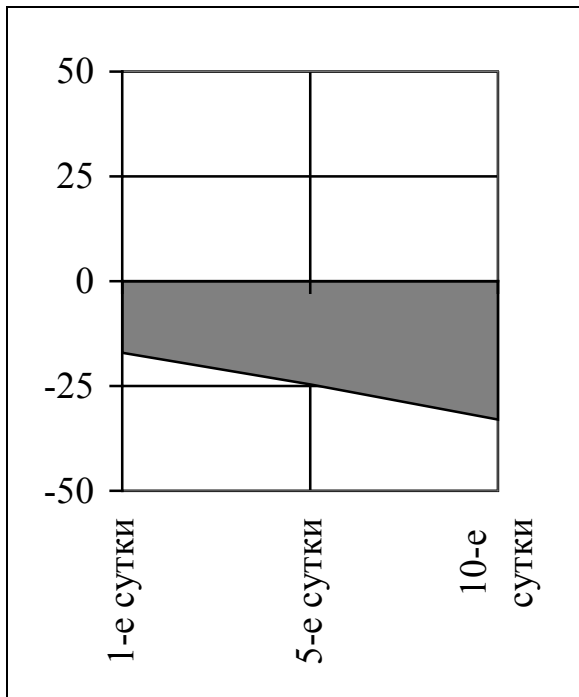
У пациентов с послеоперационными грыжами (II группа) исходное содержание IL-1 β в плазме крови составило $3,42 \pm 1,46$ пг/мл, что недостоверно отличалось от контроля и было на $2,84 \pm 0,71\%$ ($p > 0,05$) ниже контрольных значений. У пациентов I-го квинтиля достоверной разницы в исходной концентрации цитокина по сравнению с контролем не обнаружили, тогда как к 5-м суткам показатель увеличился на $28,40 \pm 1,11\%$ ($p < 0,001$) и сохранялся повышенным до 10-х суток исследования, что отражено в таблице 4.3 и на рисунке 4.5. У пациентов II-го квинтиля содержание цитокина в 1-е сутки оставалось в пределах контрольных значений. На 5-е сутки показатель повышался на $17,33 \pm 0,69\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – снижался на $16,13 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$) от контроля. У пациентов III-го квинтиля исходное содержание IL-1 β был достоверно ниже контрольного (на $13,63 \pm 0,70\%$, $p < 0,05$), а в IV-м квинтиле - выше контрольного на $9,33 \pm 0,47\%$ ($p < 0,01$).



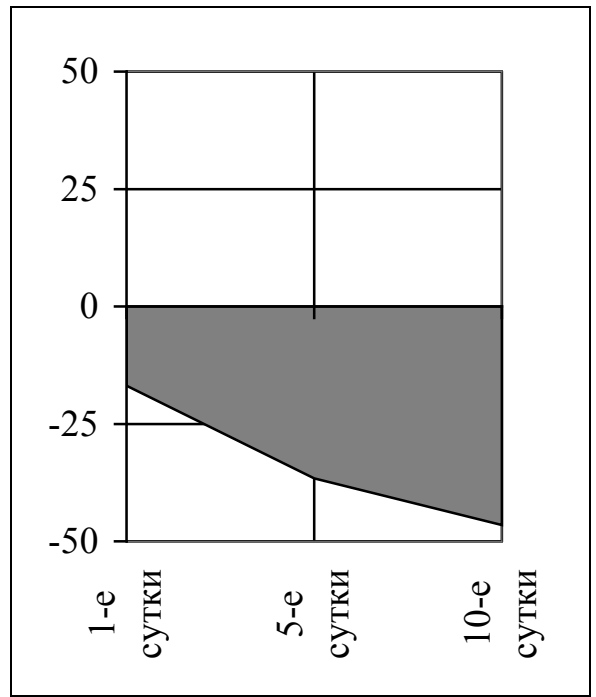
а



б



в



г

Рисунок 4.3 - Динамика изменений уровня IL-1 β в плазме крови пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

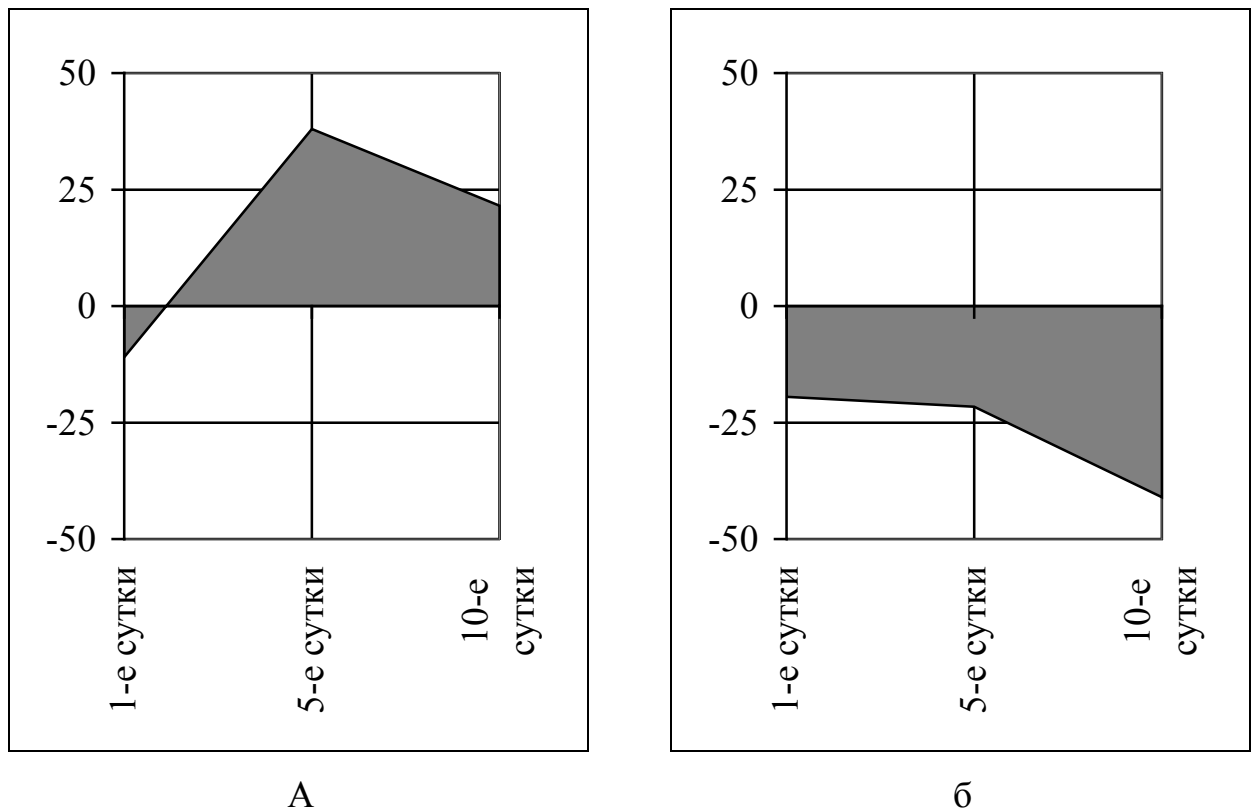


Рисунок 4.4 - Динамика изменений уровня IL-1 β в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Таблица 4.3 - Уровень IL-1 β (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	3,61 $\pm$ 0,22	3,41 $\pm$ 0,10*	4,52 $\pm$ 0,24** ooo	4,91 $\pm$ 0,26** ooo
II	3,28 $\pm$ 0,17°	3,50 $\pm$ 0,13	4,13 $\pm$ 0,21** oo	2,95 $\pm$ 0,13* oo
III	3,04 $\pm$ 0,12°°	3,69 $\pm$ 0,20**	3,94 $\pm$ 0,20** o	2,38 $\pm$ 0,11** ooo
IV	3,84 $\pm$ 0,23°	3,88 $\pm$ 0,18 oo	3,20 $\pm$ 0,17** oo	3,12 $\pm$ 0,18** oo

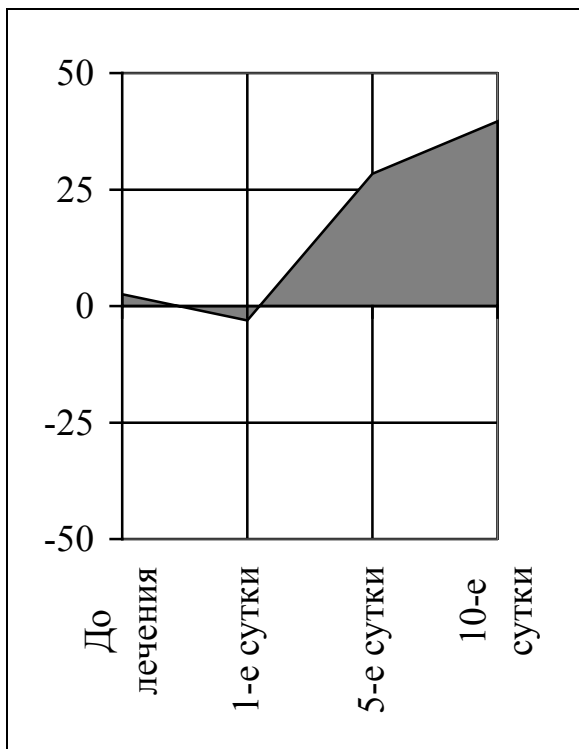
В послеоперационном периоде в III-м квартиле концентрация IL-1 β возрастала к 1-м и 5-м суткам на $4,83\pm\%$ ($p>0,05$) и $11,93\pm 0,52\%$ ($p<0,01$) соответственно, тогда как к 10-м суткам степень его снижения была максимальной за весь период наблюдения – на $32,38\pm 1,49\%$ ($p<0,001$) по сравнению с контрольной. У пациентов IV-го квартиля – исходно повышенный уровень цитокина превышал контрольный во все сроки исследования с максимумом в течение 1-х суток после операции.

При сравнении динамики содержания IL-1 β в крови пациентов II-й группы разных подгрупп выявили достоверное его снижение в подгруппе IIA на 5-е сутки после операции (на $20,17\pm 0,96\%$, $p<0,05$ по сравнению с контролем) с последующим его восстановлением к концу периода наблюдения до контрольных значений. В подгруппе IIB показатель превышал контрольный в течение всего послеоперационного периода, с максимальным приростом в 1-е сутки послеоперационного периода, что отражено в таблице 4.4 и на рисунке 4.6.

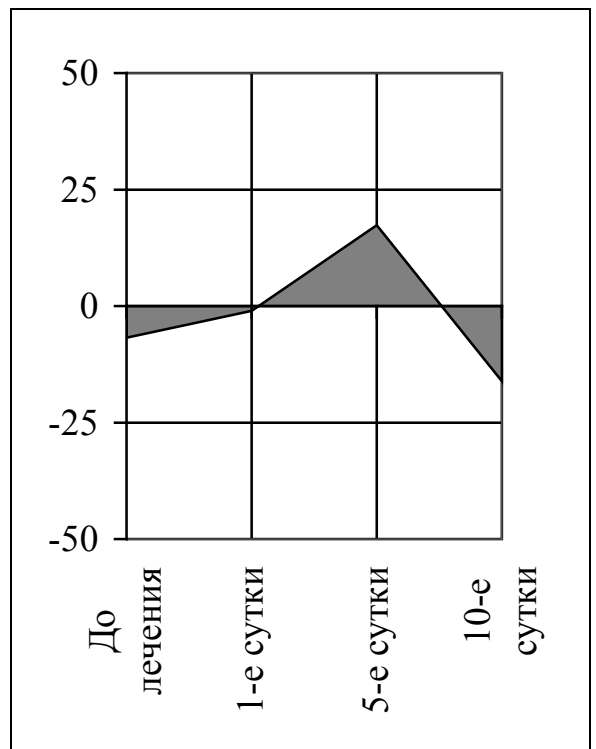
Анализ динамики уровня IL-1 β у пациентов II группы после АГП по сравнению с исходным продемонстрировал гетерогенные его изменения. У пациентов I-го квартиля на 1-е сутки он снижался (на $5,54\pm 0,22\%$, $p<0,01$), а к 5-м суткам возрос на $25,20\pm 1,12\%$ ($p<0,05$) и продолжал повышаться к 10-м суткам, когда содержание цитокина превысило исходное на $36,01\pm 1,50\%$ ($p<0,05$), что отражено на рисунке 4.7.

Во II-м квартиле в течение 1-х суток послеоперационного периода реакция со стороны IL-1 β проявлялась его повышением (на $6,71\pm 0,59\%$, $p>0,05$ по сравнению с исходным) с максимумом на 5-е сутки исследования – на $25,91\pm 1,24\%$ ($p<0,05$) по сравнению с исходным, лишь к 10-м суткам показатель снижался на $10,06\pm 0,47$ ($p<0,01$).

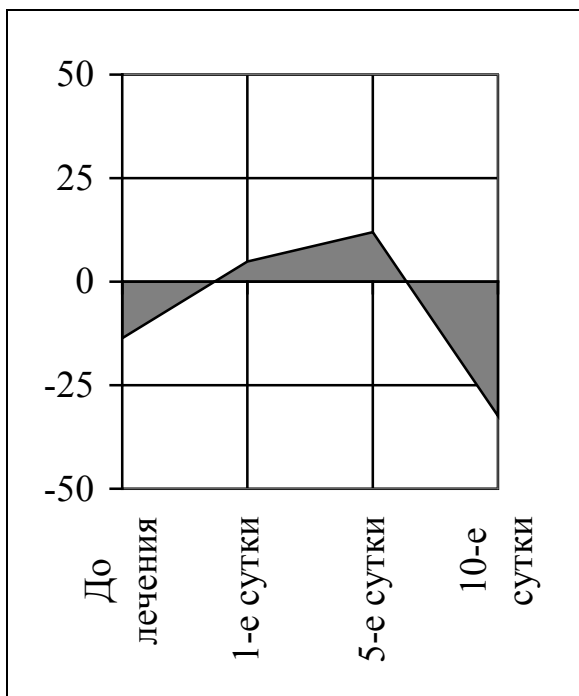
У пациентов III-го квартиля отмечалось достоверное снижение содержания цитокина на 1-е сутки (на $21,38\pm 0,94\%$, $p<0,05$), повышение в 5-е сутки (на $29,60\pm 1,33$, $p<0,05$), снижением на 10-е сутки (на $21,71\pm 1,13\%$, $p<0,05$) по сравнению с исходным.



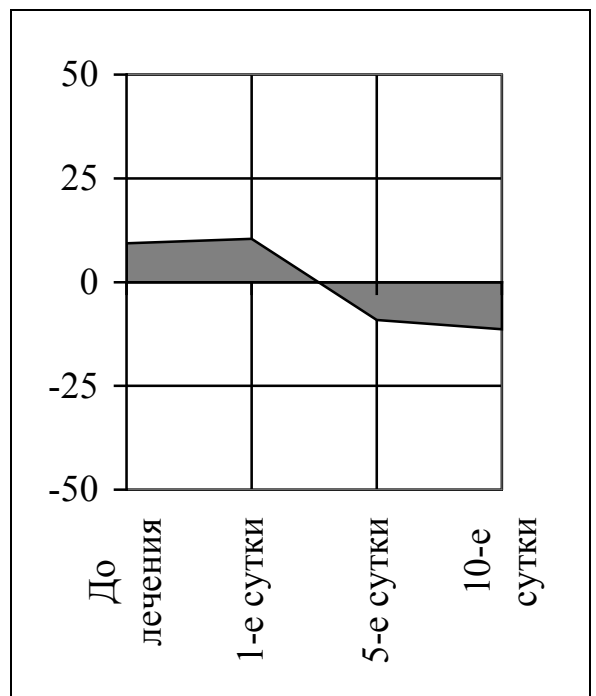
а



б



в



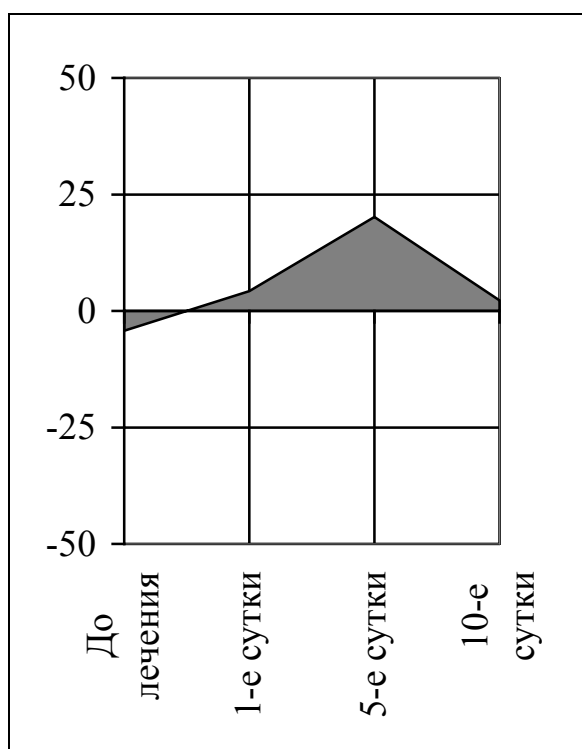
г

Рисунок 4.5 - Динамика изменений уровня IL-1 β в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

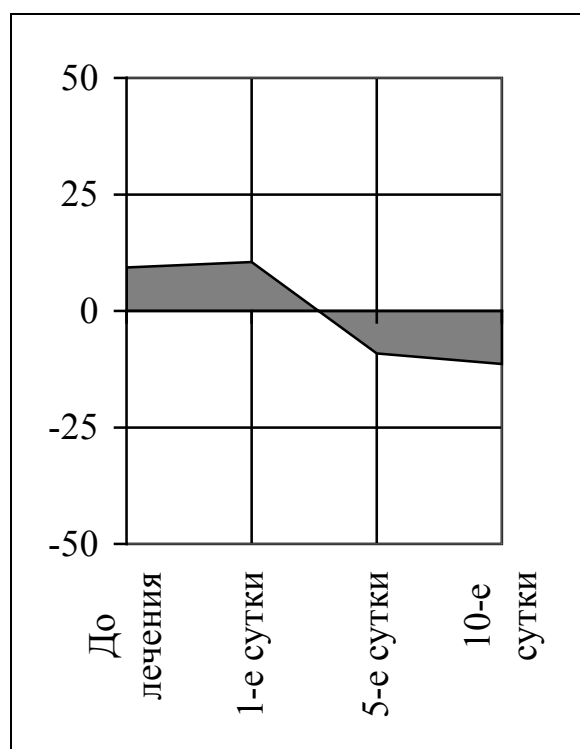
Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.4 - Уровень IL-1 β (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$3,37 \pm 0,16^\circ$	$3,67 \pm 0,15^*$	$4,21 \pm 0,22^{**}$ oo	$3,60 \pm 0,18$
ПВ	$3,84 \pm 0,23^\circ$	$3,88 \pm 0,18$ oo	$3,20 \pm 0,17^{**}$ oo	$3,12 \pm 0,18^{**}$ oo



А

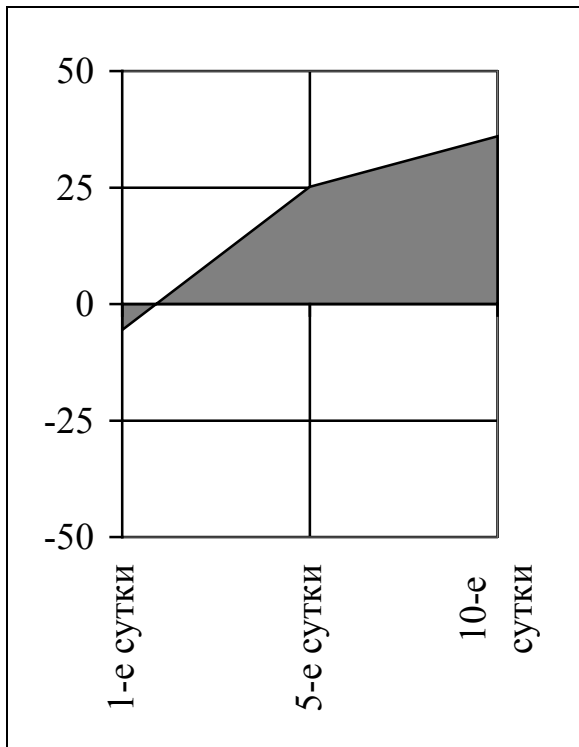


б

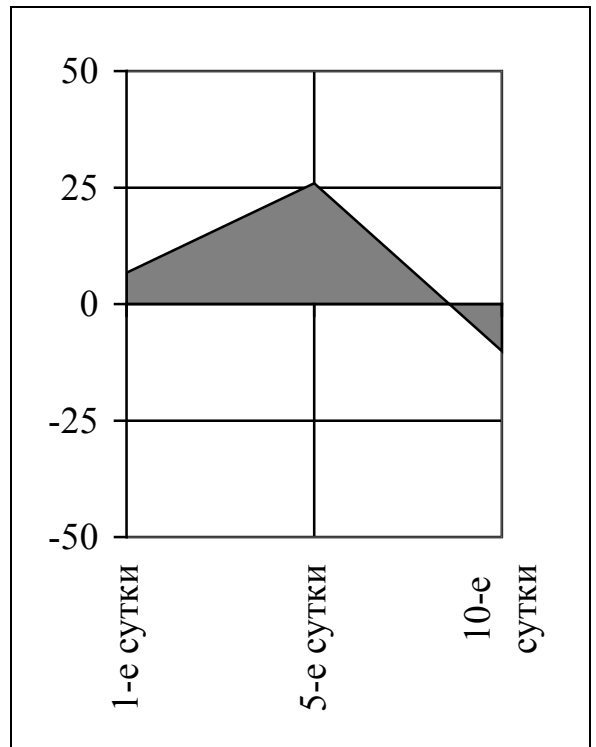
Рисунок 4.6 – Динамика изменений уровня IL-1 β в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

В IV-м quartile к 1-м суткам наблюдения концентрация IL-1 β не отличалась от контрольной, а в последующем - прогрессивно снижалась по сравнению с исходной вплоть до 10-х суток (на $18,75 \pm 0,82\%$, $p < 0,05$).

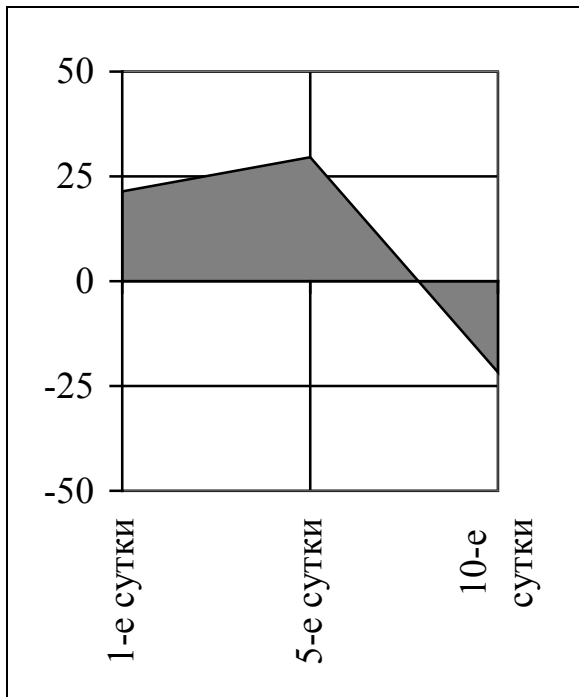
В подгруппе ПА регистрировали разнонаправленные и слабо выраженные в количественном отношении изменения уровня цитокина.



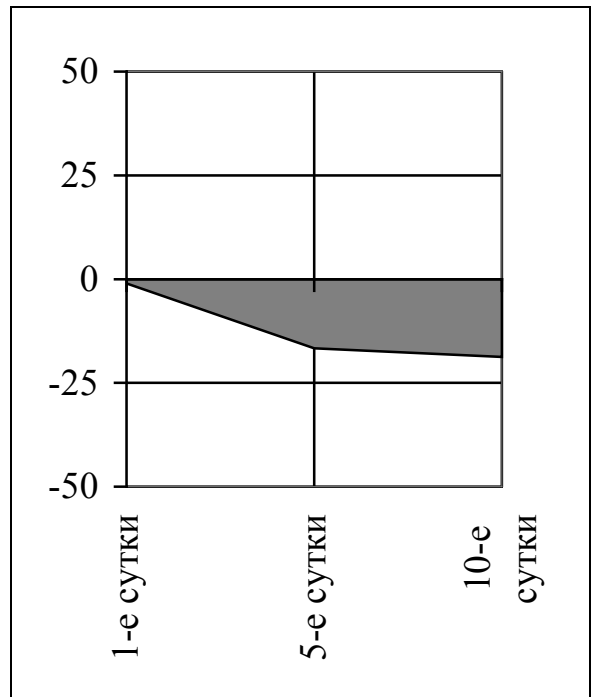
а



б



в



г

Рисунок 4.7 - Динамика изменений уровня IL-1 β в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

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 лишь на $6,82 \pm 0,63\%$ ($p > 0,05$). Пациенты подгруппы ПВ характеризовались постепенным снижением концентрации IL-1 β к 5-м суткам исследования (на $16,66 \pm 0,71\%$, $p < 0,05$), к 10-м суткам – на $18,75 \pm 0,83\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходной, что демонстрирует рисунок 4.8.

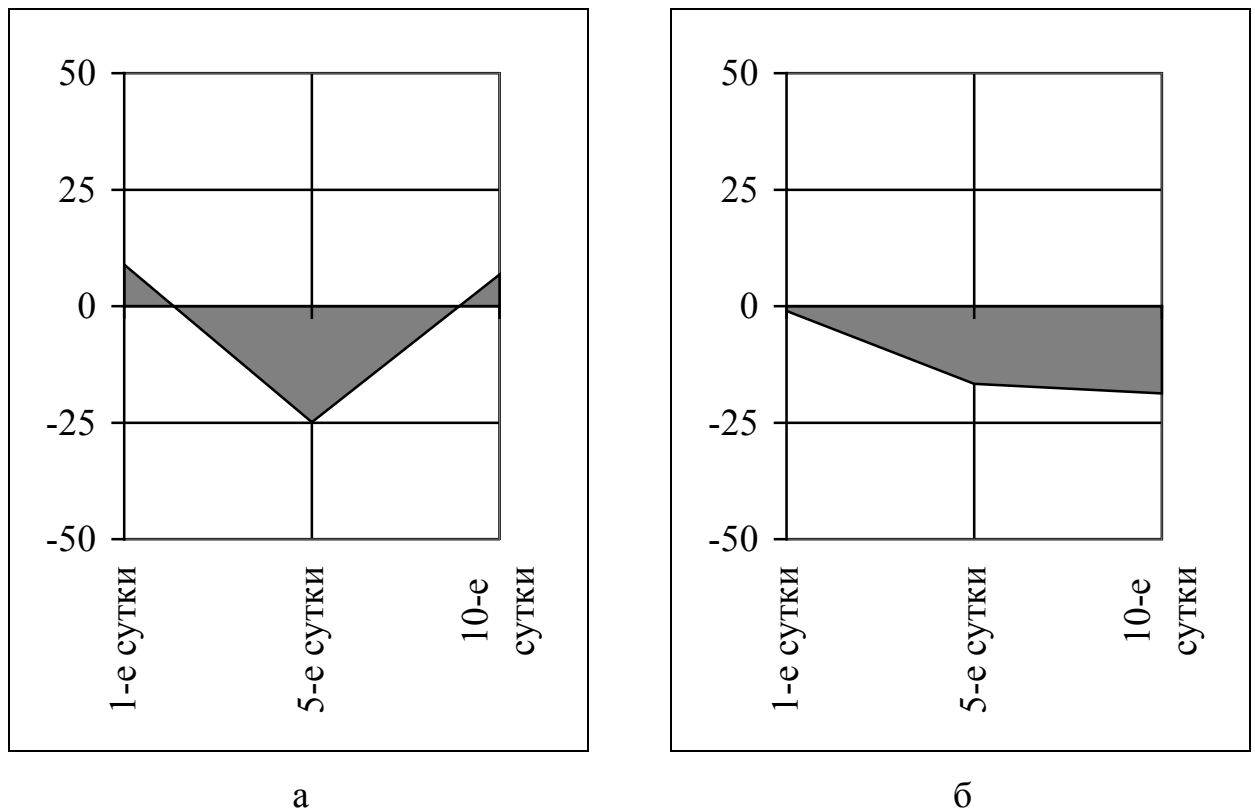


Рисунок 4.8 - Динамика изменений уровня IL-1 β в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Средние значения исходного уровня TNF- α у пациентов I-й группы составили $3,59 \pm 0,24$ пг/мл, что было на $18,77 \pm 0,64\%$ ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной группе ($4,42 \pm 1,64$ пг/мл). Исходные значения показателя во всех квартилях были ниже контрольного, хотя достоверный характер изменений наблюдалась во II-IV-м квартилях. В I-м квартиле содержание TNF- α возросло к 5-м суткам после АГП на $38,91 \pm 1,60\%$ ($p < 0,001$), а к 10-м суткам -

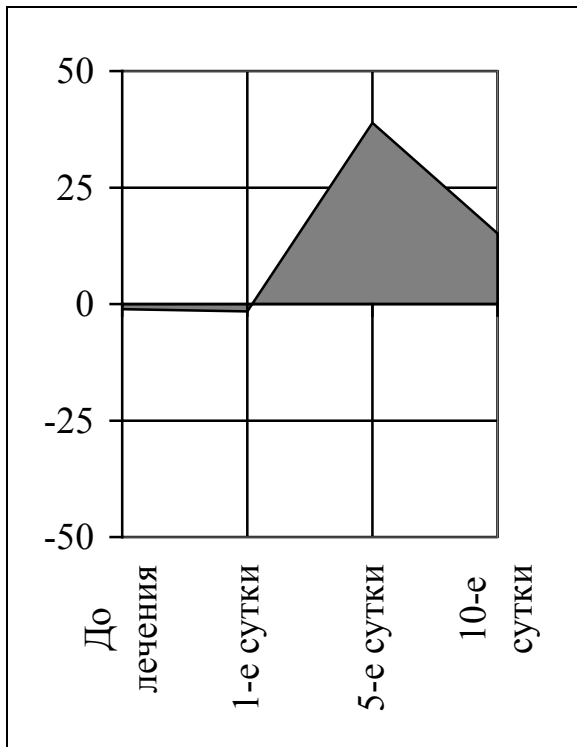
превысил таковой в контроле на $15,15 \pm 0,63\%$ ($p < 0,01$), что отражено в таблице 4.5 и на рисунке 4.9.

Таблица 4.5 – Уровень TNF- α (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

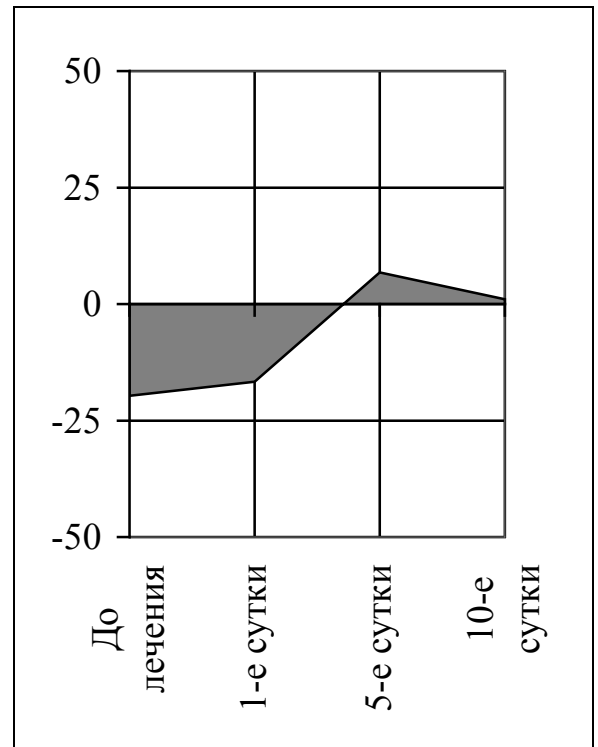
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$4,37 \pm 0,25$	$4,35 \pm 0,21^{**}$ ooo	$6,14 \pm 0,11^{**}$ ooo	$5,09 \pm 0,14^{**}$ o
II	$3,55 \pm 0,17^{oo}$	$3,67 \pm 0,12^{**}$ oo	$4,72 \pm 0,22^{**}$ o	$4,46 \pm 0,25^{**}$
III	$3,30 \pm 0,16^{oo}$	$3,32 \pm 0,20^{*}$ ooo	$3,81 \pm 0,17^{**}$ oo	$3,71 \pm 0,18^{*}$ oo
IV	$3,24 \pm 0,12^{oo}$	$3,20 \pm 0,15^{*}$ ooo	$3,96 \pm 0,18^{**}$ oo	$2,89 \pm 0,23^{*}$ ooo

Иная закономерность изменения концентрации цитокина в динамике после АГП имела место у пациентов II-го квартиля: к 1-м суткам показатель возрос, но был меньше контроля на $16,96 \pm 0,67\%$ ($p < 0,05$), к 5-м и 10-м суткам уровень TNF- α приближался к контролю. В III-м и IV-м квартилях лишь к 5-м суткам показатель повышался, но не достигал контрольного на $13,80 \pm 1,64\%$ ($p < 0,05$) и $17,19 \pm 1,48\%$ ($p < 0,05$) соответственно, а к 10-м суткам снижался на $16,06 \pm 0,71\%$ ($p < 0,05$) и $34,61 \pm 1,44\%$ ($p < 0,001$).

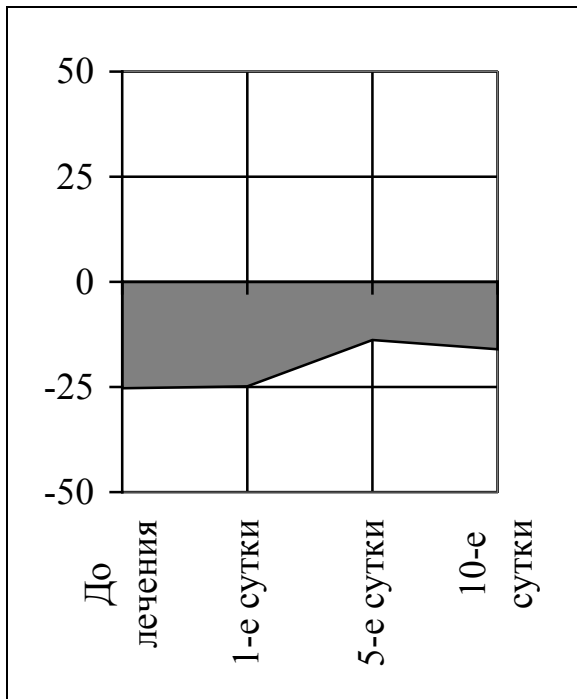
У пациентов подгруппы IA исходно сходное с контролем содержание TNF- α к 5-м суткам максимально возрастало на $38,91 \pm 1,60\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольным, а к 10-м суткам превышало контроль лишь $15,15 \pm 0,63\%$ ($p < 0,01$). Аналогичная реакция показателя в ранние сроки послеоперационного периода имела место в подгруппе IB, где к 1-м суткам уровень цитокина сохранялся низким, как и до лечения, в течение 5-х суток незначительно возрастал, а к 10-м суткам был ниже контрольного на $16,96 \pm 0,70\%$ ($p < 0,05$), что отражено в таблице 4.6 и на рисунке 4.10.



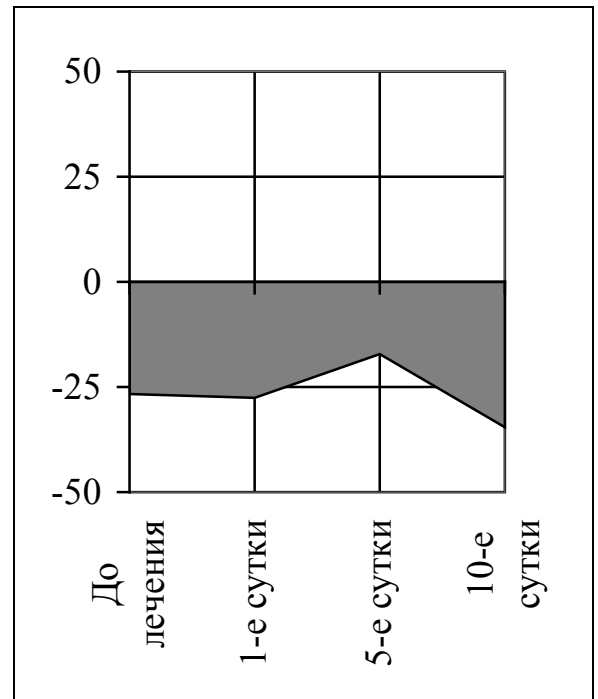
а



б



в



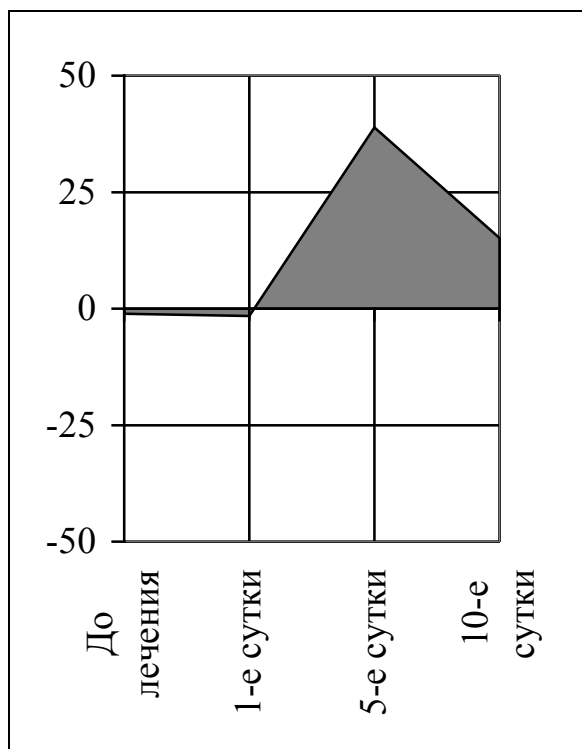
г

Рисунок 4.9 - Динамика изменений уровня TNF-α в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

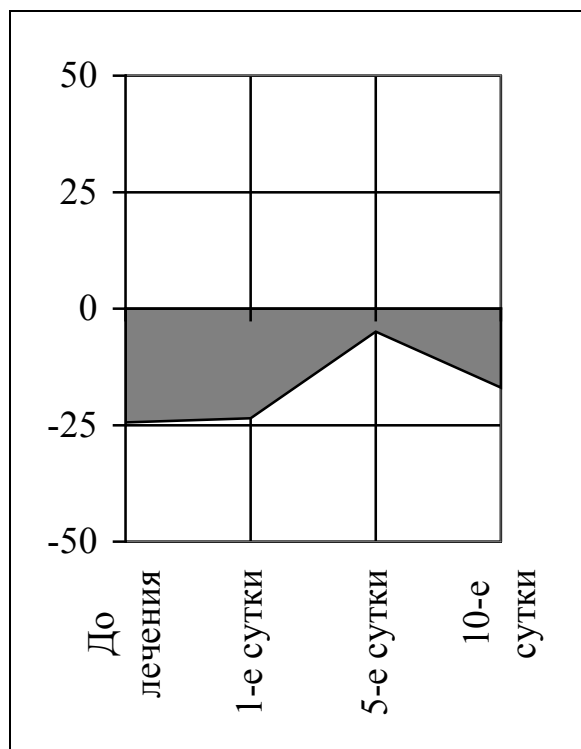
Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.6 – Уровень TNF- α (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	4,37 $\pm$ 0,25	4,35 $\pm$ 0,21**	6,14 $\pm$ 0,11** ooo	5,09 $\pm$ 0,14** o
IB	3,34 $\pm$ 0,14 ^{oo}	3,38 $\pm$ 0,11* oo	4,20 $\pm$ 0,21**	3,67 $\pm$ 0,18 oo



А



Б

Рисунок 4.10 – Динамика изменений уровня TNF- α в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (а) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

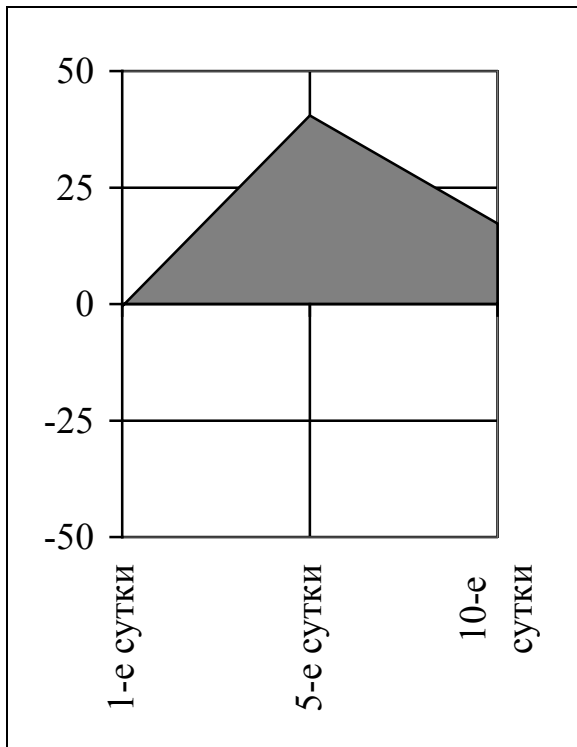
При анализе динамики уровня TNF- α в послеоперационном периоде у пациентов с первичными грыжами ПБС выявили значимые его колебания по сравнению с исходным в I-м quartile в течение 5-10-ти суток исследования.

К 1-м суткам значения показателя не изменялись по сравнению с исходным, к 5-м и 10-м суткам - увеличивались на $40,50 \pm 2,03\%$ ($p < 0,05$) к 5-м суткам, на $17,28 \pm 0,71\%$ ($p < 0,05$) к 10-м суткам, что отражено на рисунке 4.11. У пациентов II-IV-го квартиля отмечалось увеличение показателя к 5-м суткам после операции во II-м квартиле на $32,95 \pm 1,37\%$ ($p < 0,05$), в III-м квартиле – на $15,45 \pm 0,66\%$ ($p < 0,05$), а в IV-м квартиле – на $23,36 \pm 0,98\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым до лечения, что сохранялось до 10-х суток.

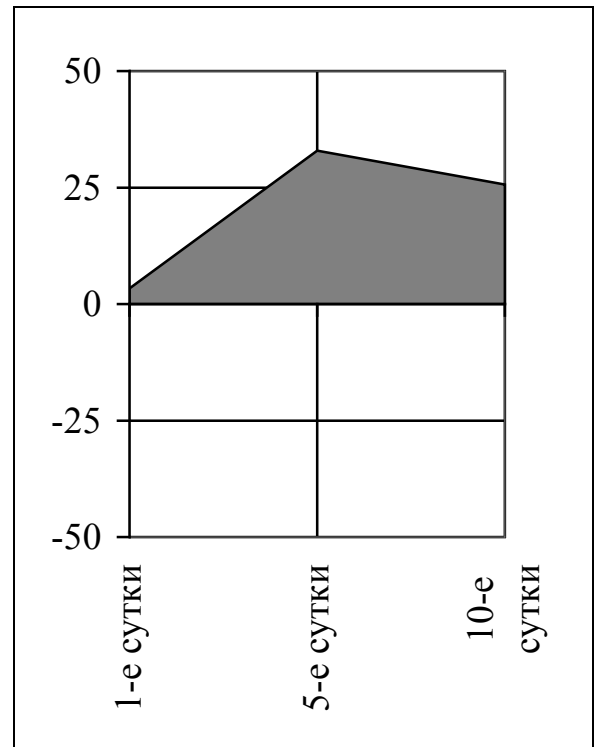
При анализе динамики показателя в послеоперационном периоде выявили сохранение повышенного уровня TNF- α в подгруппе IA на протяжении 5-10-ти суток исследования – к 5-м суткам на $40,50 \pm 2,11\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, на 10-е сутки – на $16,47 \pm 0,72\%$ ($p < 0,05$). В подгруппе IB показатель слабо варьировал в течение 1-х суток после операции по сравнению с исходным, возрастал к 5-м суткам наблюдения на $25,74 \pm 1,09\%$ ($p < 0,05$) и незначительно снижался к 10-м суткам, превышая исходный на $9,88 \pm 0,73\%$ ($p > 0,05$), что отражено на рисунке 4.12.

Во II-й группе пациентов исходные средние значения содержания TNF- α составили $4,39 \pm 0,23$ пг/мл, что не отличалось от контроля, лишь у пациентов I-го квартиля имел место наиболее высокий исходный уровень цитокина (на $14,47 \pm 0,66\%$, $p < 0,01$) выше контрольного.

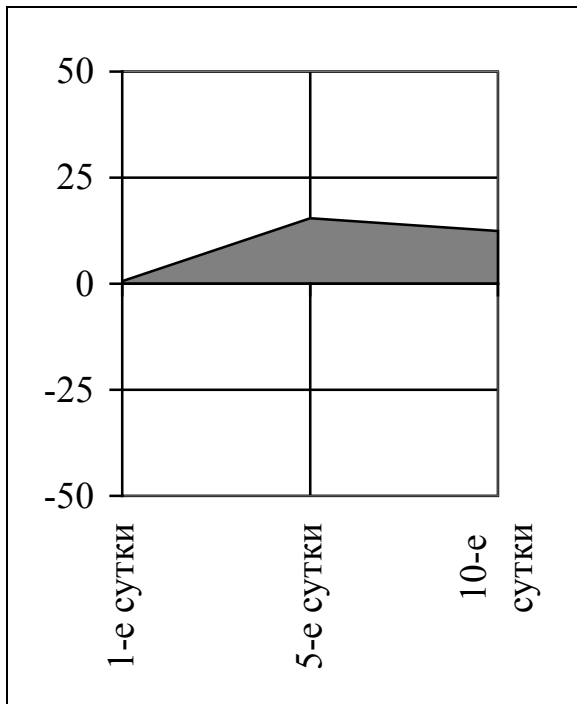
В динамике послеоперационного периода у пациентов I-го квартиля к 1-м суткам после операции отмечался прирост показателя на $25,80 \pm 1,17\%$ ($p < 0,05$), с 5-х суток – его снижение, к 10-м суткам он стал ниже контроля на $13,07 \pm 0,68\%$ ($p < 0,05$), что показано в таблице 4.7 и на рисунке 4.13. Во II-м квартиле динамика прироста концентрации TNF- α была аналогичной таковой в I-м квартиле. Динамика уровня цитокина у пациентов III-го квартиля отличалась максимальным в группе увеличением к 5-м суткам (на $31,26 \pm 0,99\%$, $p < 0,001$). Наоборот, у пациентов IV-го квартиля наибольший прирост уровня TNF- α имел место к 10-м суткам после операции (на $36,42 \pm 1,06\%$, $p < 0,001$) по сравнению с таковым в контрольной группе.



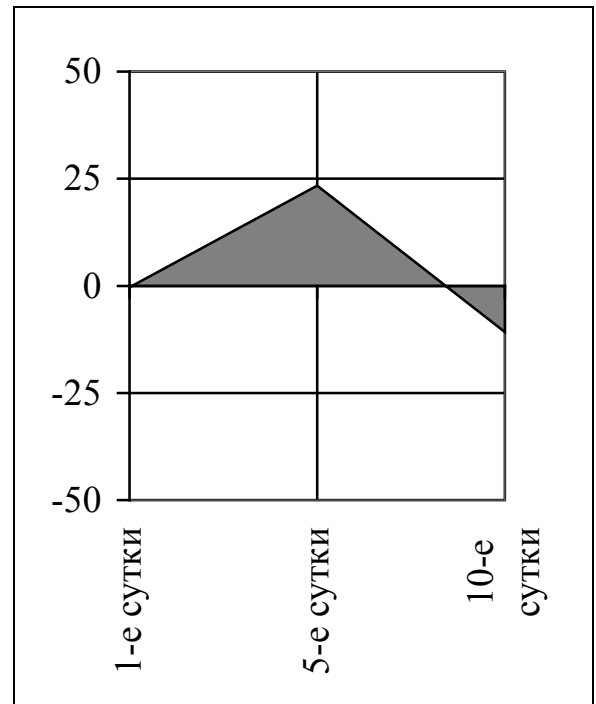
а



б



в



г

Рисунок 4.11 – Динамика изменений уровня TNF-α в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

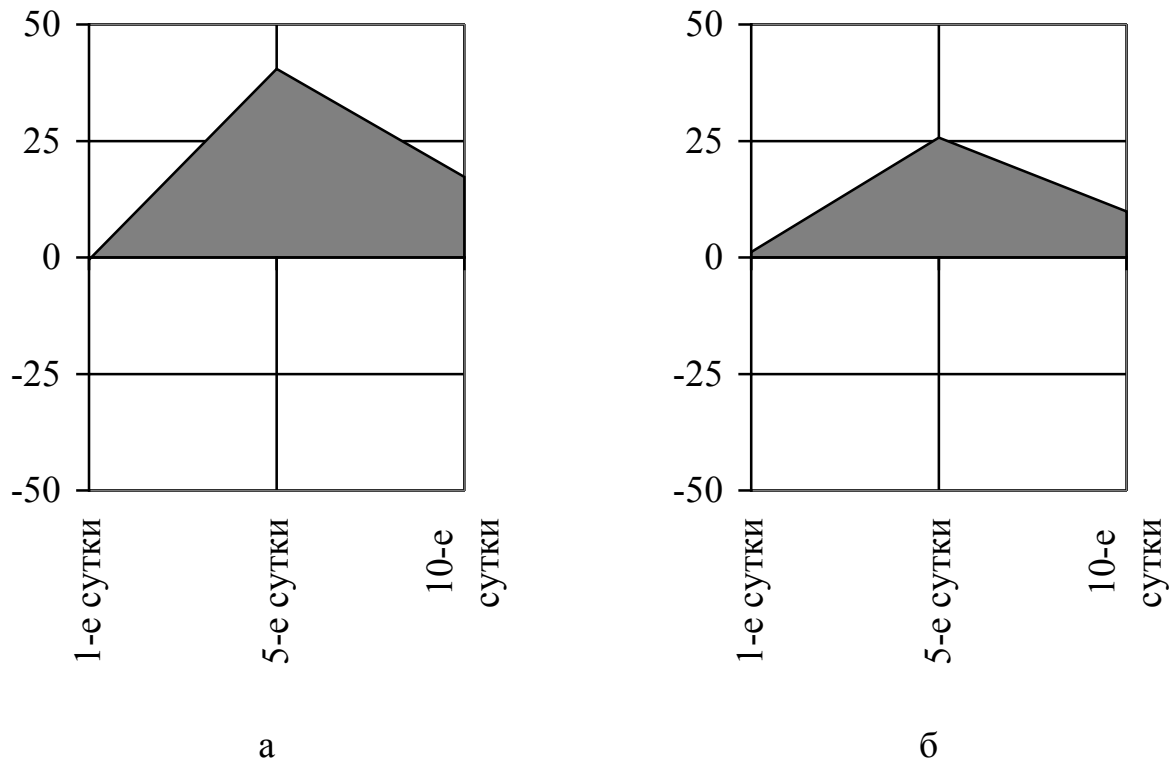
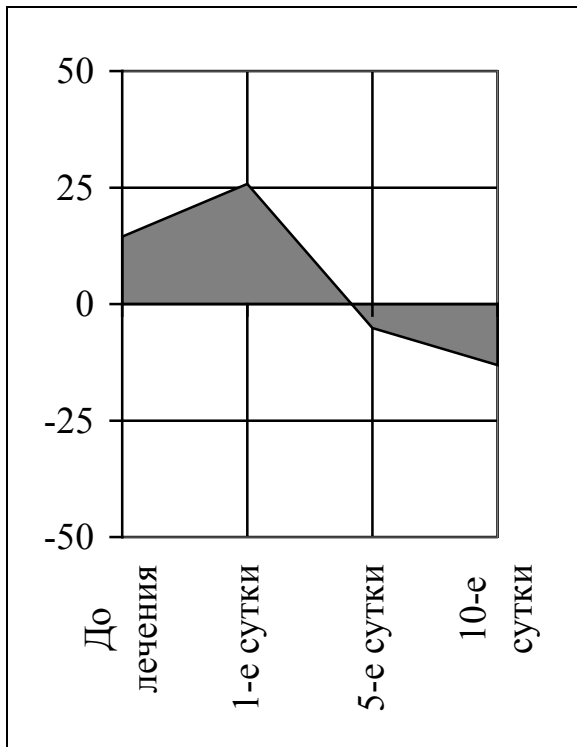


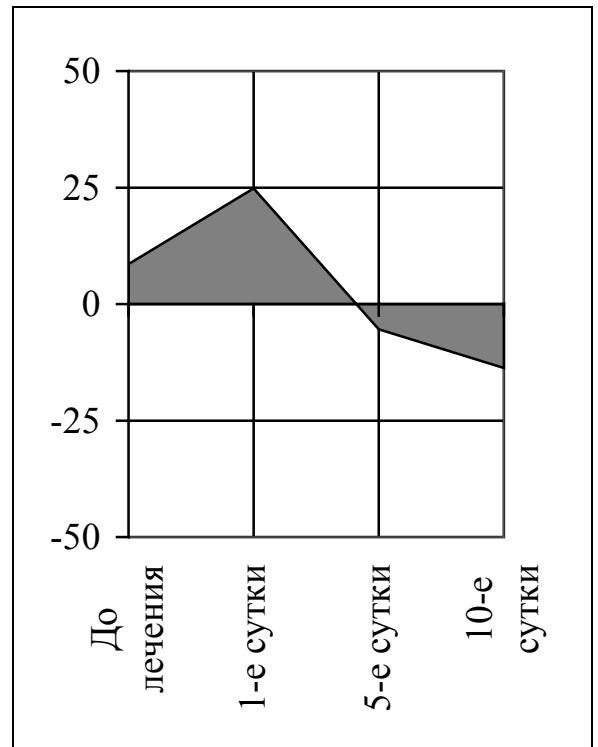
Рисунок 4.12 – Динамика изменений уровня TNF-α в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Таблица 4.7 - Уровень TNF-α (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

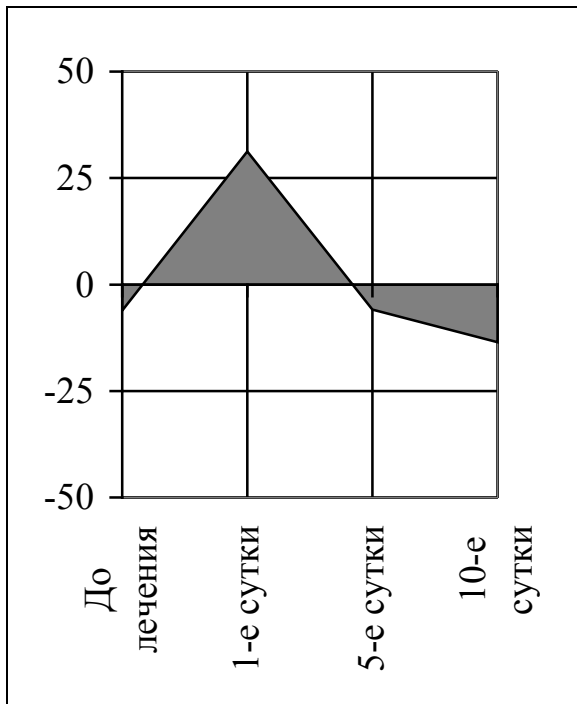
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$5,06 \pm 0,23^\circ$	$5,56 \pm 0,20^*$ ○○	$4,19 \pm 0,21^*$	$3,84 \pm 0,16^{**}$ ○○
II	$4,80 \pm 0,21^\circ$	$5,52 \pm 0,22^*$ ○○	$4,18 \pm 0,16^*$	$3,81 \pm 0,18^*$ ○○
III	$4,15 \pm 0,14^\circ$	$5,80 \pm 0,21^{**}$ ○○○	$4,16 \pm 0,21$	$3,82 \pm 0,15^*$ ○○
IV	$3,50 \pm 0,17^{\circ\circ}$	$4,85 \pm 0,24^{**}$ ○	$5,38 \pm 0,17^{**}$ ○○○	$6,03 \pm 0,28^{***}$ ○○○



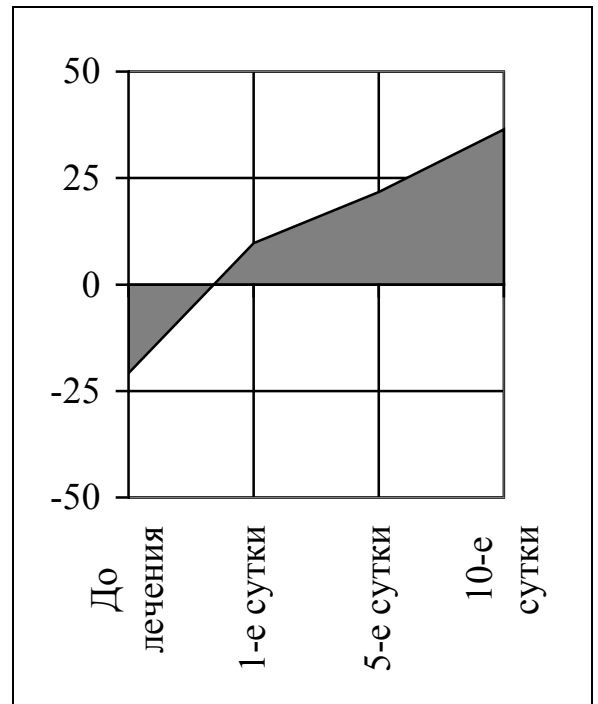
А



б



В



г

Рисунок 4.13 – Динамика изменений уровня TNF-α в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

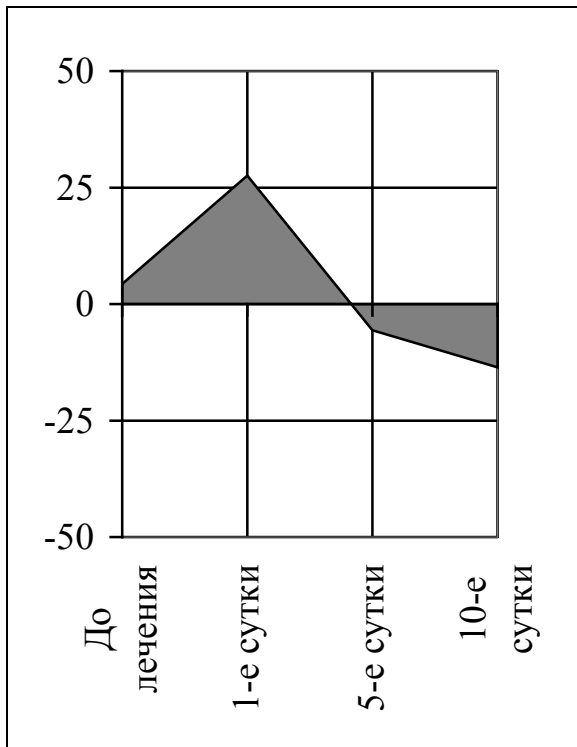
В подгруппе ПА регистрировали повышение TNF- α в течение 1-х суток после АГП на $27,60 \pm 1,04\%$ ($p < 0,001$) с последующим его снижением к концу исследования на $13,57 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в контроле, что отражено в таблице 4.8 и на рисунке 4.14. Для пациентов подгруппы ПВ было характерно стабильно повышенное содержание TNF- α в плазме крови по мере увеличения сроков наблюдения с максимумом на 10-е сутки – на $36,42 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Анализ динамики уровня TNF- α у пациентов II группы после герниопластики по сравнению с исходным продемонстрировал его повышение у пациентов I-III-го квартилей в течение первых суток исследования с максимальным приростом в III-м квартиле. Увеличение концентрации цитокина к 1-м суткам после операции в I-м квартиле составило $11,85 \pm 0,50\%$ ($p < 0,01$) от такового до лечения.

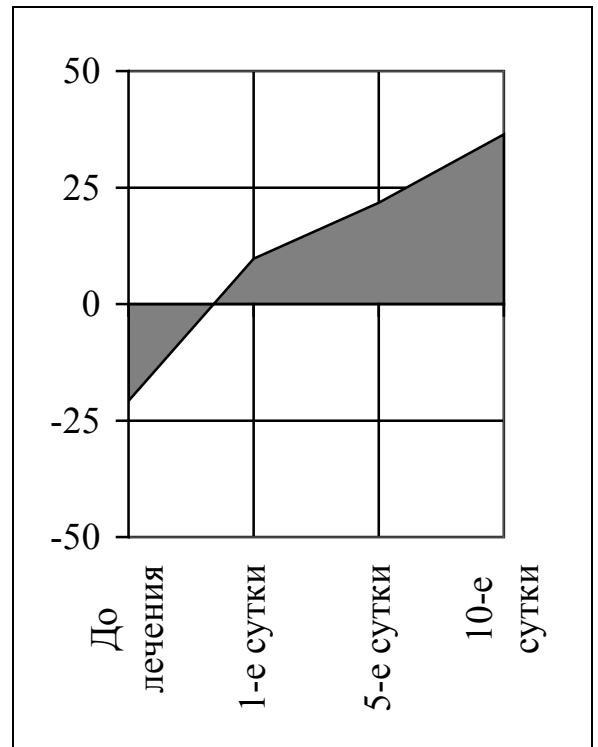
В дальнейшем показатель снижался – к 5-м суткам на $17,19 \pm 0,73\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, к 10-м суткам – на $24,11 \pm 0,96\%$ ($p < 0,05$), что отражено на рисунке 4.15.

Таблица 4.8 - Уровень TNF- α (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$4,61 \pm 0,19$	$5,64 \pm 0,21^{**}$ ○○	$4,17 \pm 0,18$	$3,82 \pm 0,16^*$ ○○
ПВ	$3,50 \pm 0,17^{\circ\circ}$	$4,85 \pm 0,24^{**}$ ○	$5,38 \pm 0,17^{**}$ ○○○	$6,03 \pm 0,28^{***}$ ○○○

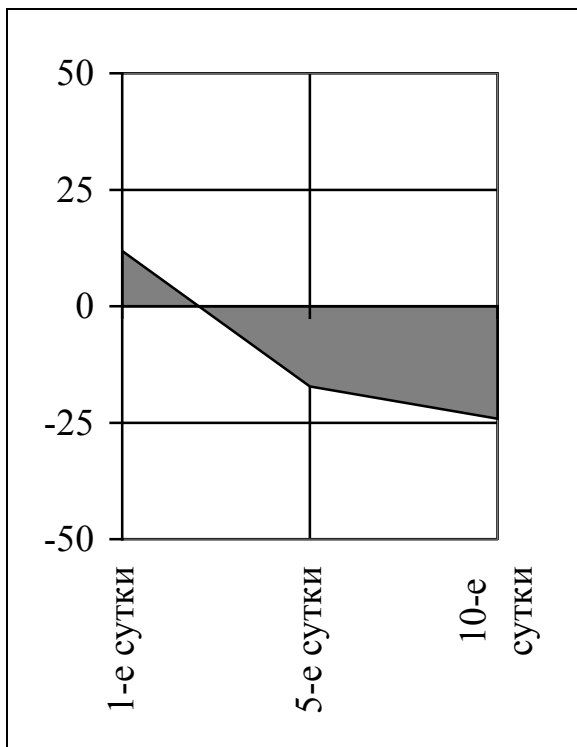


А

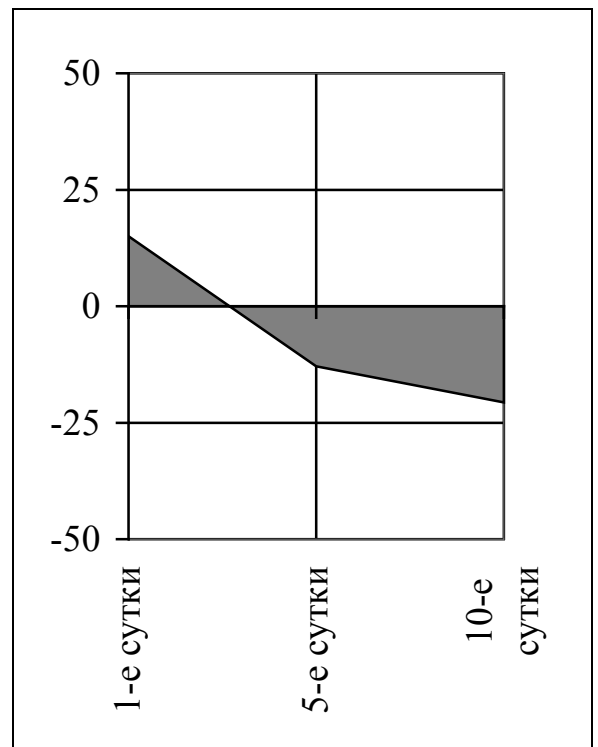


б

Рисунок 4.14 – Динамика изменений уровня TNF- α в плазме крови пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).



а



б

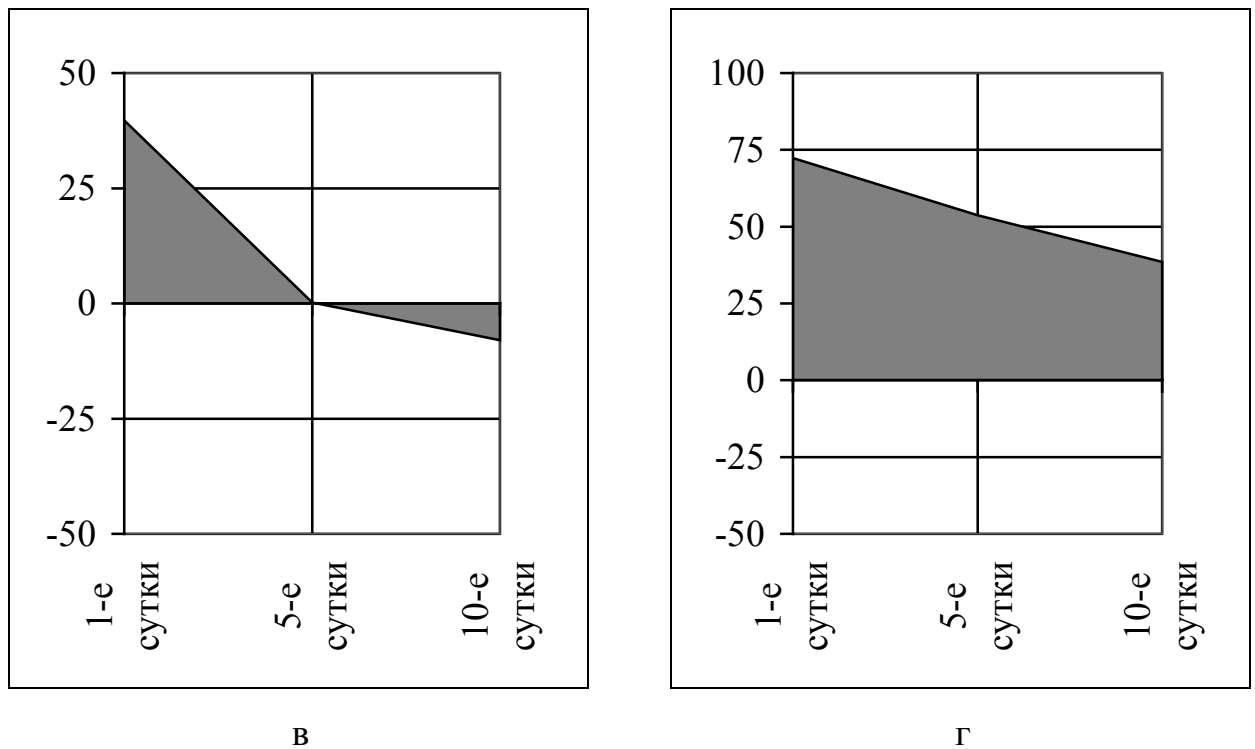


Рисунок 4.15 – Динамика изменений уровня TNF-α в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Во II-м квартиле прирост содержания TNF-α в течение 1-х суток послеоперационного периода составил $15,00 \pm 0,61\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным. К 5-м и 10-м суткам показатель снижался соответственно на $12,91 \pm 0,66\%$ ($p < 0,01$), и $20,62 \pm 1,02\%$ ($p < 0,01$), по сравнению с исходным. У пациентов III-го квартиля к 1-м суткам послеоперационного периода уровень цитокина увеличивался на $39,75 \pm 1,24\%$ ($p < 0,05$), что было максимальным среди пациентов I-III-го квартилей. В дальнейшем (на 5-е и 10-е сутки) отмечалась сходная с пациентами II-го квартиля динамика показателя по сравнению с исходным – уровень TNF-α снижался соответственно на $5,88 \pm 0,56\%$ ($p > 0,05$) и $13,55 \pm 0,58\%$ ($p < 0,01$). В IV-м квартиле увеличение содержания TNF-α по сравнению с таковым до лечения имело место в течение всех сроков наблюдения после аллогерниопластики. К 1-м суткам показатель превысил исходный на $38,57 \pm 1,49\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам

степень прироста показателя повышалась выше исходного на $53,71 \pm 1,64\%$ ($p < 0,05$). Прогрессивное увеличение концентрации TNF- α в IV-м quartиле привело к максимальному приросту его значений на 10-е сутки наблюдения (на $72,28 \pm 3,08\%$, $p < 0,001$ по сравнению с таковым до операции).

В подгруппе IIА регистрировали повышение продукции TNF- α к 1-м суткам после операции показатель возрастал на $22,34 \pm 1,05\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, затем снижался вплоть до 10-х суток (на $13,57 \pm 0,52\%$, $p < 0,01$). Пациенты подгруппы IIВ отличались высоким приростом содержания TNF- α к 1-м суткам (на $72,28 \pm 3,08\%$, $p < 0,001$) с постепенным снижением степени прироста до 10-х суток (на $38,57 \pm 1,49\%$, $p < 0,05$), что демонстрирует рисунок 4.16.

Исследование содержания IFN- γ в плазме крови у пациентов I-й группы показало, что его исходное среднее значение не отличалось от контрольного и составило $1,87 \pm 0,28$ пг/мл. При этом, у пациентов I-го quartили исходный уровень цитокина был максимально низким по сравнению с другими обследованными пациентами и составил $1,63 \pm 0,25$ пг/мл, что было на $15,54 \pm 0,70\%$ ($p < 0,01$) меньше такового в контроле (таблица 4.9, рисунок 4.17). В дальнейшем содержание IFN- γ в I-м quartиле повышалось и превысило контроль к 10-м суткам на $23,31 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$).

Противоположная динамика уровня цитокина имела место у пациентов II-го quartили, где показатель максимально снижался к 5-м суткам (на $29,01 \pm 0,76\%$, $p < 0,001$), а у пациентов III-го и IV-го quartилей - к 1-м суткам (соответственно на $24,87 \pm 0,97\%$, $p < 0,001$ и $22,28 \pm 0,87\%$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем.

У пациентов подгруппы IA исходно низкое содержание IFN- γ прогрессивно повышалось и превысило контроль к 10-м суткам на $23,31 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$). В подгруппе IB уровень цитокина максимально снизился в течение 1-х суток после операции (на $22,28 \pm 1,08\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем), а к 10-м суткам - восстанавливался до контрольных значений, что отражено в таблице 4.10 и на рисунке 4.18.

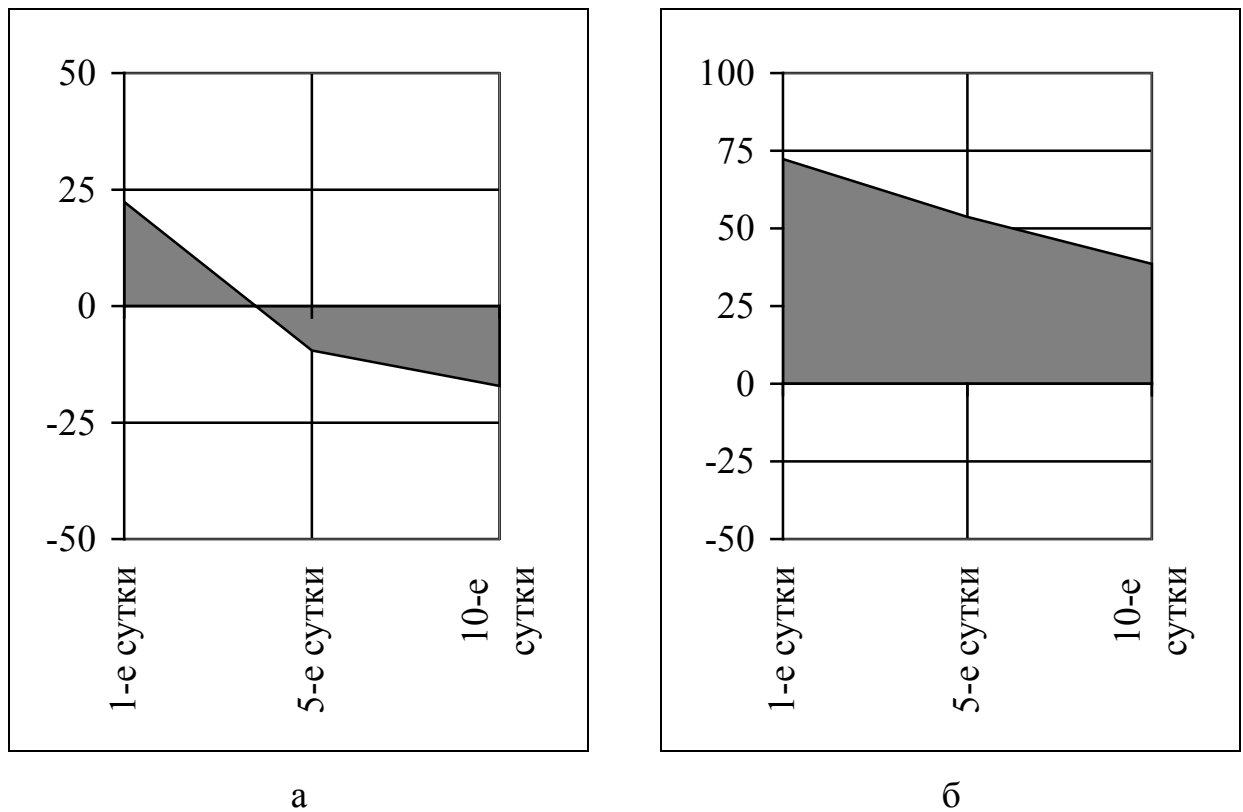
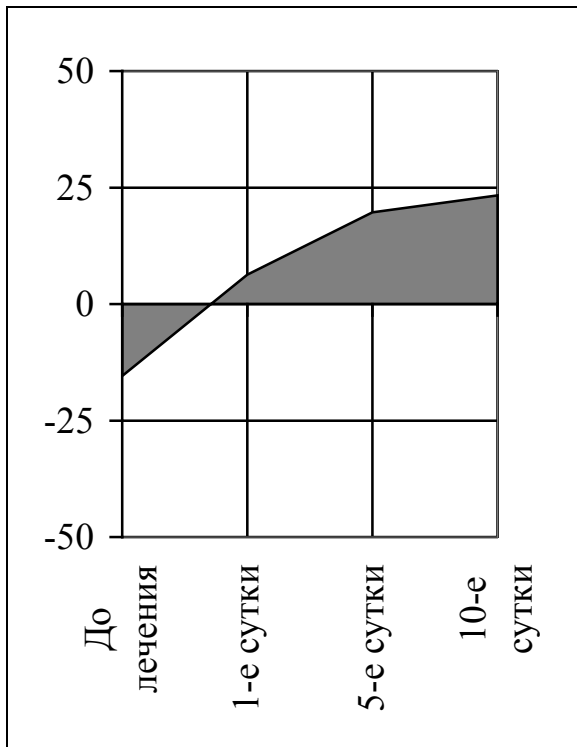


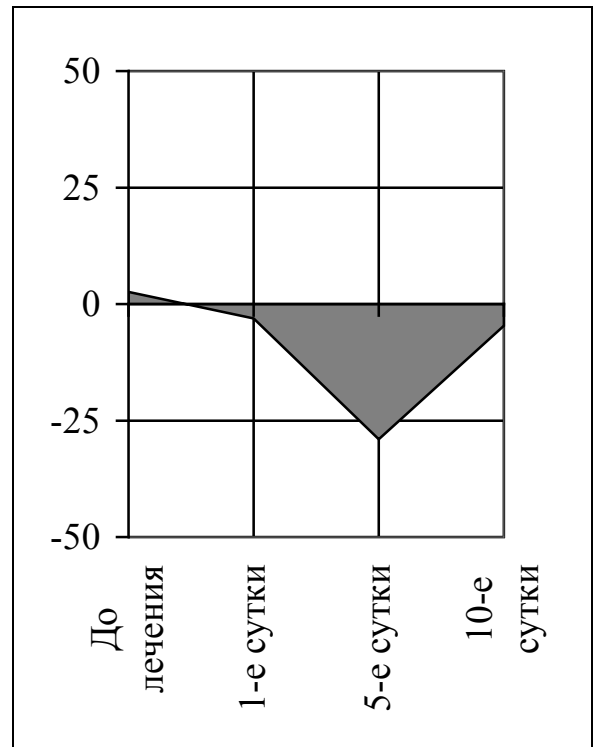
Рисунок 4.16 - Динамика изменений уровня TNF-α в плазме крови пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Таблица 4.9 – Уровень IFN-γ (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

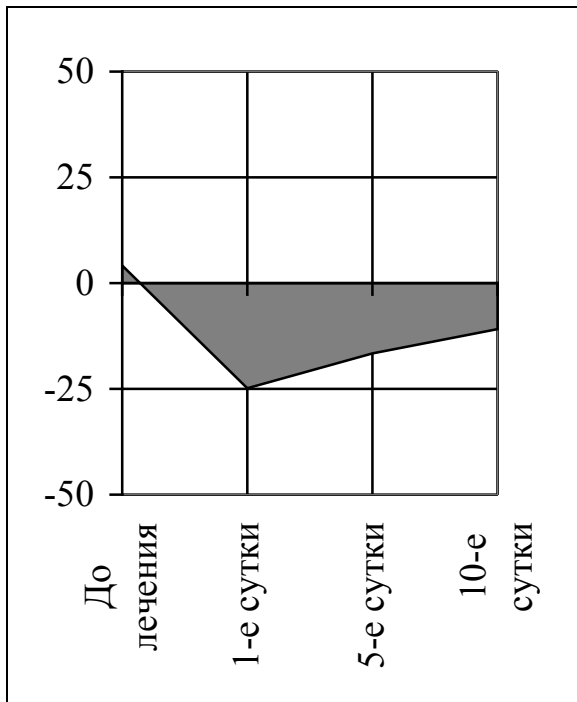
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$1,63 \pm 0,09^{\circ}$	$2,05 \pm 0,10^{**}$	$2,31 \pm 0,12^{***}$ oo	$2,38 \pm 0,11^{***}$ oo
II	$1,98 \pm 0,10$	$1,87 \pm 0,07$	$1,37 \pm 0,06^{***}$ ooo	$1,84 \pm 0,06$
III	$2,01 \pm 0,08$	$1,45 \pm 0,05^{**}$ ooo	$1,61 \pm 0,06^{**}$ oo	$1,72 \pm 0,08^{*}$ o
IV	$1,90 \pm 0,11$	$1,50 \pm 0,04^{**}$ oo	$1,53 \pm 0,08^{**}$ oo	$1,80 \pm 0,10$



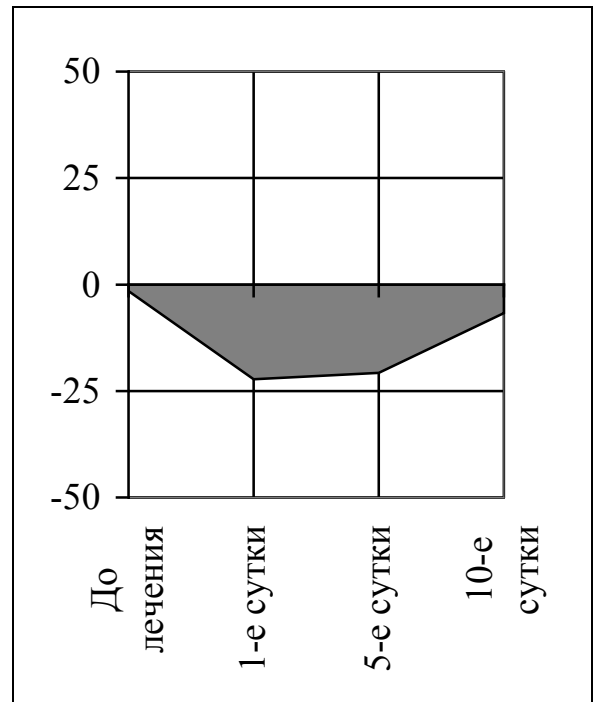
а



б



в



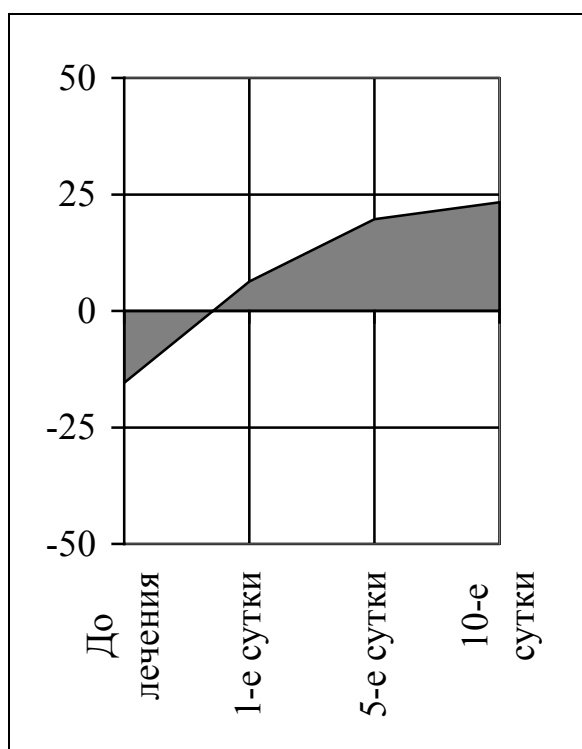
г

Рисунок 4.17 – Динамика изменений уровня IFN-γ в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

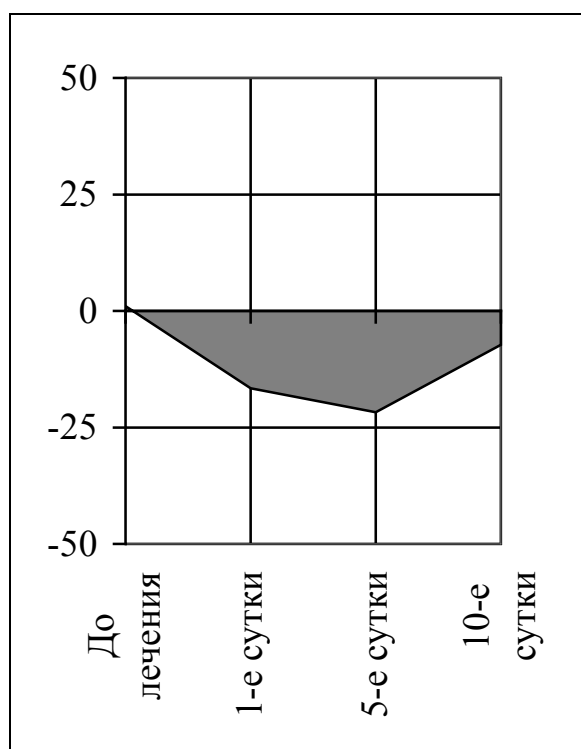
Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.10 - Уровень IFN- γ (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	$1,63 \pm 0,09^{\circ}$	$2,05 \pm 0,10^{**}$	$2,31 \pm 0,12^{***}$ oo	$2,38 \pm 0,11^{***}$ oo
IB	$1,95 \pm 0,09$	$1,61 \pm 0,06^{**}$ oo	$1,51 \pm 0,06^{**}$ oo	$1,79 \pm 0,08^{*}$



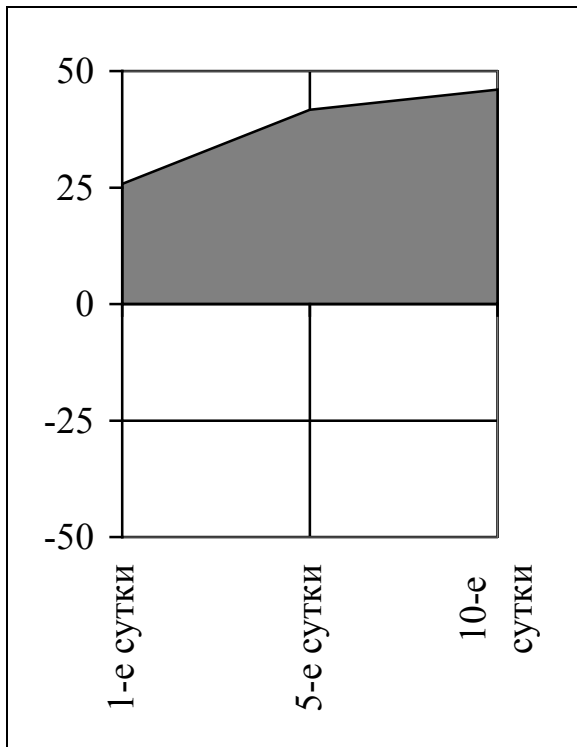
а



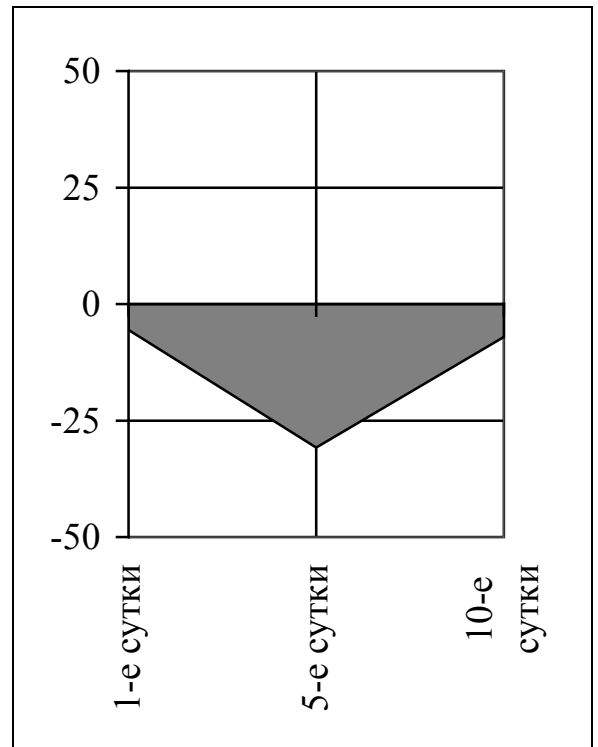
Б

Рисунок 4.18 – Динамика изменений уровня IFN- γ в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

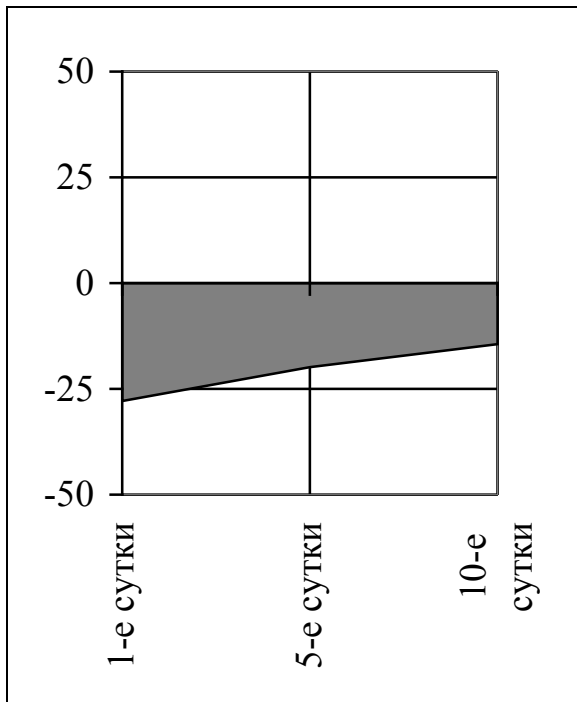
Сравнение динамики уровня IFN- γ у пациентов с первичными грыжами ПБС в послеоперационном периоде по сравнению с исходными значениями показало, что у пациентов I-го квартиля в 1-е сутки показатель повысился на $25,76 \pm 1,30\%$ ($p < 0,05$) и прогрессивно нарастал к 10-м суткам – на $46,01 \pm 1,94\%$ ($p < 0,001$), что отражено на рисунке 4.19.



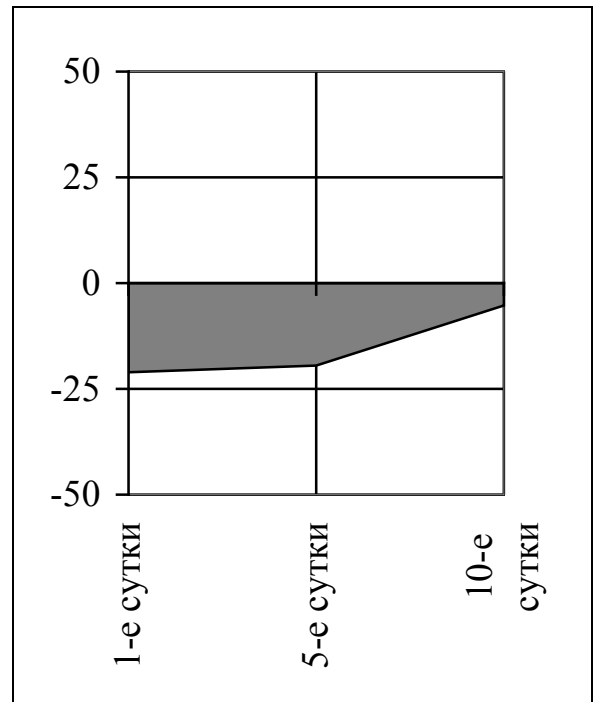
а



б



в



г

Рисунок 4.19 – Динамика изменений уровня IFN-γ в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

У пациентов II-го квартиля степень ингибирования продукции IFN- γ была максимальной к 5-м суткам наблюдения (на $30,80 \pm 1,24\%$, $p < 0,001$ по сравнению с исходной) с восстановлением к 10-м суткам. У пациентов III-го и IV-го квартиля отмечалось сходное в количественном отношении снижение содержания цитокина с максимумом на 1-е сутки по сравнению с исходным (соответственно на $27,86 \pm 1,21\%$ и $21,05 \pm 0,99\%$, $p < 0,05$), в дальнейшем снижалась степень ингибирования, однако, показатель восстановился до исходного лишь у пациентов IV-го квартиля.

У пациентов подгруппы IA прирост уровня IFN- γ достиг максимума к 10-м суткам после операции (на $46,01 \pm 1,94\%$, $p < 0,001$). В подгруппе IB значения показателя максимально снижались к 5-м суткам - на $22,56 \pm 1,07\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам восстанавливались до исходного уровня, что отражено на рисунке 4.20.

У пациентов с послеоперационными грыжами (II группа) исходное среднее содержание IFN- γ составило $1,88 \pm 1,16$ пг/мл, что недостоверно отличалось от контрольного ($1,93 \pm 1,11$ пг/мл) - на $2,59 \pm 0,76\%$ ($p > 0,05$). У пациентов I-го квартиля концентрация IFN- γ начинала повышаться с 5-х суток исследования, ее прирост по сравнению с контролем к 10-м суткам составил $59,58 \pm 2,53\%$ ($p < 0,001$), что отражено в таблице 4.11 и на рисунке 4.21. Исходно низкое содержание цитокина во II-м квартиле (на $19,69 \pm 0,86\%$, $p < 0,01$) превысило контроль к и продолжало нарастать до 10-х суток (на $52,33 \pm 1,84\%$, $p < 0,001$).

У пациентов III-го и IV-го квартиля при исходно сопоставимом содержании IFN- γ дальнейшая динамика была сходной: в III-м квартиле показатель снижался к 1-м суткам, а затем нарастал к 10-м суткам (на $64,24 \pm 2,18\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем), в IV-м квартиле на 10-е сутки исследования место максимальный в группе прирост показателя – на $130,60 \pm 6,32\%$ ($p < 0,05$) от контрольного.

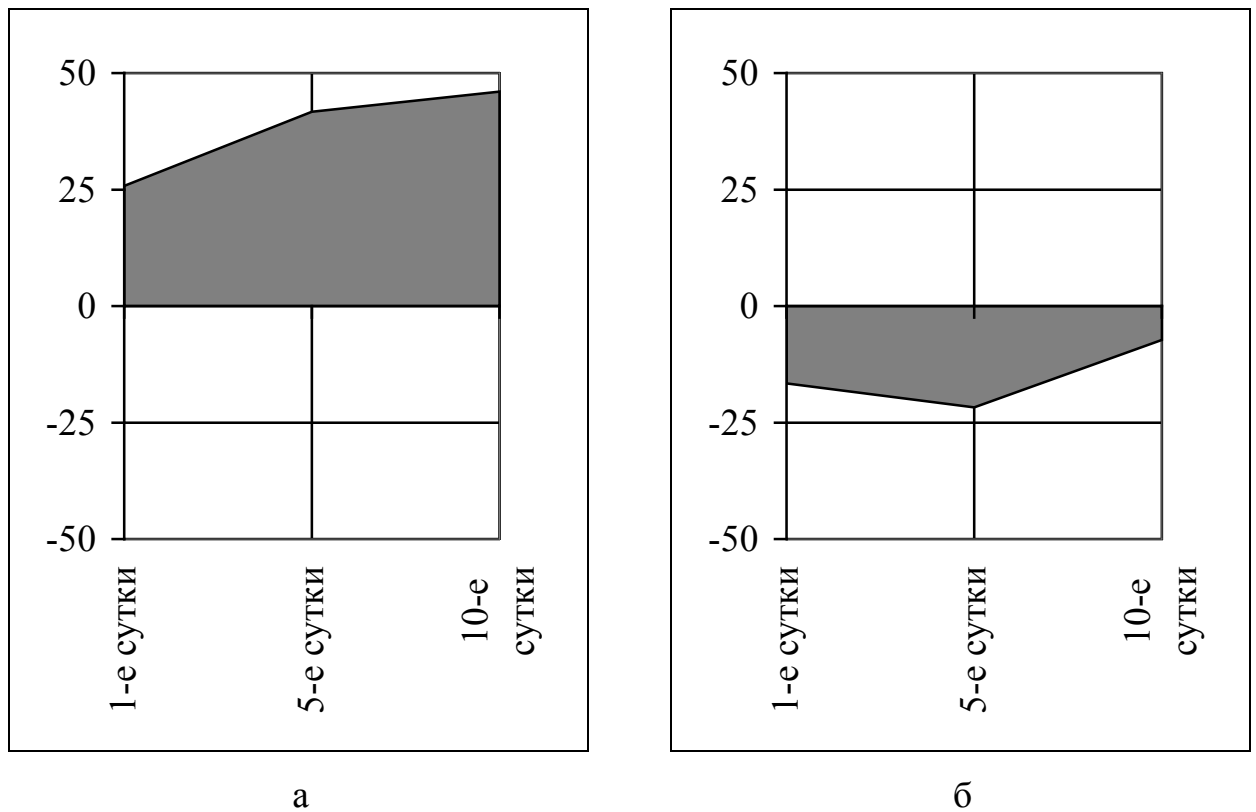
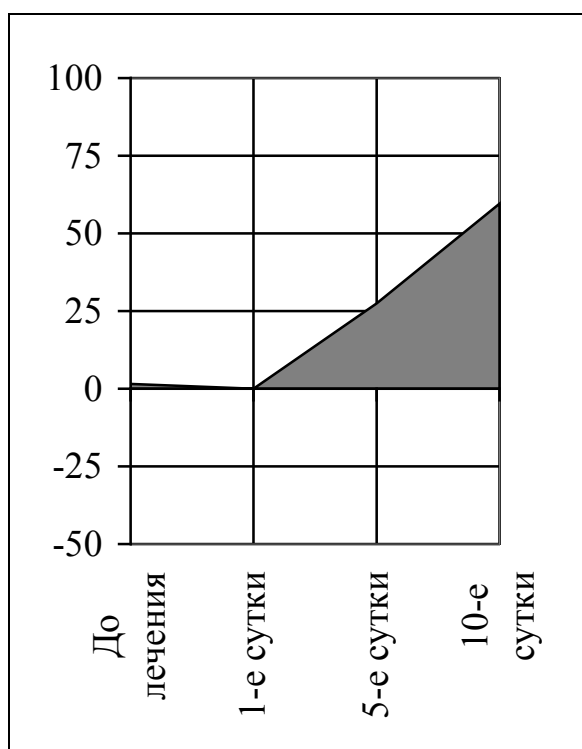


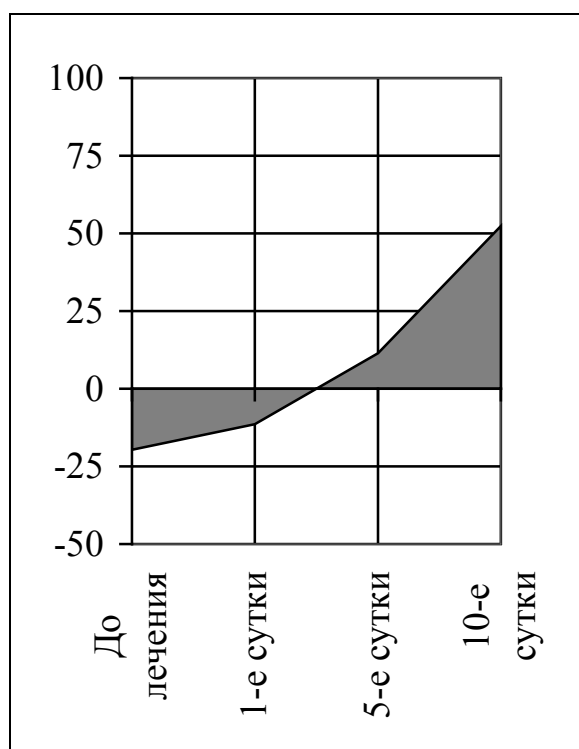
Рисунок 4.20 - Динамика изменений уровня IFN-γ в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Таблица 4.11 - Уровень IFN-γ (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

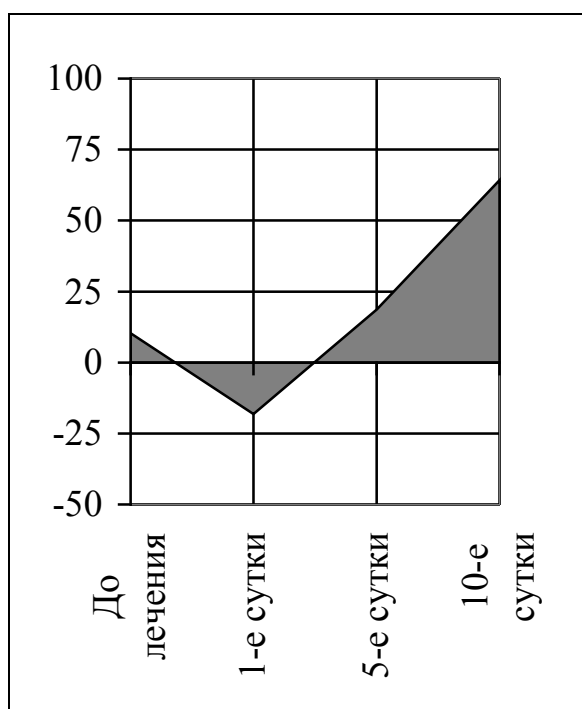
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$1,96 \pm 0,21$	$1,93 \pm 0,13$	$2,46 \pm 0,11^{**}$ oo	$3,08 \pm 0,15^{***}$ oo
II	$1,55 \pm 0,06^{\circ\circ}$	$1,71 \pm 0,10^*$ o	$2,15 \pm 0,10^{**}$	$2,94 \pm 0,13^{***}$ oo
III	$2,13 \pm 0,10^{\circ}$	$1,58 \pm 0,06^{**}$ oo	$2,29 \pm 0,11$ o	$3,17 \pm 0,14^{***}$ ooo
IV	$2,02 \pm 0,16$	$1,95 \pm 0,08$	$2,98 \pm 0,07^{**}$ ooo	$4,45 \pm 0,20^{***}$ ooo



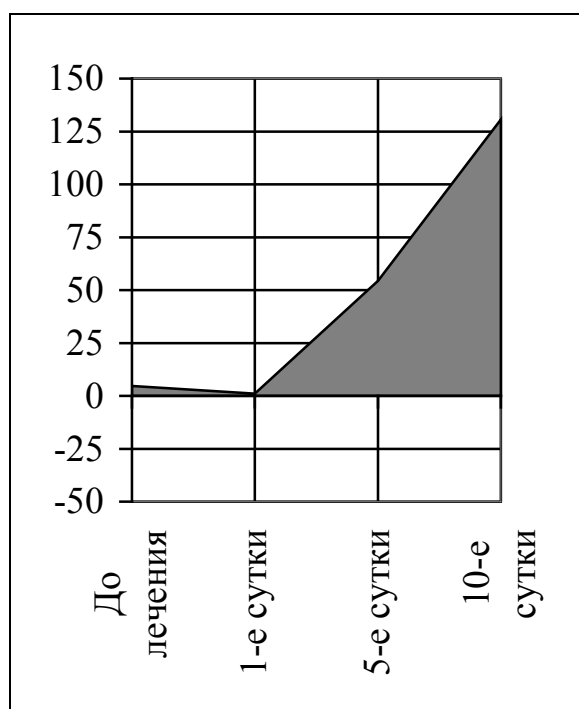
а



б



в



г

Рисунок 4.21 – Динамика изменений уровня IFN- γ в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

При сравнении динамики содержания IFN- γ в крови пациентов с послеоперационными грыжами разных подгрупп выявили достоверное его снижение в подгруппе ПА к 1-м суткам после операции (на $7,25 \pm 0,94\%$, $p > 0,05$ по сравнению с контролем) и дальнейшее увеличение - к 10-м суткам показатель возрос на $59,06 \pm 2,37\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В подгруппе ПВ исходный имела место ареактивность цитокина в 1-е сутки и прогрессивное его повышение к 10-м суткам на $130,60 \pm 6,32\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, что отражено в таблице 4.12 и на рисунке 4.22.

Анализ динамики уровня IFN- γ у пациентов с послеоперационными грыжами после АГП по сравнению с исходным продемонстрировал его повышение у пациентов I-го квартиля на 5-е и 10-е сутки исследования – соответственно на $25,51 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$) и $57,14 \pm 2,29\%$ ($p < 0,001$), что отражено на рисунке 4.23. Отличной была реакция цитокина у пациентов II-IV-го квартилей в 1-е сутки после АГП: во II-м квартиле он повышался на $10,32 \pm 0,47\%$ ($p < 0,01$), а в III-м и IV-м – не изменялся. Дальнейшая динамика уровня IFN- γ по сравнению с исходным проявлялась его повышением с максимумом у пациентов IV-го квартиля (на $120,30 \pm 5,36\%$, $p < 0,001$).

Таблица 4.12 – Уровень IFN- γ (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$1,83 \pm 0,14$	$1,79 \pm 0,12$	$2,23 \pm 0,10^{**}$ ○	$3,07 \pm 0,14^{***}$ ○○
ПВ	$2,02 \pm 0,16$	$1,95 \pm 0,08$	$2,98 \pm 0,07^{**}$ ○○○	$4,45 \pm 0,20^{***}$ ○○○

В подгруппе ПА отмечался прирост продукции IFN- γ к 5-м суткам - на $21,85 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$), к 10-м суткам – на $67,76 \pm 2,18\%$ ($p < 0,001$). Пациенты подгруппы ПВ характеризовались отсутствием реакции со стороны IFN- γ в течение 1-х суток после операции, тогда как по мере увеличения сроков

исследования уровень цитокина значительно 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 исходными значениями (рисунок 4.24).

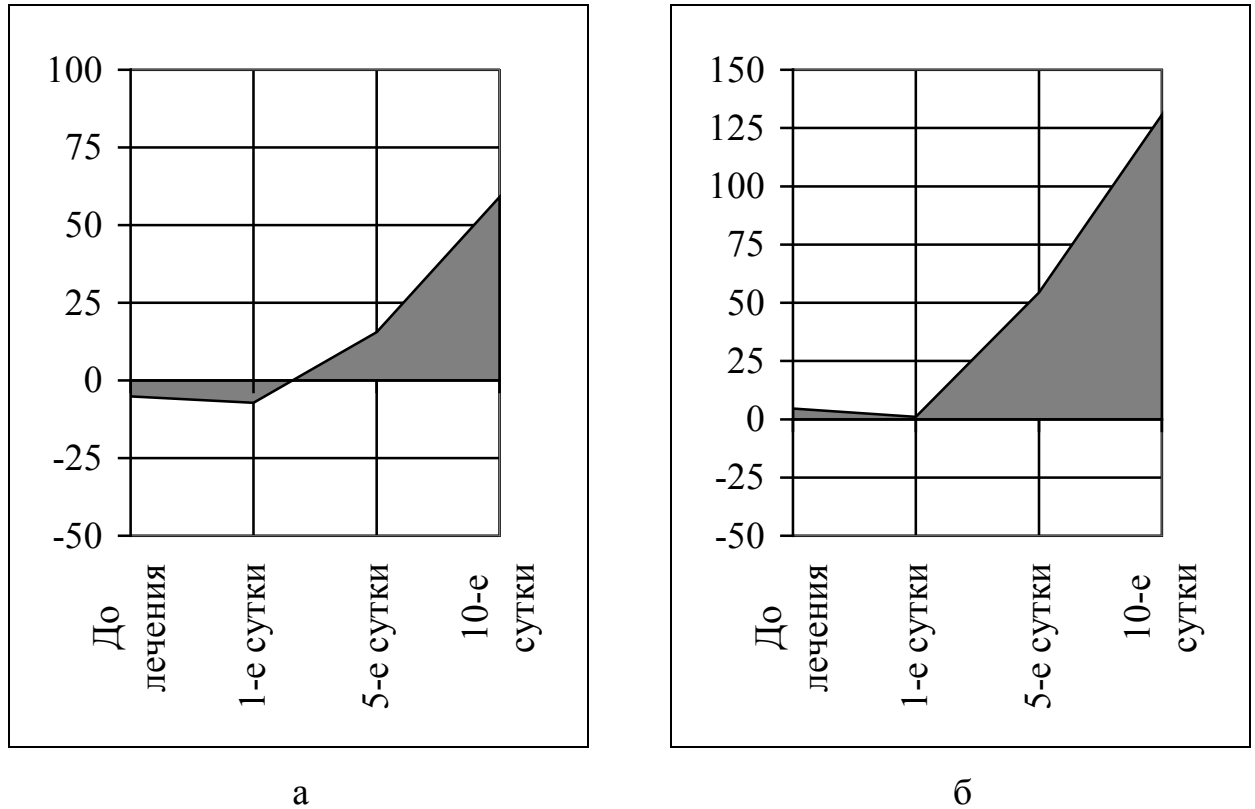
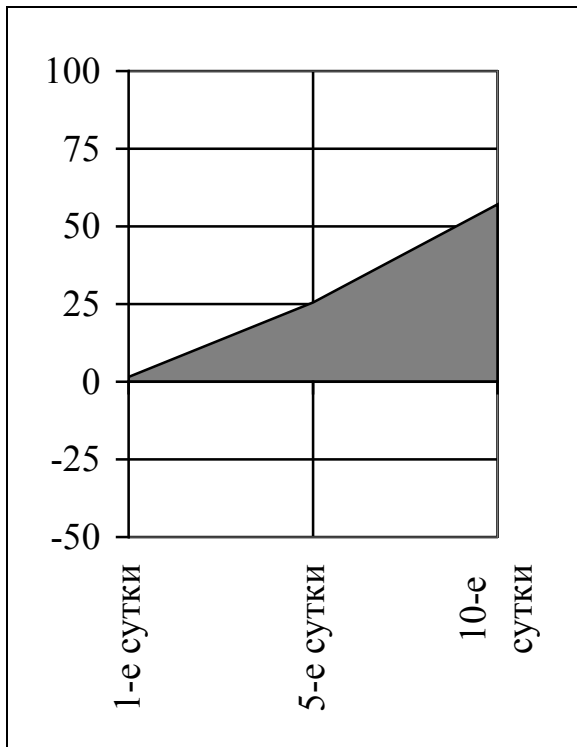
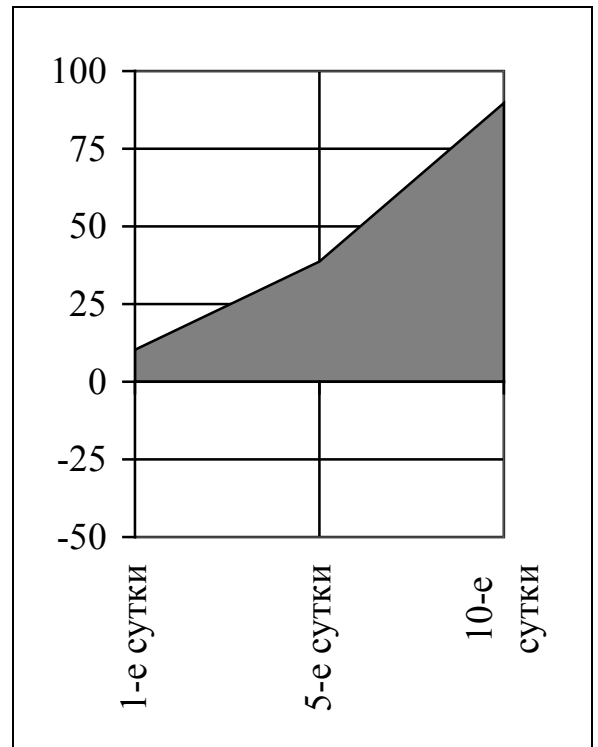


Рисунок 4.22 – Динамика изменений уровня IFN- γ в плазме крови пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

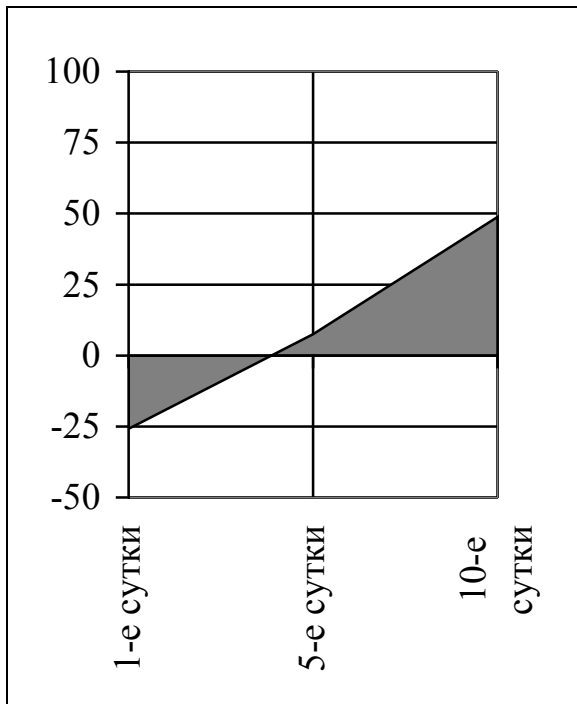
Таким образом, у пациентов подгруппы IA к 1-м суткам после операции возрастал плазменный уровень TNF- α и IFN- γ по сравнению с исходным, снижалась концентрация IL-1 β . К 5-м суткам после операции сохранялся максимально высоким уровень TNF- α , одинаково повышенными были IFN- γ и IL-1 β . К 10-м суткам снижался прирост содержания TNF- α и IL-1 β , но сохранялся повышенным уровень IFN- γ . В подгруппе IB до операции сниженным по сравнению с контролем было содержание TNF- α и IL-1 β . К 1-м суткам концентрация всех провоспалительных цитокинов снижалась по сравнению с исходным примерно в одинаковой степени.



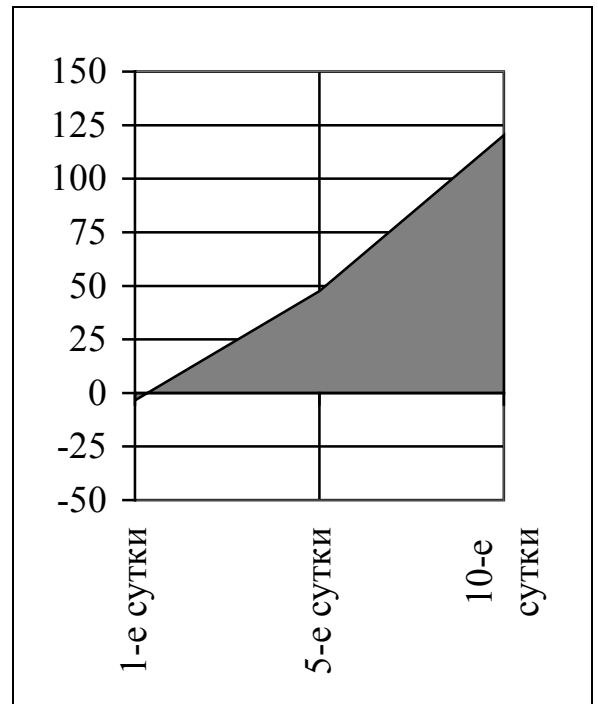
а



б



в



г

Рисунок 4.23 – Динамика изменений уровня IFN- γ в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квантиль, б - II-й квантиль, в - III-й квантиль, г - IV-й квантиль.

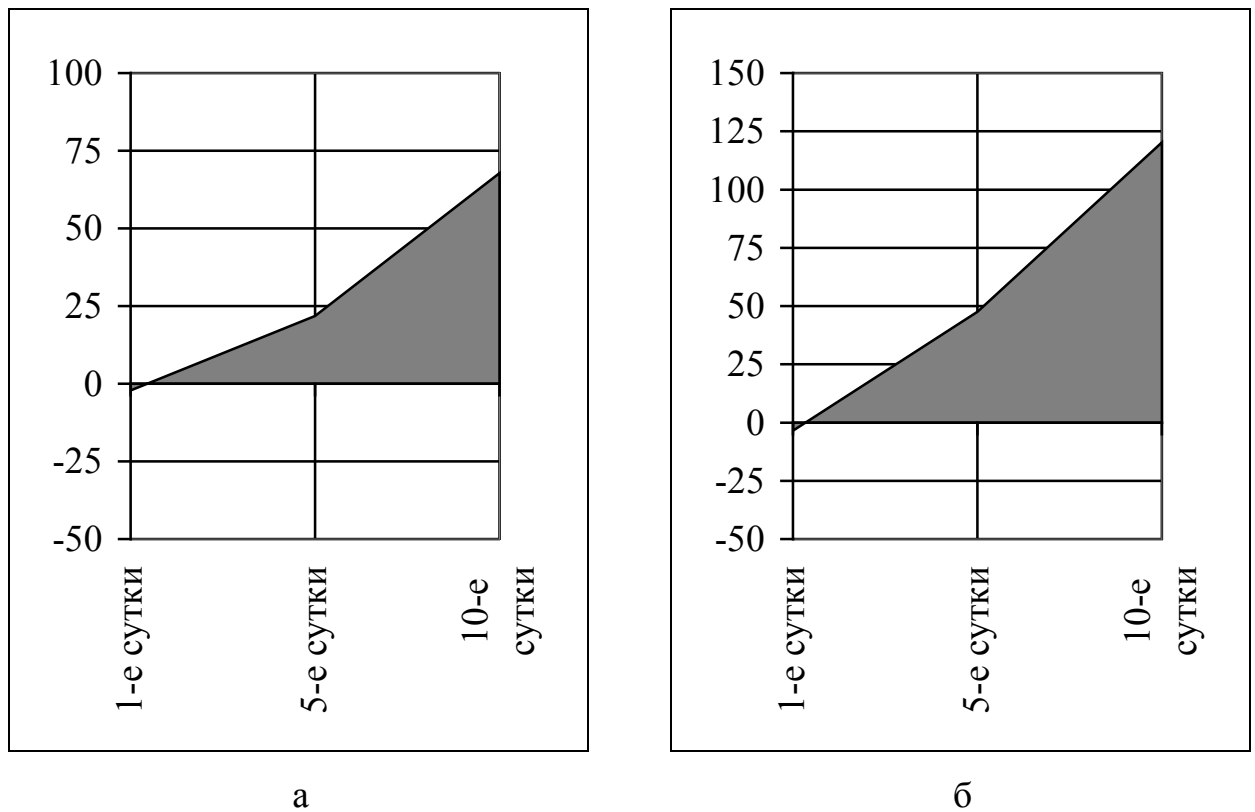


Рисунок 4.24 – Динамика изменений уровня IFN- γ в плазме крови пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

В течение 5-ти суток после операции низкими сохранялись уровни IL-1 β и IFN- γ , тогда как концентрация TNF- α восстанавливалась до исходных значений. К 10-м суткам исследования содержание TNF- α превысило исходное, резко снижалась концентрация IFN- γ .

Для пациентов подгруппы IIА к 1-м суткам после АГП повышался уровень TNF- α по сравнению с исходным. В дальнейшем уровень TNF- α постепенно снижался, концентрация IL-1 β и IFN- γ - возрастала с 5-х по 10-е суткам, но наиболее высоким был прирост уровня IFN- γ .

В подгруппе IIВ к 1-м суткам после АГП резко возрастала концентрация TNF- α по сравнению с исходным на фоне ареактивности IL-1 β и IFN- γ . В течение 5-х и 10-х суток после операции имел место значимый прирост уровня TNF- α и IFN- γ , тогда как низкой по сравнению с исходной оставалась концентрация IL-1 β .

4.2. Изменения плазменного уровня противовоспалительных цитокинов в периферической крови пациентов с грыжами передней брюшной стенки до и после герниопластики

Исследование содержания IL-4 в плазме крови у пациентов I-й группы показало исходно низкие его концентрации, средние значения которой составили $3,63 \pm 0,55$ пг/мл, что на $8,80 \pm 0,72\%$ ($p < 0,05$) ниже контрольных значений ($3,98 \pm 1,12$ пг/мл). У пациентов I-го квартиля исходно сходное с контролем содержание IL-4 в 1-е сутки возрос на $16,08 \pm 0,42\%$ ($p < 0,01$) и снижался в дальнейшем, что отражено в таблице 4.13 и на рисунке 4.25. Во II-IV-х квартилях динамика уровня цитокина была сходной и проявлялась его повышением в течение 1-5-х суток с последующим восстановлением до контрольного уровня к 10-м суткам исследования.

Таблица 4.13 - Уровень IL-4 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$4,16 \pm 0,19$	$4,62 \pm 0,21^*$ ○	$4,51 \pm 0,18^*$ ○	$4,22 \pm 0,25$
II	$3,56 \pm 0,12^\circ$	$4,85 \pm 0,24^*$ ○○	$5,10 \pm 0,27^{**}$ ○○	$3,82 \pm 0,11$
III	$3,12 \pm 0,10^{\circ\circ}$	$4,70 \pm 0,22^{**}$ ○○	$4,39 \pm 0,22^{**}$ ○	$3,71 \pm 0,15^*$
IV	$3,80 \pm 0,14$	$4,60 \pm 0,15^{**}$ ○	$4,57 \pm 0,18^{**}$ ○	$4,01 \pm 0,17^{**}$

У пациентов подгруппы IA содержание IL-4 увеличилось значимо в течение 1-х суток после операции на $16,08 \pm 0,42\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным, в дальнейшем степень прироста показателя постепенно снижалась к 10-м суткам уровень цитокина превышал контрольный на

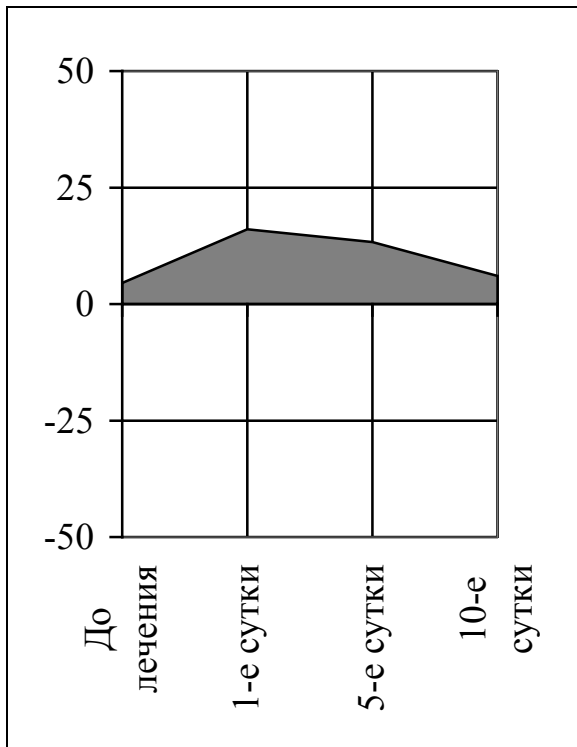
6,08±0,71% ($p>0,05$). Исходно сниженная концентрация IL-4 в подгруппе IB повышалась к 1-м суткам на 17,83±0,57% ($p<0,05$), а к 10-м суткам восстанавливалась до контрольного (таблица 4.14, рисунок 4.26).

У пациентов I-го квартиля I группы уровень IL-4 максимально возрастал к 1-м суткам после лечения, а степень его прироста снижалась по мере увеличения сроков наблюдения, что отражено на рисунке 4.27.

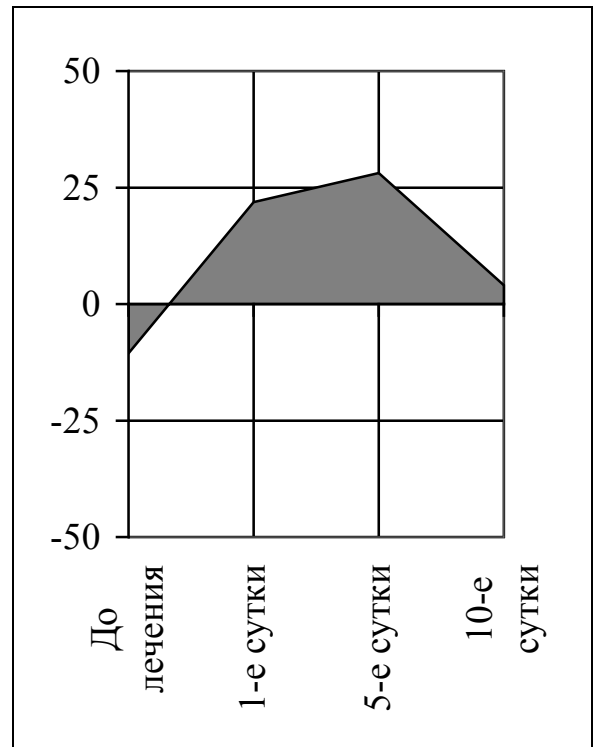
У пациентов II-го квартиля отмечался прирост концентрации цитокина к 1-м суткам после АГП – на 36,23±1,14% ($p<0,05$), к 10-м суткам показатель снизился, но оставался выше такового до лечения на 7,30±0,29% ($p>0,05$). Максимальный в группе прирост содержания IL-4 к 1-м суткам после операции наблюдали у пациентов III-го квартиля, который составил 50,64±2,03% ($p<0,001$) по сравнению с исходным. В последующие сроки степень прироста показателя постепенно снижалась. Наименьший прирост содержания IL-4 в 1-е сутки после АГП имел место у пациентов IV-го квартиля (22,10±0,90%, $p<0,05$), а к 10-м суткам лишь на 5,52±0,43% ($p>0,05$) превышал таковой до лечения.

При анализе показателя в подгруппах пациентов с первичными грыжами ПБС установили однонаправленное повышение содержания IL-4 в динамике послеоперационного периода. В подгруппе IA наибольшая степень увеличения показателя отмечалась в течение первых суток после операции (возрос на 11,05±0,42%, $p<0,01$) по сравнению с исходным, затем степень прироста снижалась к 10-м суткам до исходного. В подгруппе IB исходно сниженные значения показателя повышались в течение 1-х суток после герниопластики (на 17,83±1,22%, $p<0,05$ по сравнению с исходным), сохранялись высокими на 5-е сутки (на 18,84±7,77%, $p<0,05$), а на 10-е сутки были ниже исходных на 2,76±0,14% ($p>0,05$), что отражено на рисунке 4.28.

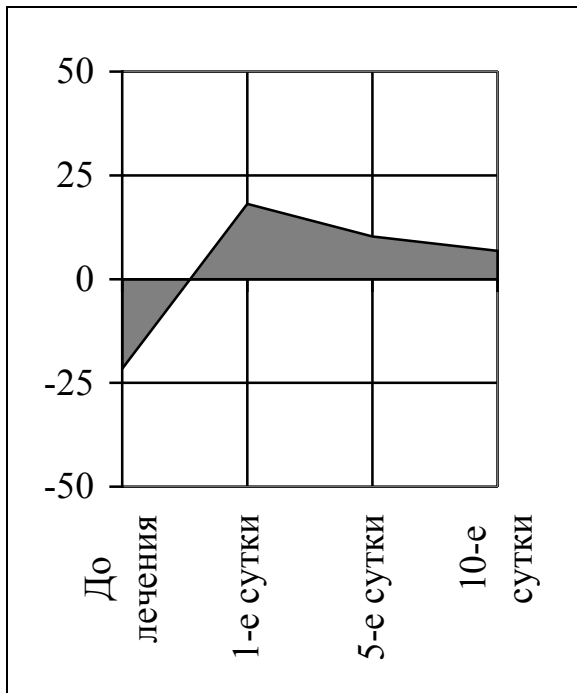
Пациенты с послеоперационными грыжами (II-я группа) отличались исходно повышенным содержанием IL-4, средние значения которого составили 4,86±0,51 пг/мл, что на 22,11±1,04% ($p<0,05$) выше такового в контрольной группе (3,98±1,12 пг/мл).



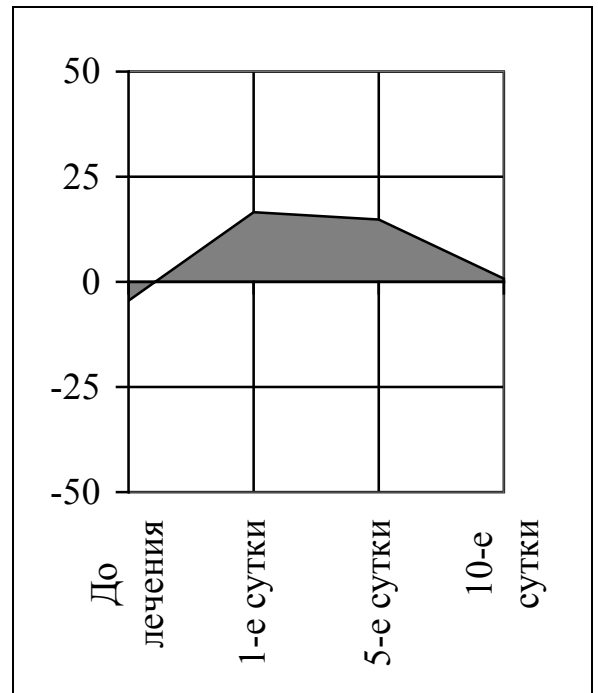
а



б



в



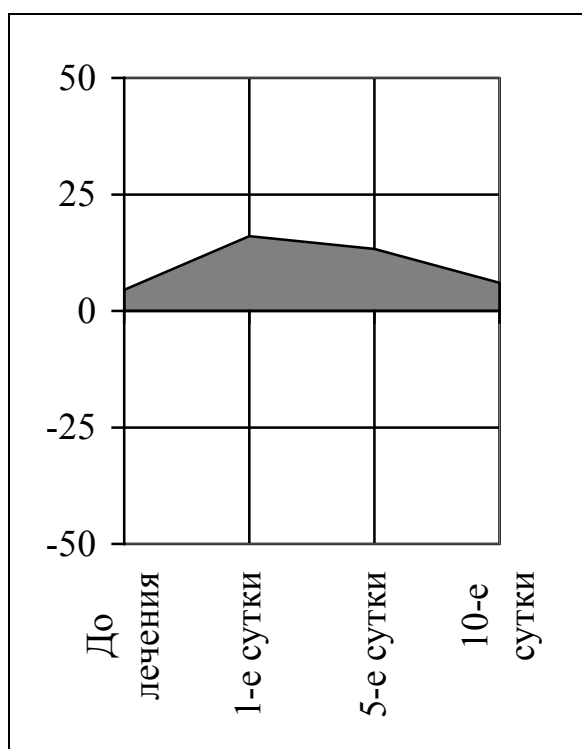
г

Рисунок 4.25 – Динамика изменений уровня IL-4 в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

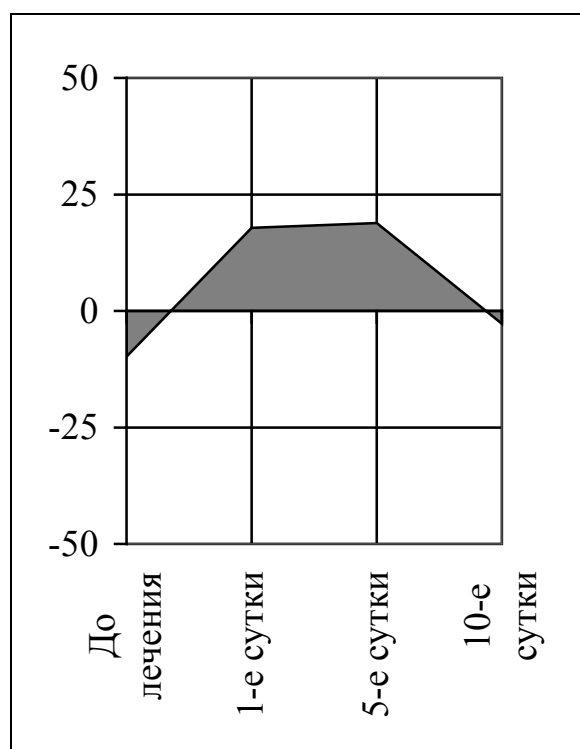
Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.14 – Уровень IL-4 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	4,16 $\pm$ 0,19	4,62 $\pm$ 0,21 [*] ○	4,51 $\pm$ 0,18 [*] ○	4,22 $\pm$ 0,25 ○
IB	3,59 $\pm$ 0,13 ○○	4,69 $\pm$ 0,20 ^{**} ○○	4,73 $\pm$ 0,23 ^{**} ○○	3,87 $\pm$ 0,16 [*]



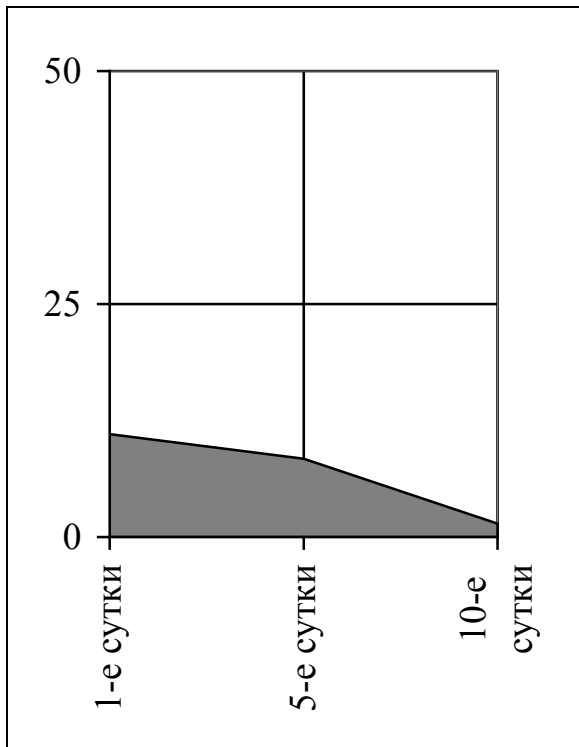
а



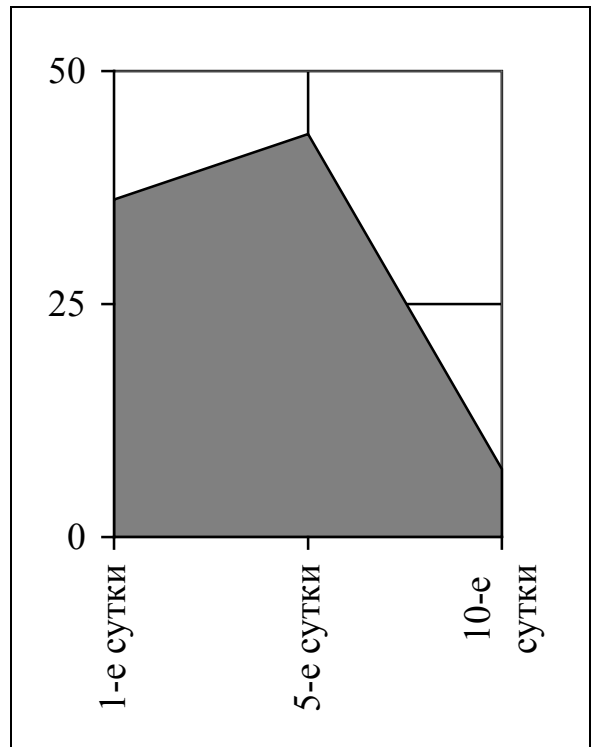
Б

Рисунок 4.26 – Динамика изменений уровня IL-4 в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

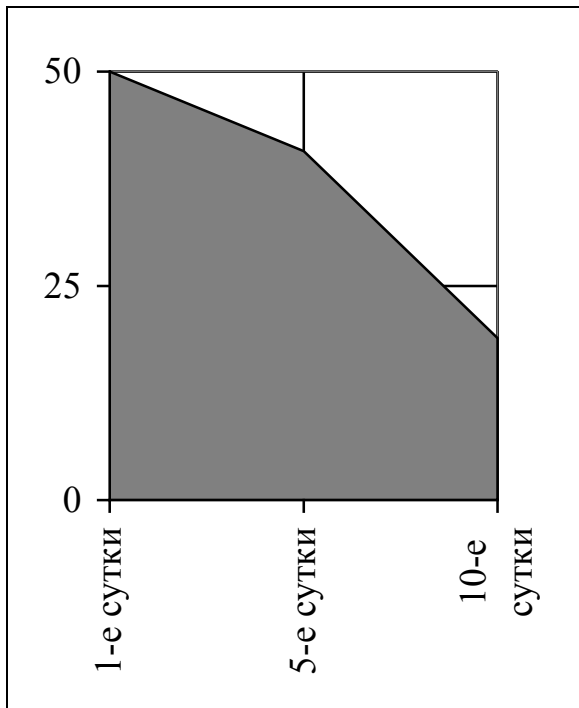
У пациентов I-го квартиля уровень цитокина до лечения превышал контрольный на $27,88 \pm 0,71\%$ ($p < 0,05$), сохранился повышенным к 1-м и 5-м суткам, а к концу наблюдения возрос на $36,18 \pm 1,24\%$ ($p < 0,001$) от контрольного, что отражено в таблице 4.15 и на рисунке 4.29.



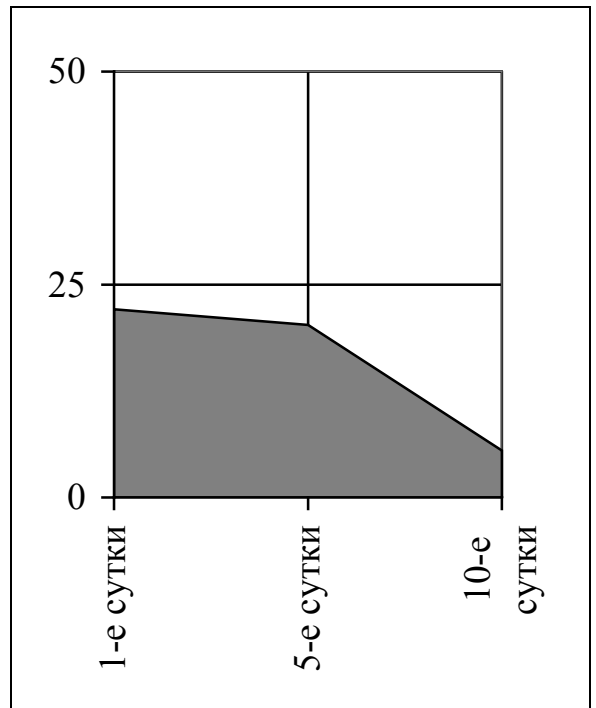
а



б



в



г

Рисунок 4.27 - Динамика изменений уровня ПЛ-4 в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

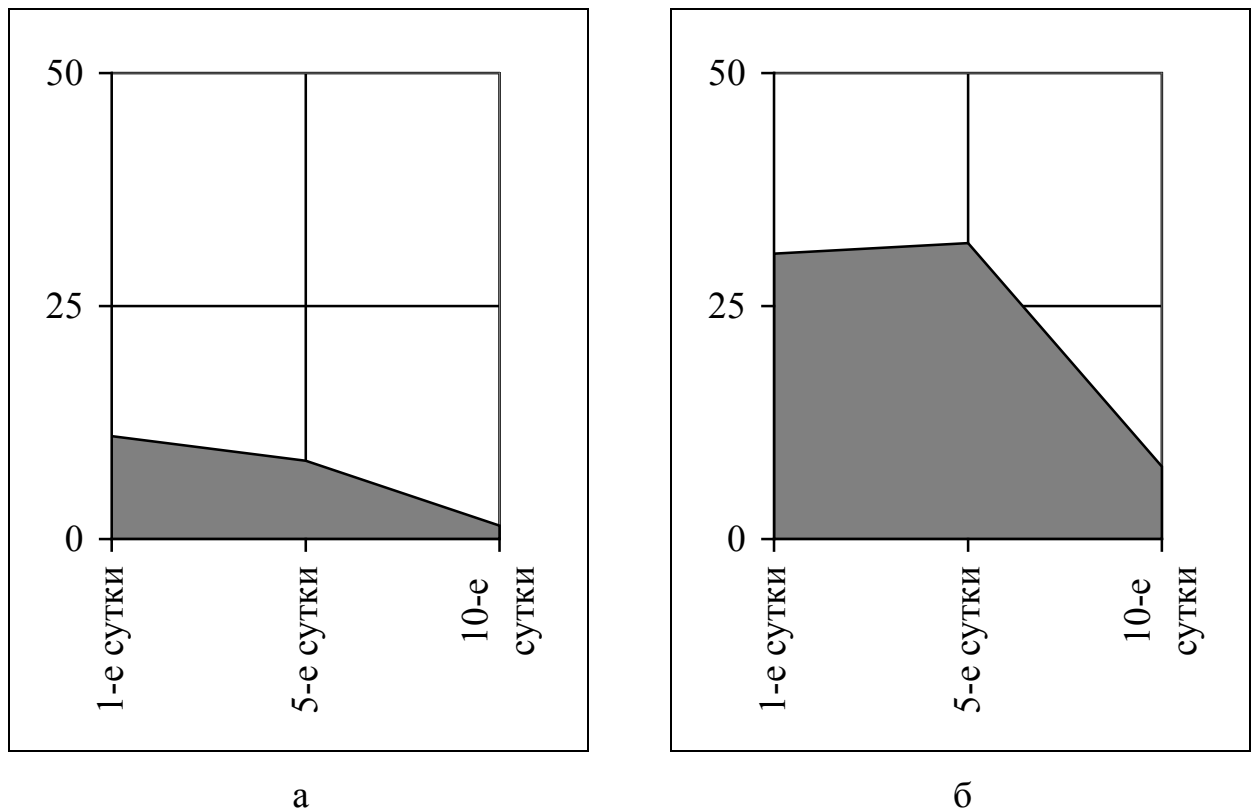


Рисунок 4.28 - Динамика изменений уровня IL-4 в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

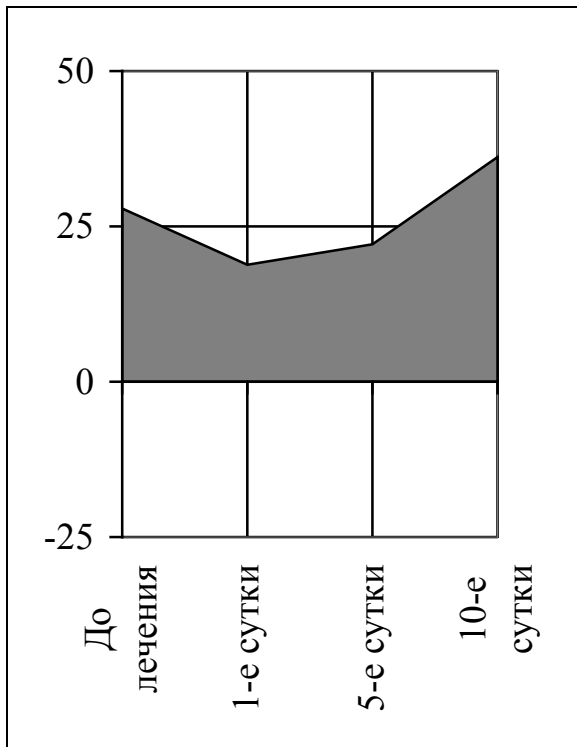
У пациентов II-го квартиля исходная концентрация IL-4 была увеличена на $18,09 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, в течение 1-х и 5-х суток ее прирост составил соответственно $30,65 \pm 1,16\%$ ($p < 0,001$) и $41,20 \pm 1,09\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с таковым в контроле. На 10-е сутки исследования степень прироста уровня цитокина снизилась, но превышала контроль на $22,36 \pm 0,87\%$ ($p < 0,05$). В III-м квартиле исходно высокое содержание IL-4 (на $13,56 \pm 0,72\%$, $p < 0,01$ по сравнению с контролем) повышалось по мере увеличения сроков наблюдения, превысив контроль к 10-м суткам на $39,40 \pm 0,97\%$ ($p < 0,001$). У пациентов IV-го квартиля имел место самый высокий по сравнению с другими квартилями исходный уровень цитокина – на $33,92 \pm 0,95\%$ ($p < 0,001$), что сохранялось в 1-е сутки после АГП, а в последующие сроки - содержание цитокина резко снижалось.

Таблица 4.15 - Уровень IL-4 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

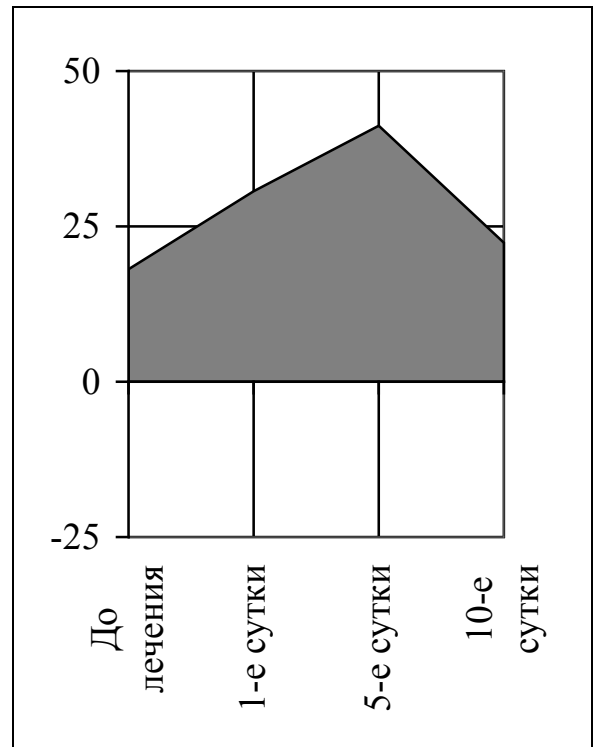
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$5,09 \pm 0,18^{\circ\circ\circ}$	$4,73 \pm 0,16^*$ ○○	$4,86 \pm 0,25$ ○○	$5,42 \pm 0,24$ ○○
II	$4,70 \pm 0,15^{\circ\circ}$	$5,20 \pm 0,22^*$ ○○○	$5,62 \pm 0,23^{**}$ ○○○	$4,87 \pm 0,27$ ○○
III	$4,52 \pm 0,21^{\circ}$	$4,83 \pm 0,20$ ○○	$5,31 \pm 0,26^*$ ○○○	$5,13 \pm 0,25^*$ ○○○
IV	$5,33 \pm 0,20^{\circ\circ\circ}$	$5,54 \pm 0,24$ ○○○	$3,77 \pm 0,16^{**}$	$3,66 \pm 0,25^{**}$ ○

Таким образом, у пациентов подгруппы ПА исходно повышенное содержание IL-4 продолжало увеличиваться в течение 1-х и 5-х суток после операции, в результате прирост показателя на 10-е сутки наблюдения составил $28,64 \pm 1,22\%$ ($p < 0,05$) сравнению с контрольным. Максимально высокая среди пациентов II-й группы исходная концентрация IL-4 в подгруппе ПВ сохранялась повышенной в течение 1-х суток после АГП, снижаясь к 10-м суткам на $8,04 \pm 0,37\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными значениями, что отражено в таблице 4.16 и на рисунке 4.30.

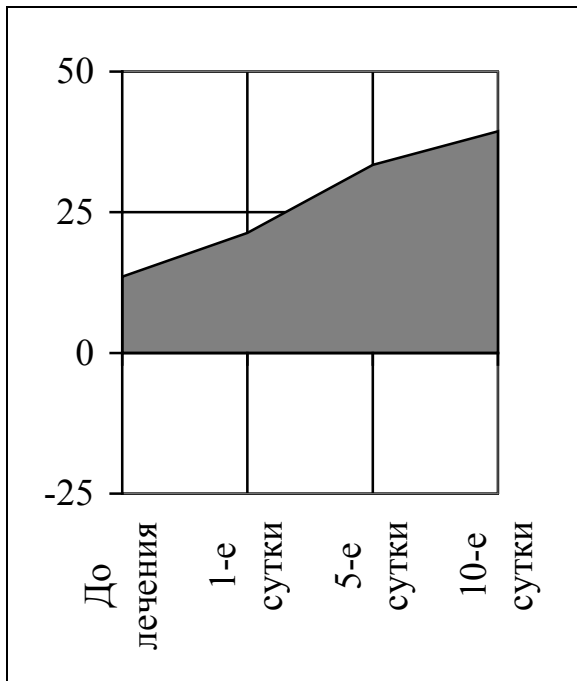
Динамика содержания IL-4 у пациентов II-й группы демонстрировала его инертность у пациентов I-го квартиля, что отражено на рисунке 4.31. Во II-м квартиле плазменный уровень цитокина достоверно возрос в течение 1-х и 5-х суток после операции – соответственно на $10,63 \pm 0,41\%$ ($p < 0,01$) и $19,57 \pm 0,56\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным. В III-м квартиле имела место слабо выраженная реакция IL-4 в течение в виде повышения его уровня к 5-м суткам на $17,47 \pm 0,69\%$ ($p < 0,01$), а к 10-м суткам на $13,50 \pm 0,70\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с таковым до лечения.



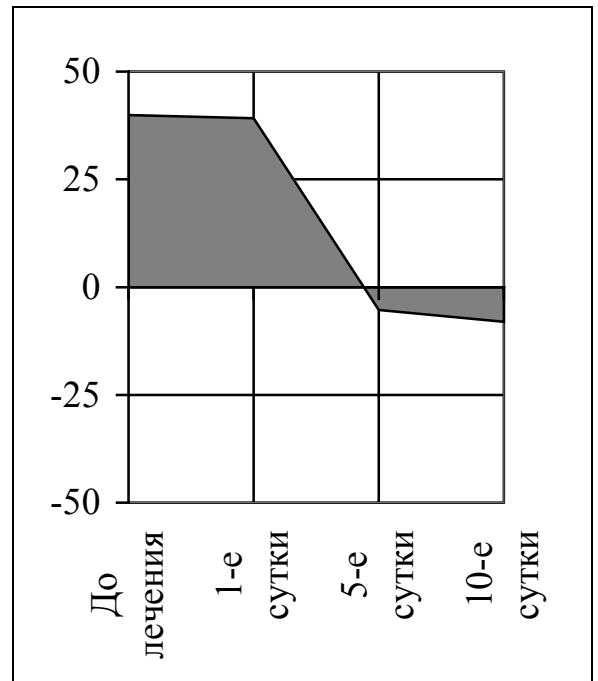
а



б



в



г

Рисунок 4.29 – Динамика изменений уровня ИЛ-4 в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.16 - Уровень IL-4 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$4,72 \pm 0,18^{\circ\circ}$	$4,90 \pm 0,19$ ○○	$5,29 \pm 0,24^*$ ○○○	$5,12 \pm 0,25^*$ ○○○
ПВ	$5,33 \pm 0,20^{\circ\circ\circ}$	$5,54 \pm 0,24$ ○○○	$3,77 \pm 0,16^{**}$	$3,66 \pm 0,25^{**}$ ○

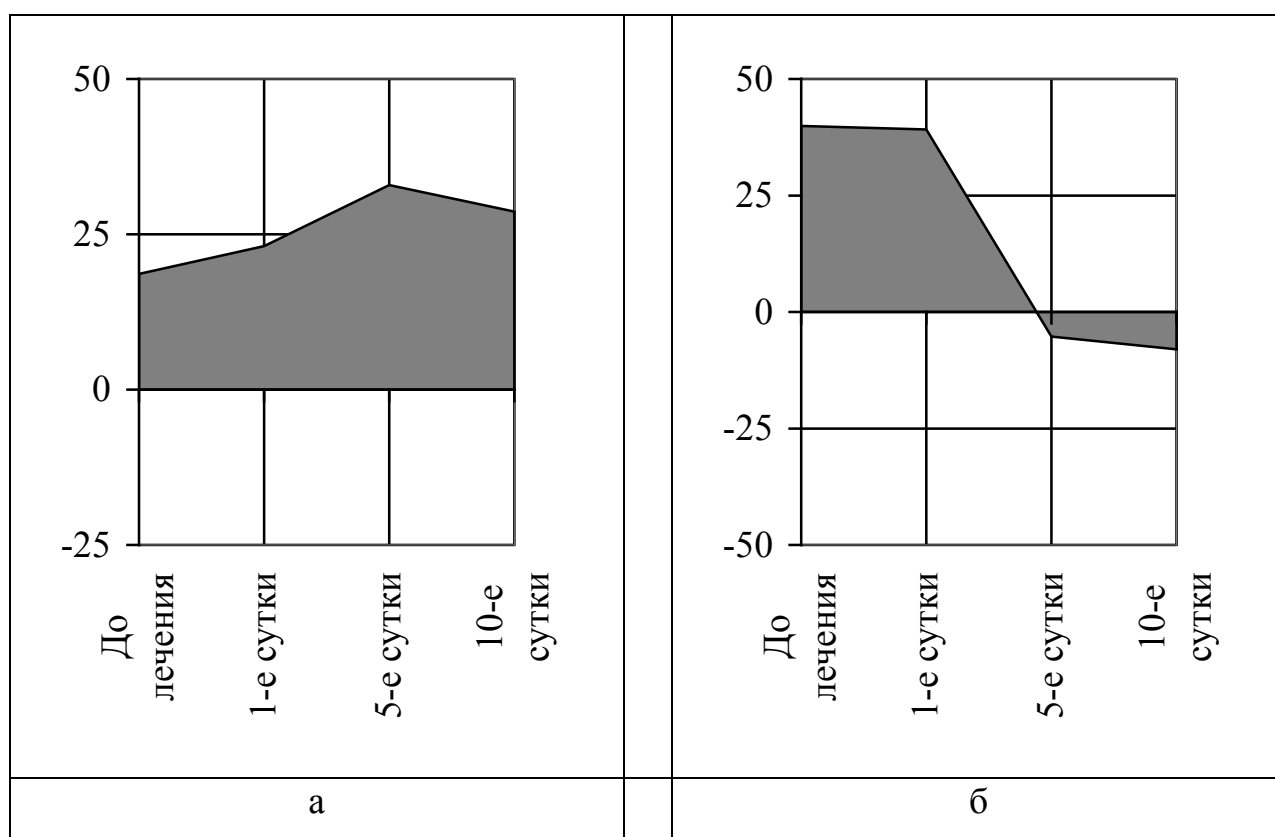
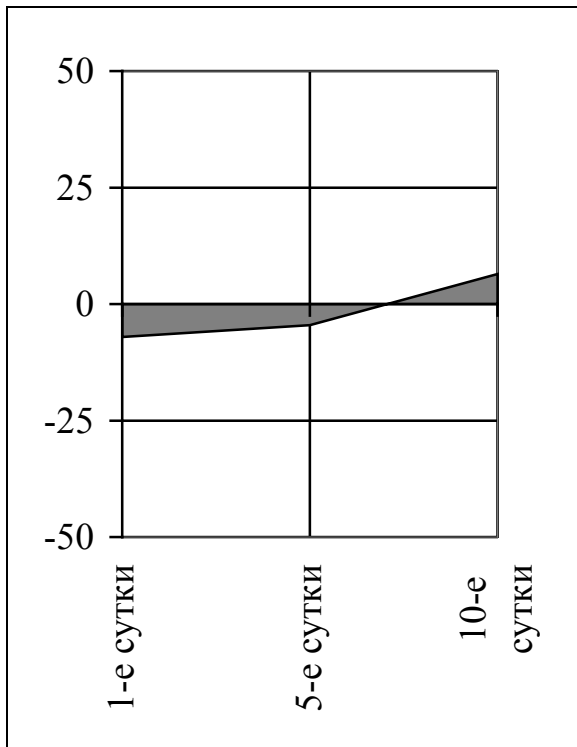
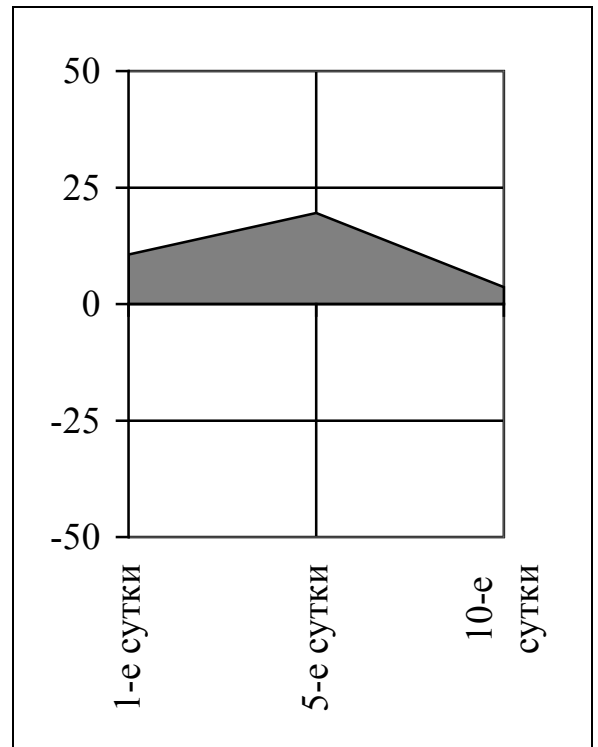


Рисунок 4.30 – Динамика изменений уровня IL-4 в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

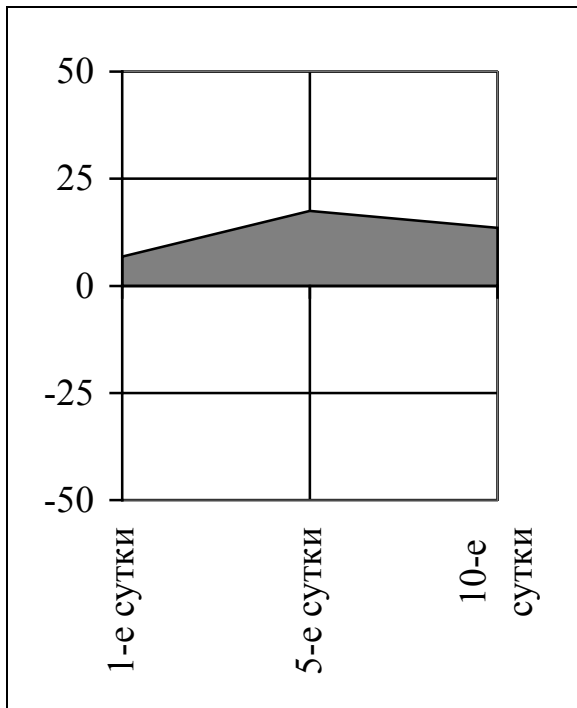
У пациентов IV-го квартиля значимое снижение показателя выявили на 5-е и 10-е сутки – соответственно на $29,26 \pm 1,25\%$ ($p < 0,05$) и $31,33 \pm 1,31\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным.



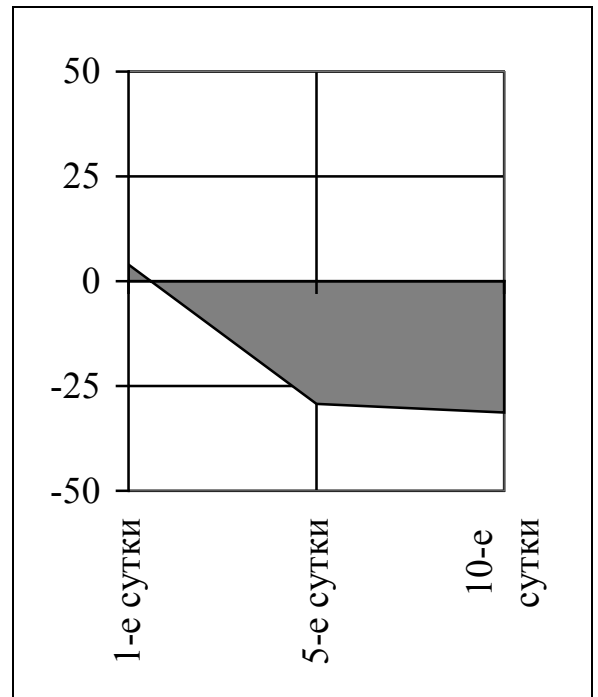
а



б



в



г

Рисунок 4.31 – Динамика изменений уровня IL-4 в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

В целом в подгруппе ПА плазменный уровень IL-4 во все сроки исследования превышал исходный, однако, достоверный прирост показателя имел место к 5-м и 10-м суткам (на $12,07 \pm 0,48\%$ и $8,47 \pm 0,39\%$, $p < 0,01$ соответственно), что отражено на рисунке 4.32. В подгруппе ПВ выявили неизменное по сравнению с исходным содержание IL-4 в плазме крови в течение 1-х суток после лечения, а к 5-м и 10-м суткам оно снижалось на $29,26 \pm 1,25\%$ ($p < 0,05$) и $31,33 \pm 1,31\%$ ($p < 0,05$) от исходного соответственно.

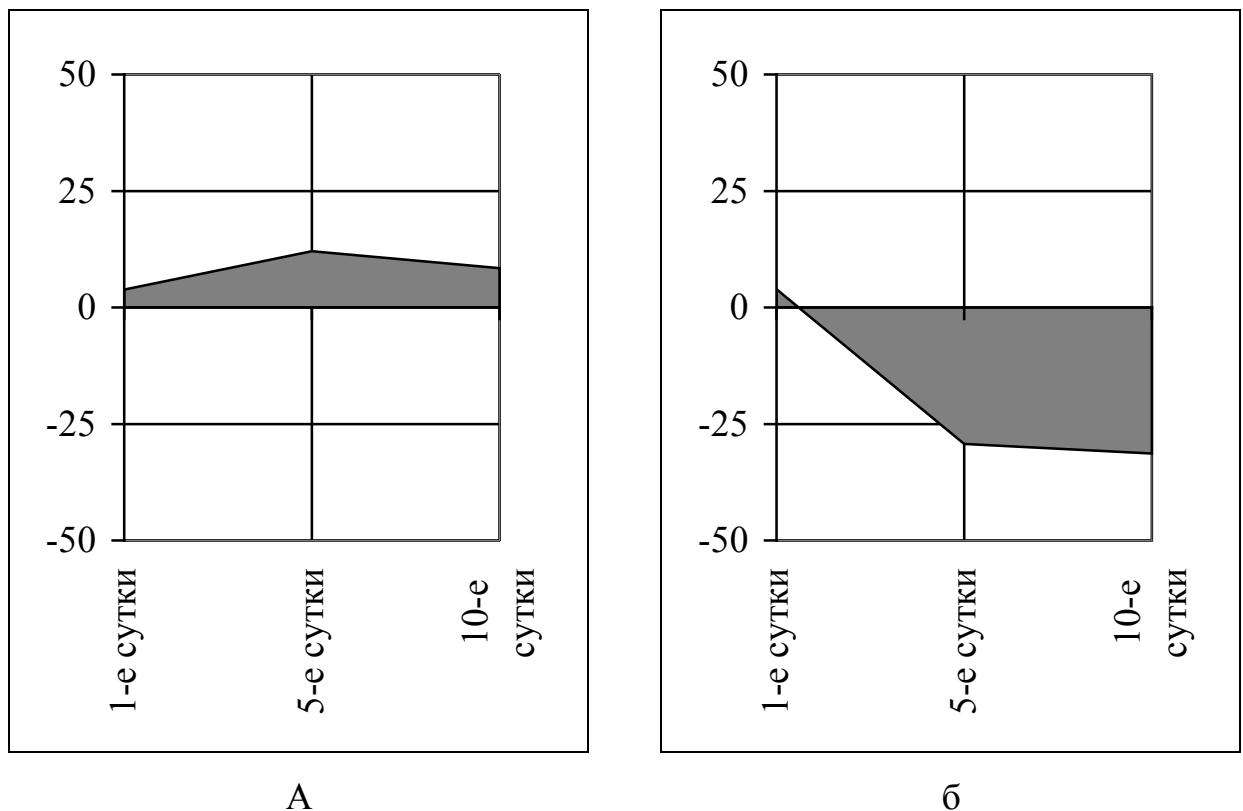


Рисунок 4.32 - Динамика изменений уровня IL-4 в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Средние значения исходного уровня TGF- β у пациентов 1-й группы (с первичными грыжами ПБС) 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 I-го квартиля исходная концентрация TGF- β оказалась минимальной в группе и составила $69,17 \pm 3,05\%$ ($p < 0,05$) от контрольной. Во II-м и III-м квартиле

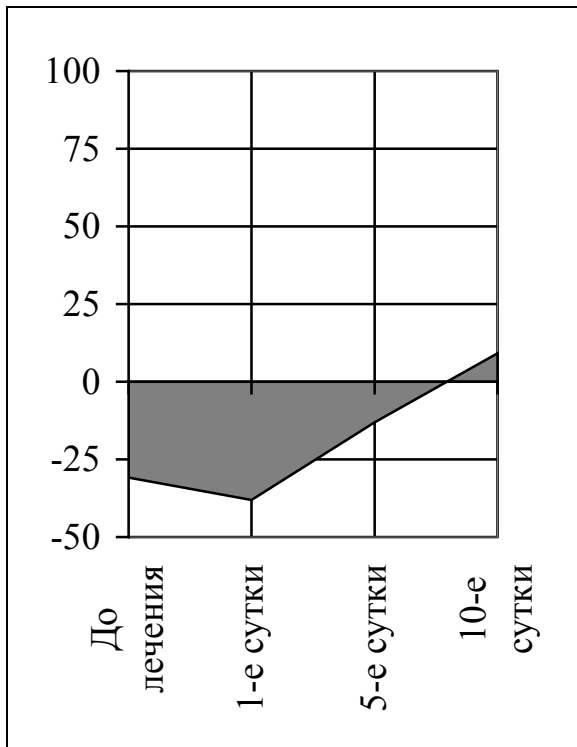
исходное содержание цитокина было незначительно меньше, что отражено в таблице 4.17 и на рисунке 4.33.

Таблица 4.17 - Уровень TGF- β (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

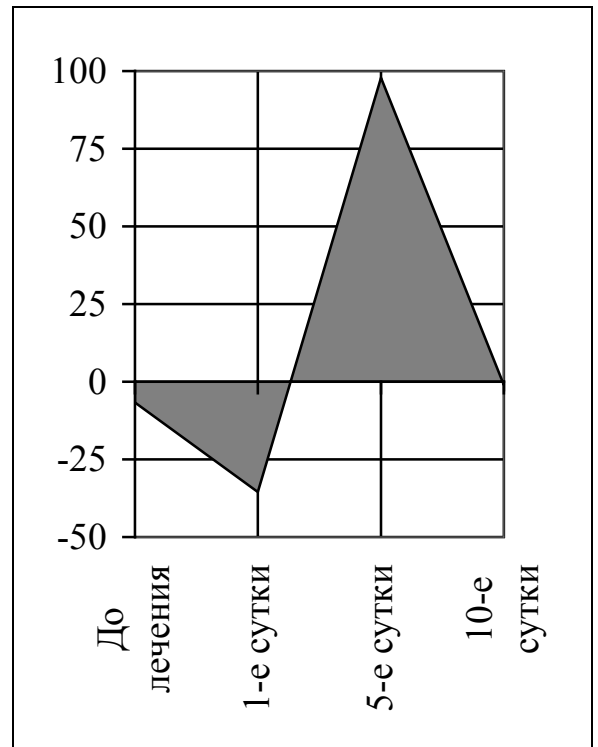
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$3,23 \pm 0,15^{\circ\circ}$	$2,89 \pm 0,13^*$ ○○○	$4,06 \pm 0,19^{**}$ ○○	$5,10 \pm 0,21^{***}$ ○
II	$4,36 \pm 0,21^{\circ}$	$3,01 \pm 0,12^{**}$ ○○○	$9,24 \pm 0,02^{***}$ ○○○	$4,62 \pm 0,25$
III	$4,48 \pm 0,22$	$2,92 \pm 0,10^{**}$ ○○○	$7,78 \pm 0,02^{***}$ ○○○	$5,41 \pm 0,22^{**}$ ○○
IV	$4,81 \pm 0,27$	$3,10 \pm 0,15^{**}$ ○○	$7,80 \pm 0,02^{***}$ ○○○	$5,35 \pm 0,24^*$ ○○

При исследовании динамики содержания TGF- β в крови пациентов I-го квартиля выявили его снижение к 1-м и 5-м суткам после АГП (соответственно на $38,11 \pm 1,04\%$, $p < 0,001$ и $13,06 \pm 0,55\%$, $p < 0,05$) и восстановление к 10-м суткам. У пациентов II-го квартиля к 1-м суткам показатель снизился на $35,54 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, повысился к 5-м суткам на $97,85 \pm 3,17\%$, $p < 0,001$) и восстановился к 10-м суткам. Сходная динамика имела место у пациентов III-го и IV-го квартилей.

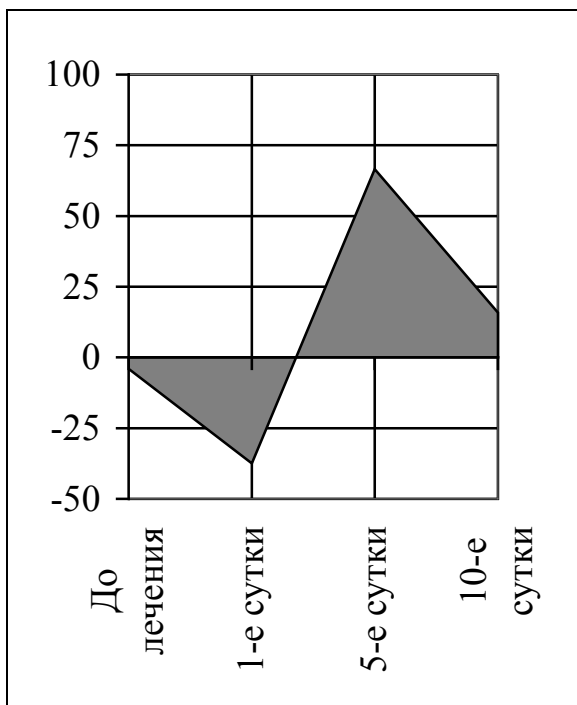
Сравнение динамики содержания TGF- β в подгруппах пациентов с первичными грыжами ПБС с контрольными значениями в продемонстрировало различную реакцию цитокина после операции. Так, в подгруппе IA исходно низкий уровень цитокина к 1-м суткам снизился еще больше и оказался на $38,11 \pm 1,04\%$ ($p < 0,01$) ниже контрольного. На 5-е сутки исследования, несмотря на увеличение уровня цитокина он так и не достигал контроля (был на $13,06 \pm 0,55\%$ меньше, $p < 0,05$), а к 10-м суткам его прирост составил $10,49 \pm 0,31\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с контролем.



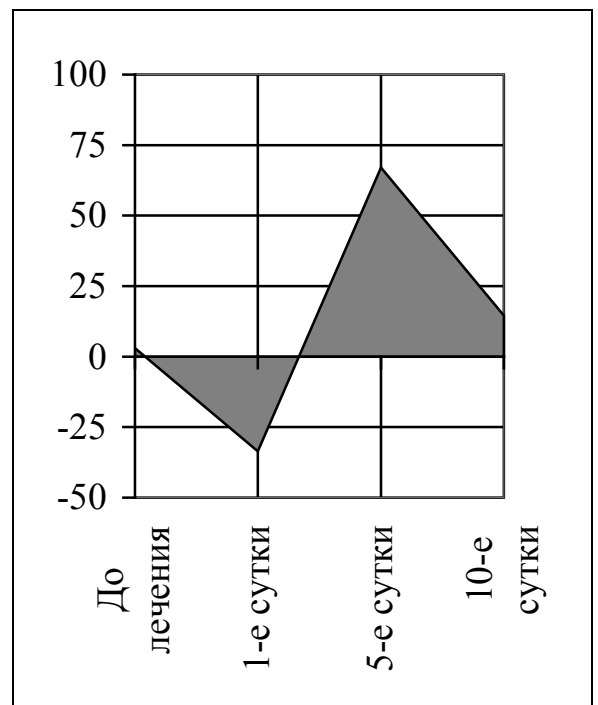
а



б



в



г

Рисунок 4.33 – Динамика изменений уровня TGF-β в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

В подгруппе IB концентрация TGF- β максимально снизилась в течение 1-х суток после аллогерниопластики (на $35,33 \pm 1,24\%$, $p < 0,001$ от контрольной), к 5-м и 10-м суткам показатель увеличивался и превысил контроль на $10,40 \pm 0,39\%$ ($p < 0,01$) (таблица 4.18, рисунок 4.34).

Иная тенденция была выявлена при сравнении динамики значений уровня TGF- β с исходными (до лечения). Так, у пациентов I-го квартиля снижение показателя в 1-е сутки исследования сменилось его приростом к 5-м и 10-м суткам соответственно на $25,70 \pm 1,22\%$ ($p < 0,05$) и $57,89 \pm 2,06\%$ ($p < 0,001$), что отражено на рисунке 4.35. У пациентов II-го и III-го квартиля регистрировали максимальную степень вариабельности содержания цитокина в течение всего периода наблюдения. У пациентов IV-го квартиля уровень цитокина снижался к 1-м суткам на $35,55 \pm 1,38\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, возрастал к 5-м суткам (на $62,16 \pm 1,88\%$, $p < 0,001$) и к 10-м суткам на $11,22 \pm 0,43\%$, $p < 0,01$ превысил исходный.

При анализе динамики показателя после АГП у пациентов подгруппы IA выявили прогрессирующий рост исходно низкого уровня TGF- β по сравнению с таковым до лечения, который к концу периода наблюдения превысил его на $57,89 \pm 2,06\%$ ($p < 0,001$). В подгруппе IB исходно нормальное содержание TGF- β в 1-е сутки после АГП резко снизилось (на $33,62 \pm 1,20\%$, $p < 0,05$ по сравнению с таковым до лечения), к 5-м суткам показатель значимо возрос (на $80,00 \pm 3,71\%$, $p < 0,001$), а к 10-м суткам был выше исходного на $13,84 \pm 0,57\%$ ($p < 0,01$), что отражено на рисунке 4.36.

Таблица 4.18 – Уровень TGF- β (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	$3,23 \pm 0,15^{\circ\circ}$	$2,89 \pm 0,13^*$ ○○○	$4,06 \pm 0,19^{**}$ ○○	$5,10 \pm 0,21^{***}$ ○
IB	$4,55 \pm 0,23$	$3,02 \pm 0,13^{**}$ ○○○	$8,19 \pm 0,02^{***}$ ○○○	$5,15 \pm 0,23^*$ ○

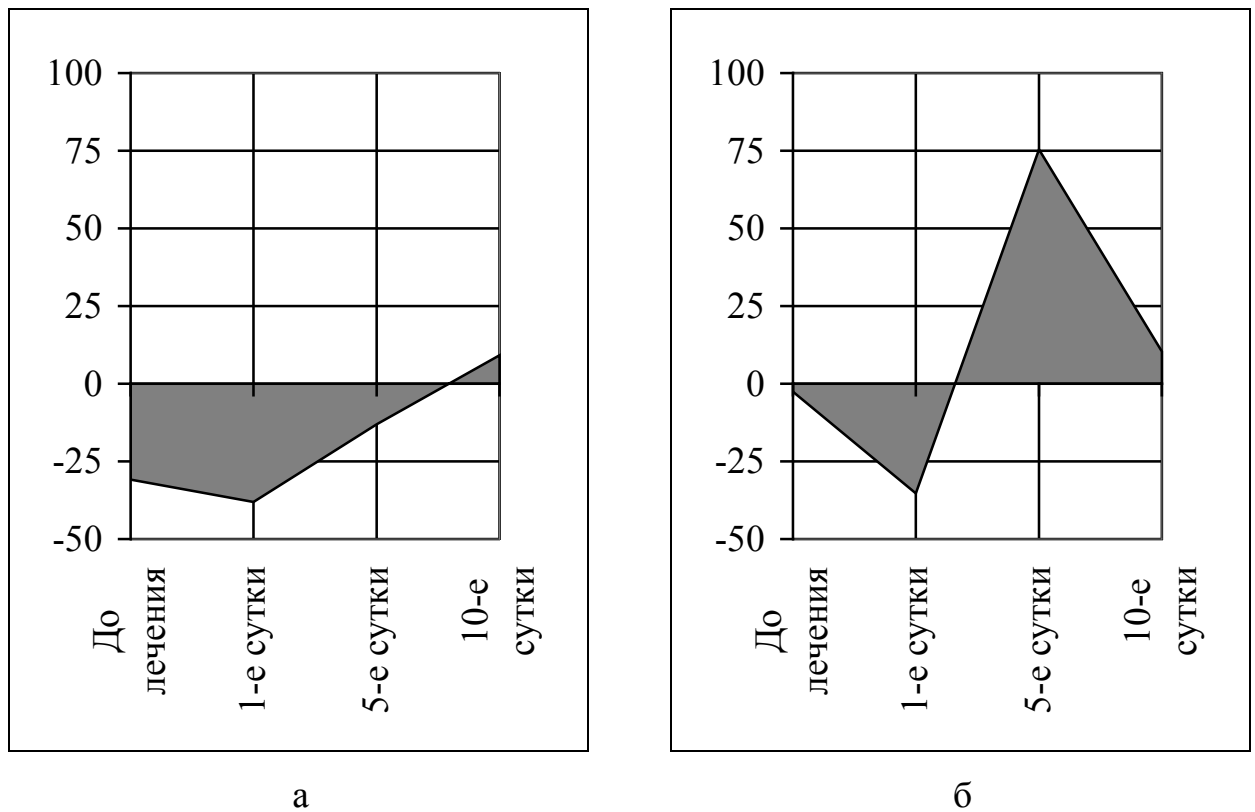
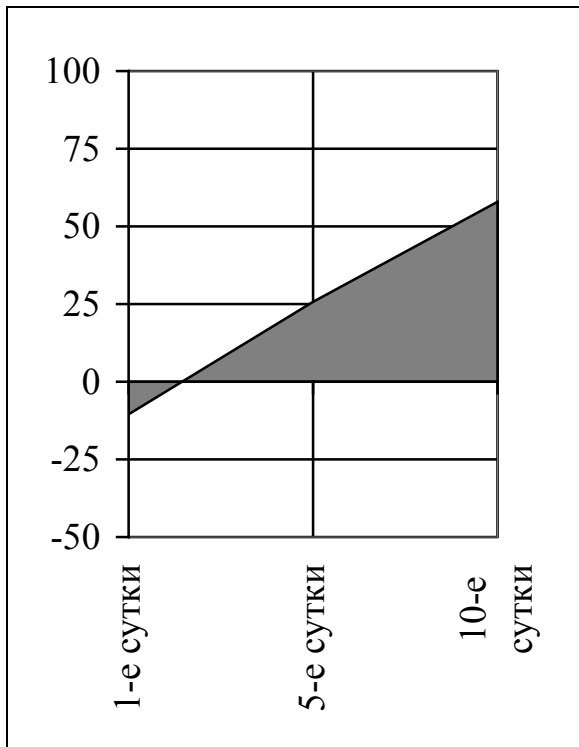
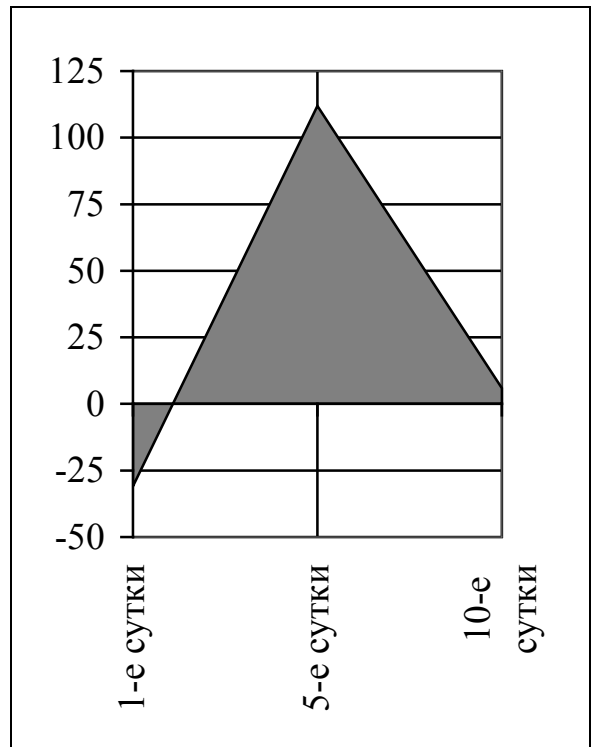


Рисунок 4.34 – Динамика изменений уровня TGF-β в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

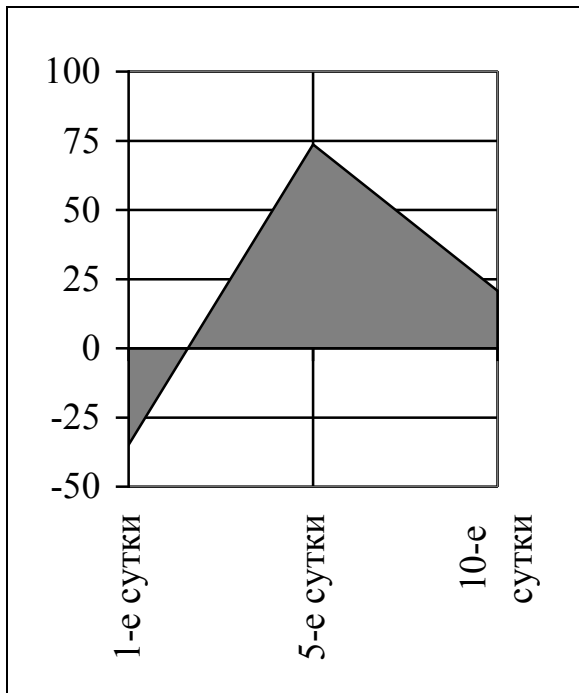
У пациентов II группы исходное содержание TGF-β в плазме крови составило $2,80 \pm 1,46$ пг/мл, что было на $40,04 \pm 1,31\%$ ($p < 0,001$) меньше контрольных значений ($4,67 \pm 1,29$ пг/мл). В I-м кватриле значения показателя восстанавливались до контрольных значений к 5-м суткам наблюдения и снова снижались на $26,12 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$) к 10-м суткам. К 1-м суткам после АГП у пациентов II-го и III-го кватрилей концентрация TGF-β продолжала снижаться соответственно на $52,89 \pm 2,11\%$ ($p < 0,001$) и $56,31 \pm 1,79\%$ ($p < 0,001$), к 5-м суткам исследования содержание цитокина возросло, однако так и не достигало контрольного, а на 10-е сутки уровень цитокина снизился во II-м кватриле на $39,61 \pm 1,15\%$ ($p < 0,001$), в III-м кватриле на $35,76 \pm 0,94\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В IV-м кватриле снижение содержания TGF-β было минимальным в группе и составило $28,05 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$) от контрольного, что отражено в таблице 4.19 и на рисунке 4.37.



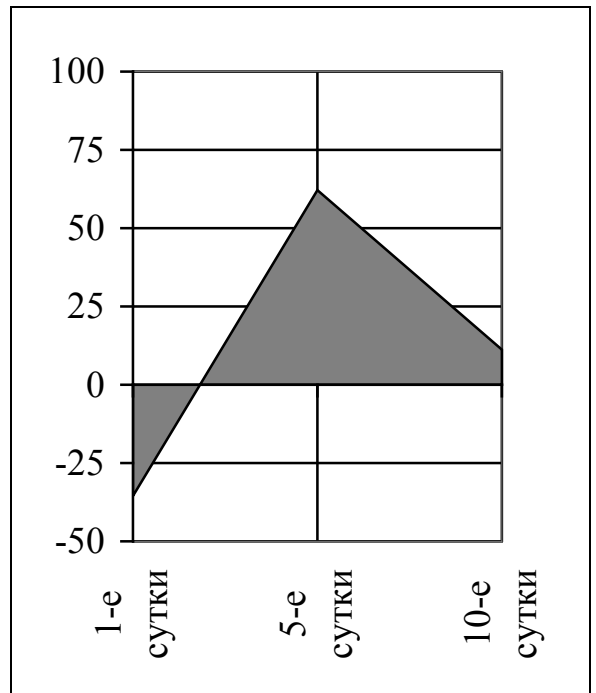
а



б



в



г

Рисунок 4.35 - Динамика изменений уровня TGF-β в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

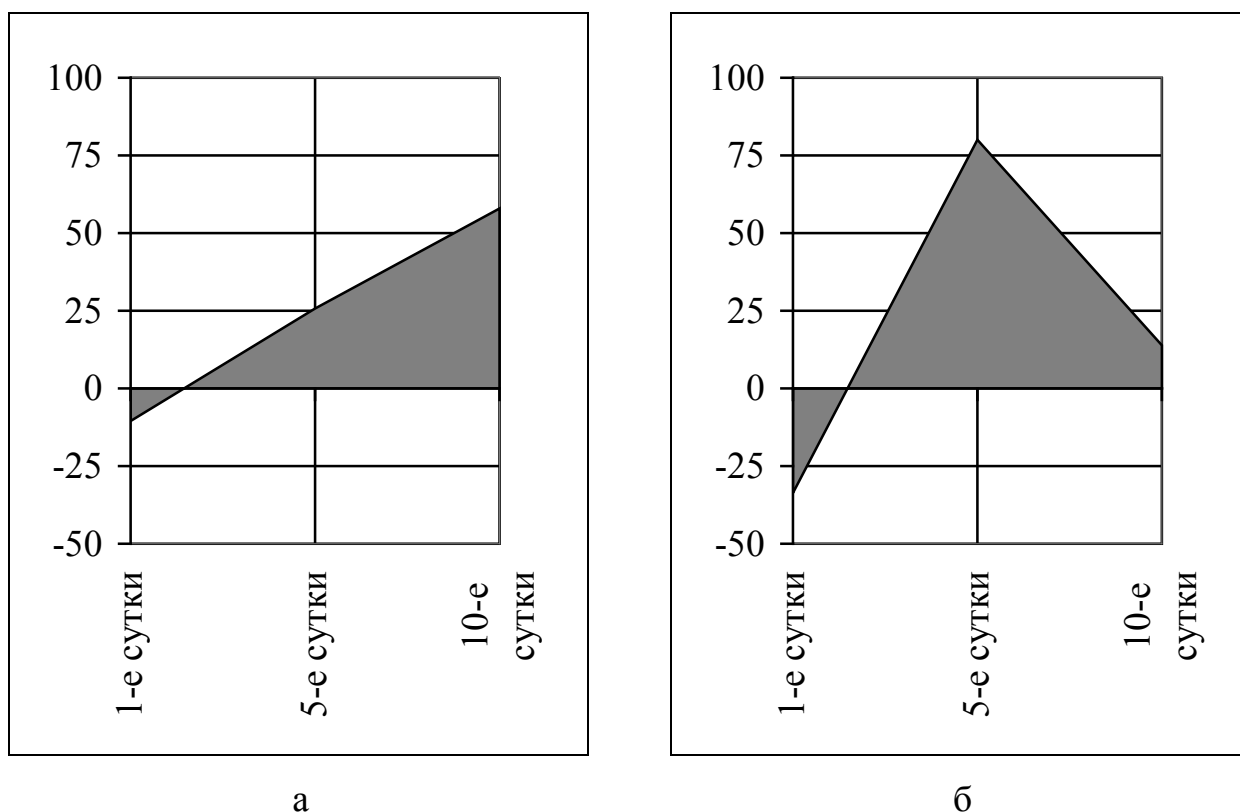


Рисунок 4.36 – Динамика изменений уровня TGF-β в плазме крови пациентов групп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

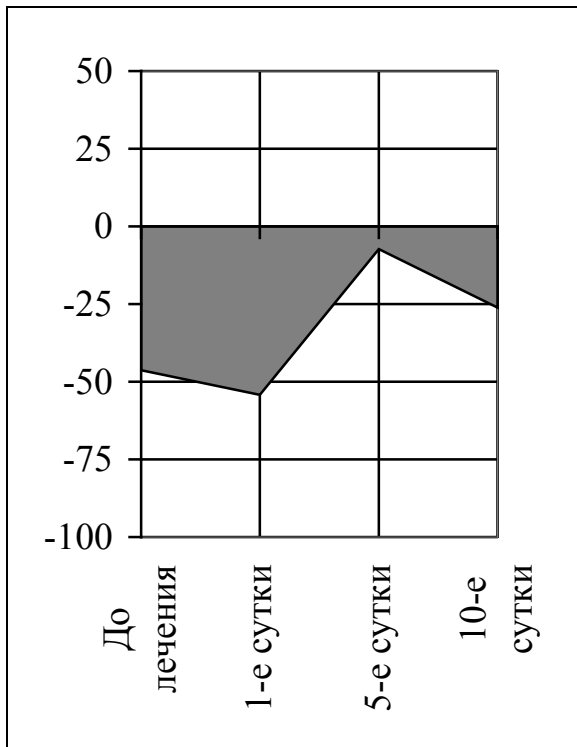
Таблица 4.19 - Уровень TGF-β (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$2,51 \pm 0,10^{\circ\circ\circ}$	$2,14 \pm 0,12^*$ ○○○	$4,33 \pm 0,21^{***}$	$3,45 \pm 0,13^{**}$ ○○
II	$2,60 \pm 0,08^{\circ\circ\circ}$	$2,20 \pm 0,10^*$ ○○○	$4,16 \pm 0,17^{***}$ ○○	$2,82 \pm 0,12^*$ ○○○
III	$2,73 \pm 0,07^{\circ\circ\circ}$	$2,04 \pm 0,07^{**}$ ○○○	$4,08 \pm 0,14^{***}$ ○○	$3,00 \pm 0,15^*$ ○○○
IV	$3,36 \pm 0,12^{\circ\circ}$	$4,08 \pm 0,20^{**}$ ○○	$4,21 \pm 0,16^{**}$ ○	$4,98 \pm 0,21^{***}$ ○

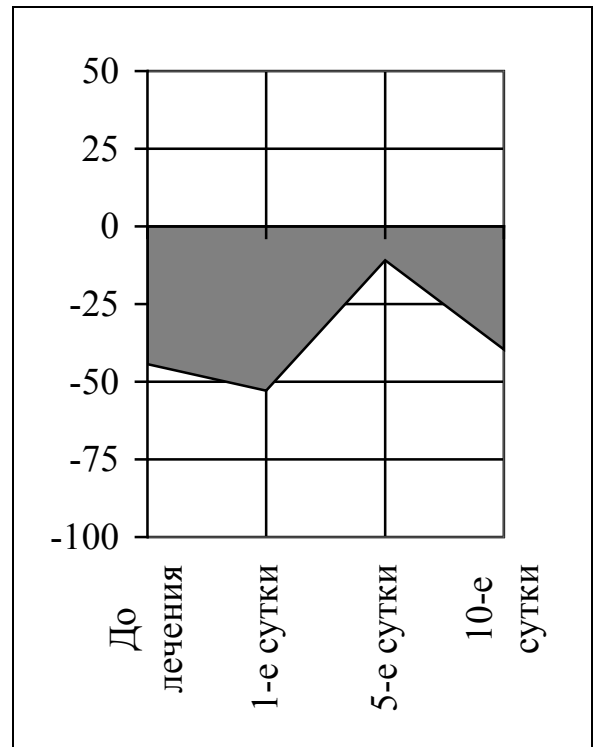
При сравнении динамики содержания TGF- β в крови пациентов II группы выявили достоверное его снижение в подгруппе IIА к 1-м суткам после операции (на $52,46 \pm 1,71\%$, $p < 0,001$) и 10-м суткам (на $33,40 \pm 1,08\%$, $p < 0,001$) по сравнению с контролем, на 5-е сутки показатель достигал контрольного. В подгруппе IIВ исходно сниженная концентрация TGF- β возросла в течение 1-х суток после операции, но на $12,63 \pm 0,44\%$ ($p < 0,05$) не достигала контроля, к 5-м суткам - повышалась, но оставалась на $9,85 \pm 0,40\%$ ($p < 0,01$) ниже контрольной, а к 10-м суткам превысила контроль на $6,63 \pm 0,22\%$ ($p < 0,01$), что отражено в таблице 4.20 и на рисунке 4.38.

Анализ динамики уровня TGF- β у пациентов II группы после АГП по сравнению с исходным продемонстрировал гетерогенные его изменения в течение 1-х суток после операции. У пациентов I-го квартиля снижение показателя в 1-е сутки сменилось его увеличением к 5-м суткам (на $72,51 \pm 2,63\%$, $p < 0,001$) и уменьшением прироста к 10-м суткам исследования, что отражено на рисунке 4.39. Аналогичная тенденция имела место во II-м квартиле. У пациентов III-го квартиля отмечалось достоверное уменьшение содержания цитокина в течение 1-х суток (на $25,27 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$ по сравнению с таковым до лечения), которое к 5-м суткам возросло на $49,45 \pm 1,83\%$ ($p < 0,001$), а к 10-м суткам – восстановилось до исходного. В IV-м квартиле уровень TGF- β повышался по сравнению с исходным с максимумом на 10-е сутки наблюдения – на $48,21 \pm 1,66\%$ ($p < 0,001$).

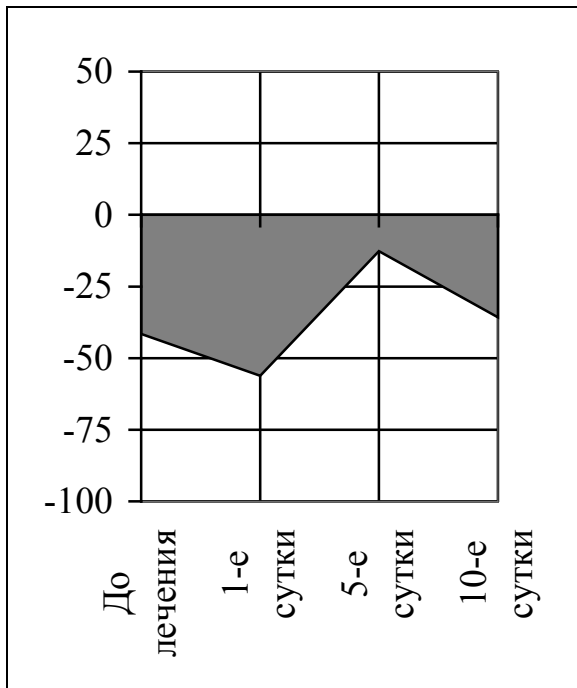
В подгруппах IIА и IIВ регистрировали разнонаправленные и сходные в количественном отношении изменения уровня цитокина в течение 1-х суток после операции – в подгруппе IIА он снижался на $17,16 \pm 0,66\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, а в подгруппе IIВ - возрастал на $21,42 \pm 1,11\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым до лечения. В последующие сроки наблюдения динамика содержания TGF- β в обеих подгруппах была сходной – оно повышалось с максимумом в подгруппе IIА на 5-е сутки (на $56,34 \pm 2,06\%$, $p < 0,001$), а в подгруппе IIВ - к 10-м суткам (на $48,21 \pm 1,66\%$, $p < 0,001$) по сравнению с исходным, что демонстрирует рисунок 4.40.



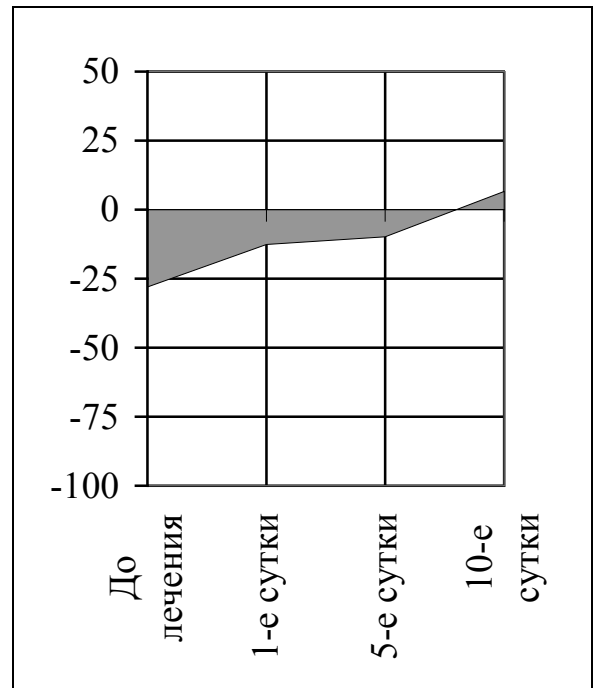
а



б



в



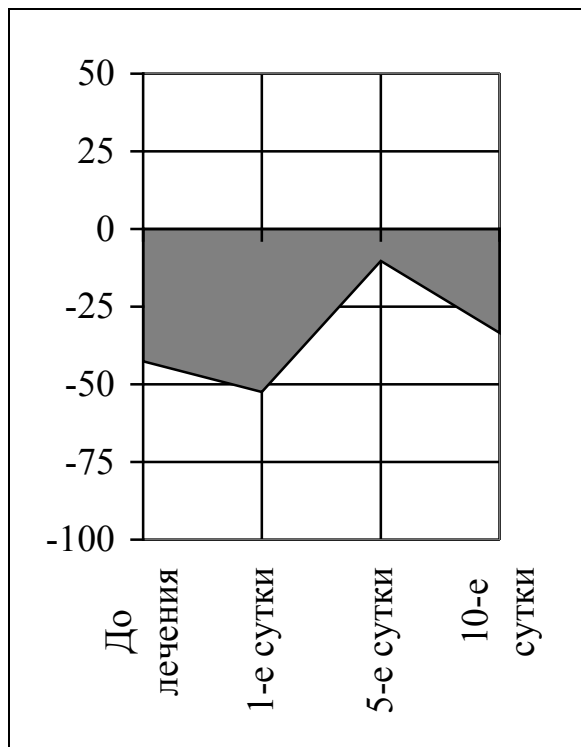
г

Рисунок 4.37 – Динамика изменений уровня TGF-β в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

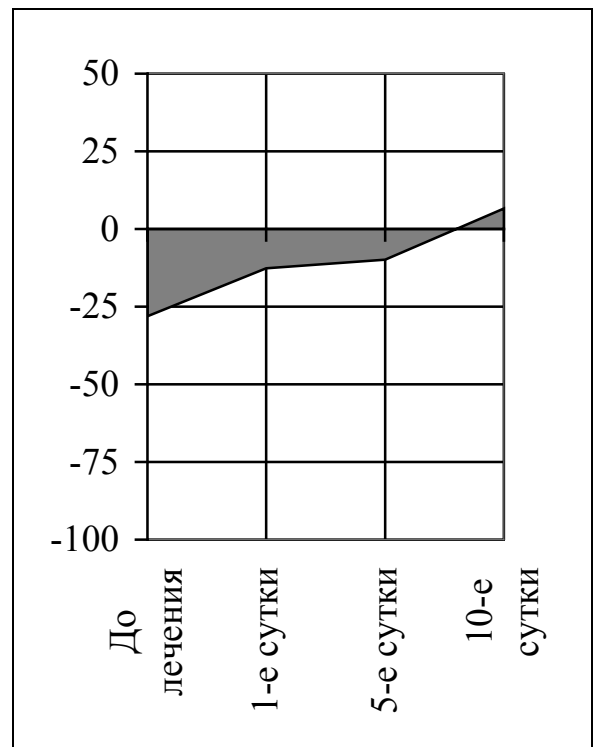
Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.20 - Уровень TGF- β (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов групп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$2,68 \pm 0,09^{ooo}$	$2,22 \pm 0,10^*$ ooo	$4,19 \pm 0,16^{***}$ o	$3,11 \pm 0,13^*$ ooo
ПВ	$3,36 \pm 0,12^{oo}$	$4,08 \pm 0,20^{**}$ oo	$4,21 \pm 0,16^{**}$ o	$4,98 \pm 0,21^{***}$ o

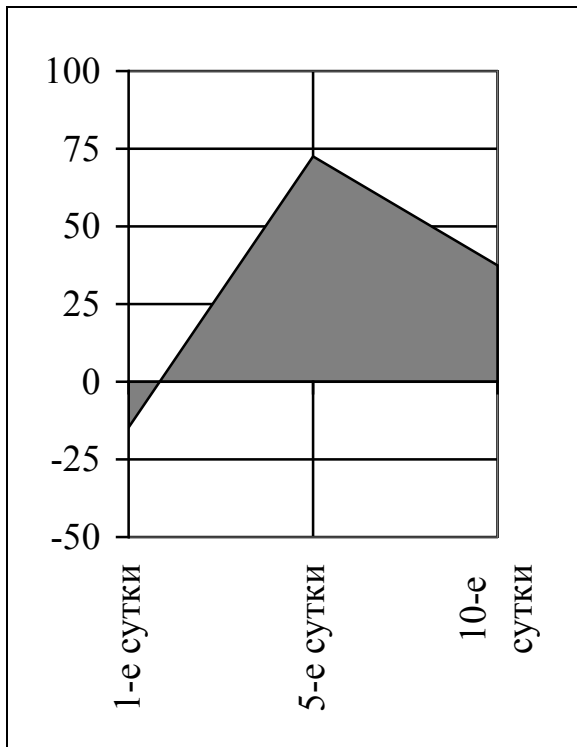


а

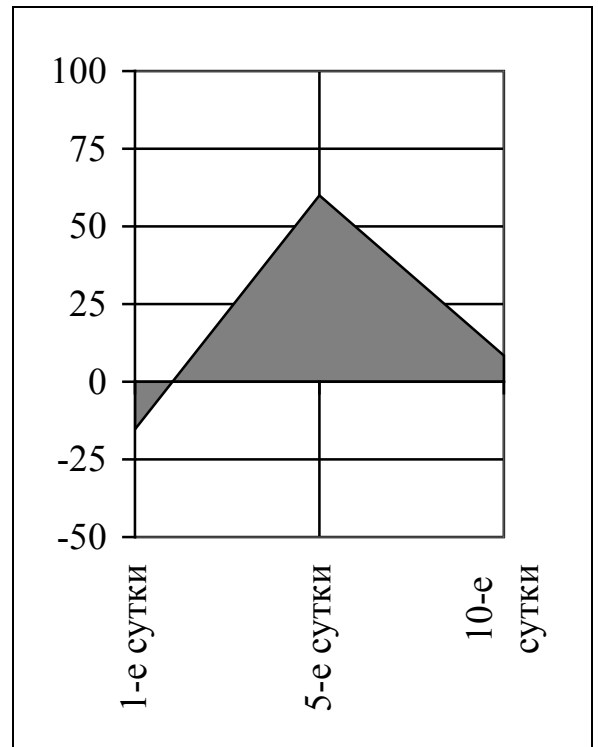


б

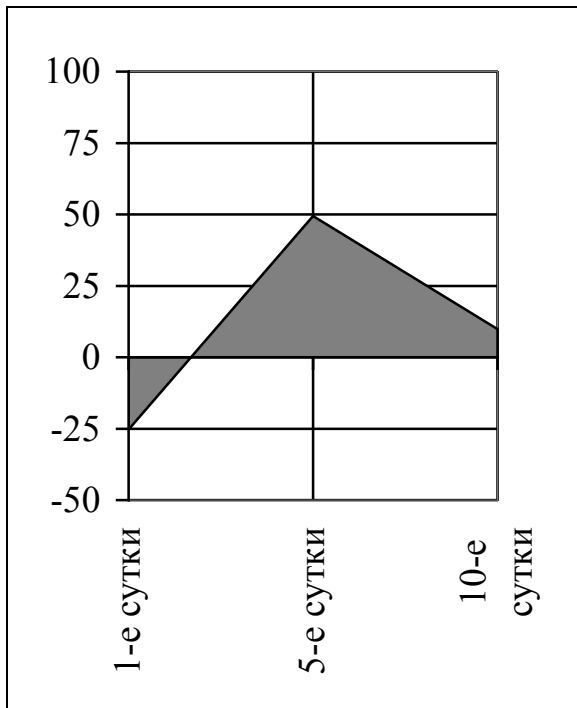
Рисунок 4.38 - Динамика изменений уровня TGF- β в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями)



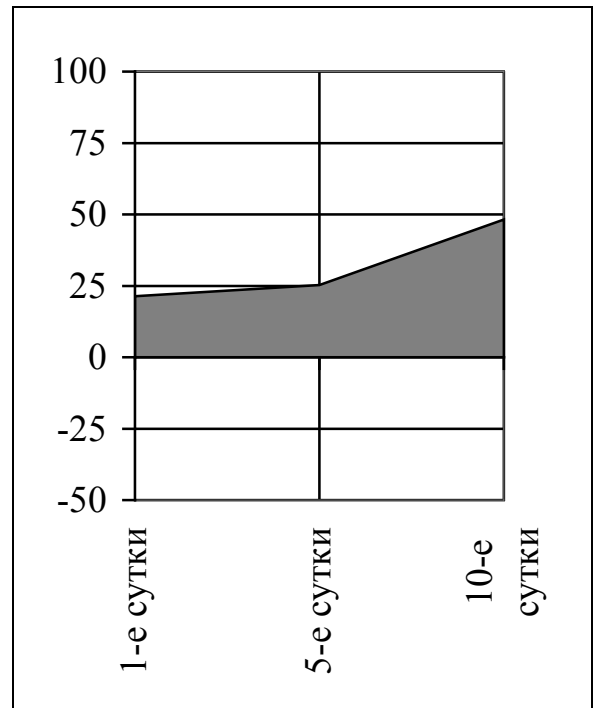
а



б



в



г

Рисунок 4.39 – Динамика изменений уровня TGF- β в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квантиль, б - II-й квантиль, в - III-й квантиль, г - IV-й квантиль.

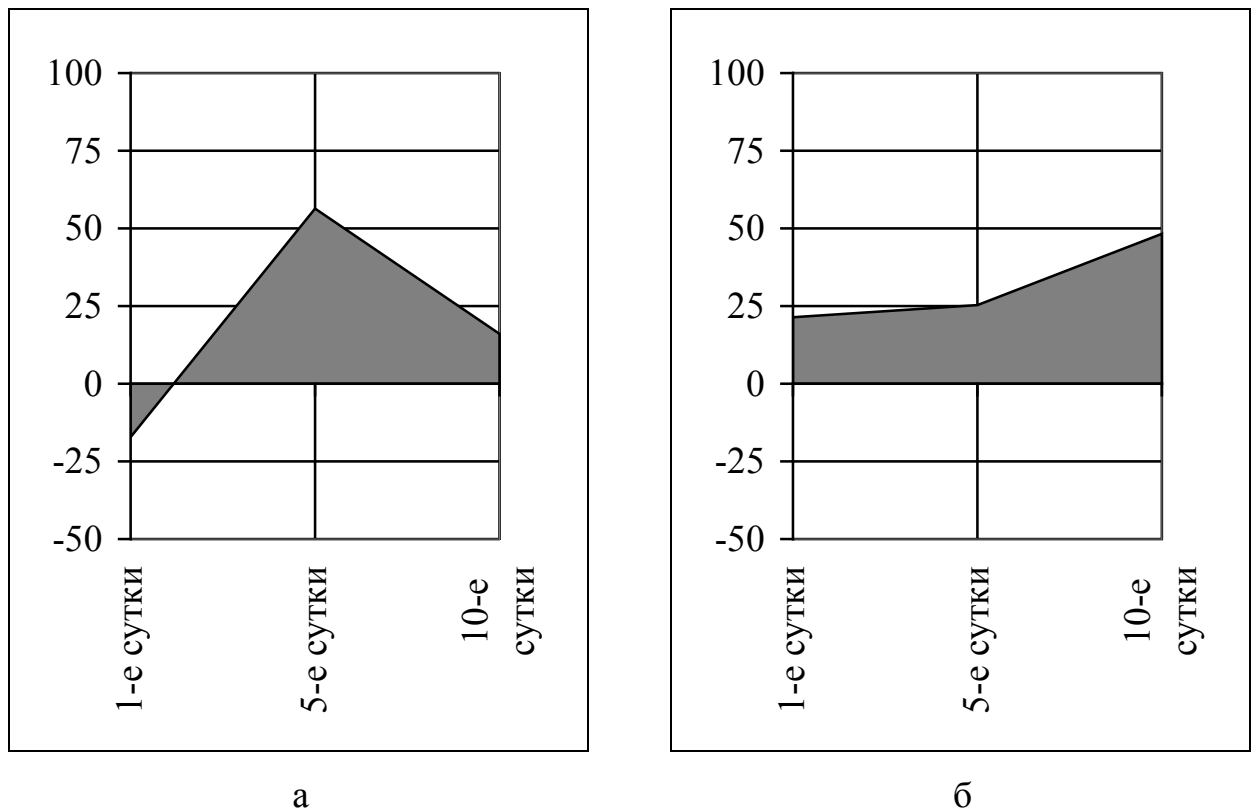


Рисунок 4.40 - Динамика изменений уровня TGF-β в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями)

Таким образом, сравнение динамики противовоспалительных цитокинов у пациентов различных групп позволило установить, что для пациентов подгруппы IA до АГП было характерно ингибирование продукции TGF-β на фоне сходных с контролем значений IL-4. К 1-м суткам послеоперационного периода уровень IL-4 превысил исходный, а концентрация TGF-β не достигала исходного уровня. В течение 5-10-х суток после операции продукция IL-4 постепенно снижалась и достигала исходных значений, а уровень TGF-β – нарастал и превышал таковой до лечения.

У пациентов подгруппы IB до операции уровни противовоспалительных цитокинов не отличались от контрольных, однако к 1-м суткам уровень IL-4 повышался, а TGF-β - снижался по сравнению с исходным. К 5-м суткам резко возрастала концентрация TGF-β и сохранялась

повышенной к 10-м суткам, а содержание IL-4 постепенно снижалось, но оставалось незначительно выше таковых до операции.

Пациенты II-й группы отличались достоверными различиями исходной концентрации противовоспалительных цитокинов – уровень IL-4 превышал контрольный, а продукция TGF- β была снижена по сравнению с контролем. В подгруппе IIА к 1-м суткам АГП снижалась концентрация TGF- β по сравнению с исходной, что сменилось к 5-м суткам значимым приростом уровня TGF- β по сравнению с исходным. Динамика IL-4 не претерпевала существенных изменений до 10-х суток по сравнению с таковой до лечения.

У пациентов подгруппы IIВ уровень TGF- β возрастал к 1-м суткам после операции на фоне неизменной концентрации IL-4. В течение 5-10-х суток исследования снижался уровень IL-4 и повышалась продукция TGF- β по сравнению с исходными.

Следующим этапом исследования стало установление ведущего цитокина (цитокинов) на каждом сроке исследования в выделенных подгруппах пациентов. Сравнение исходной продукции цитокинов у пациентов подгруппы IА до лечения с таковыми в контрольной группе позволило установить преобладание IL-1 β на фоне ингибирования IFN- γ и значимой репрессии TGF- β , вследствие чего соотношение абсолютных значений концентрации исследованных цитокинов приобрело вид IL-1 β > IL-4 > TNF- α > IFN- γ > TGF- β и IL-4, что отражено на рисунках 4.41, 4.42. В подгруппе IВ до операции достоверно низким по сравнению с контрольным было содержание в плазме крови TNF- α , тогда как содержание остальных цитокинов не отличалось от таковых в контрольной группе. В количественном ряду исходная продукция цитокинов имела вид: IFN- γ > TGF- β > IL-1 β > TNF- α > IL-4.

К 1-м суткам значимый прирост содержания TNF- α и IFN- γ по сравнению с исходным у пациентов подгруппы IА привел к изменению баланса цитокинов: TNF- α > IFN- γ > IL-4 > IL-1 β > TGF- β . К 5-м суткам наблюдения на фоне сохранившегося роста концентрации TNF- α по

сравнению с исходной возросло содержание IL-1 β и оставался повышенным уровень IFN- γ , ввиду чего по степени прироста показатели расположились TNF- α > IFN- γ > IL-1 β > TGF- β > IL-4. К 10-м суткам после операции в количественном отношении значимым был прирост TGF- β на фоне сохранения высокого уровня IFN- γ . Остальные показатели снижались по сравнению с таковыми на 5-е сутки после операции, причем содержание IL-4 достигало исходного. Количественный баланс цитокинов в конце периода наблюдения имел вид: TGF- β > IFN- γ > TNF- α > IL-1 β > IL-4.

У пациентов подгруппы IB до аллогерниопластики обращали на себя внимание исходно низкие по сравнению с контролем уровни TNF- α и IL-4 на фоне неизменного по сравнению с контролем содержания остальных исследованных цитокинов.

К 1-м суткам после операции возросла концентрация лишь IL-4, тогда как уровень остальных цитокинов снижался по сравнению с исходным. Наибольшую степень ингибирования зарегистрировали для TGF- β , что отражено на рисунке 4.42. В количественном отношении по сравнению с исходным цитокины расположились следующим образом IL-4 > IFN- γ > IL-1 β > TNF- α > TGF β . В течение пяти суток послеоперационного периода обращал внимание резкий подъем сниженного на 1-е сутки уровня TGF-, значения которого стали максимальными среди всех цитокинов. При этом снизился, но сохранялся выше исходного уровень IL-4, а содержание IL-1 β и IFN- γ сохранялось низким по сравнению с исходным, как и в течение 1-х суток после операции. Количественный баланс концентрации цитокинов к 5-м суткам приобрел вид: TGF- β > IL-4 > TNF- α > IFN- γ > IL-1 β . К 10-м суткам наблюдения отмечалось резкое снижение содержания IL-1 β по сравнению с исходным на фоне незначительных изменений продукции TNF- α и IFN- γ , в также снижение степени прироста уровня TGF- β , хотя он и превышал исходный. В результате соотношение концентрации цитокинов у пациентов подгруппы IB в конце периода наблюдения стало: TGF- β > TNF- α > IL-4 > IFN- γ > IL-1 β .

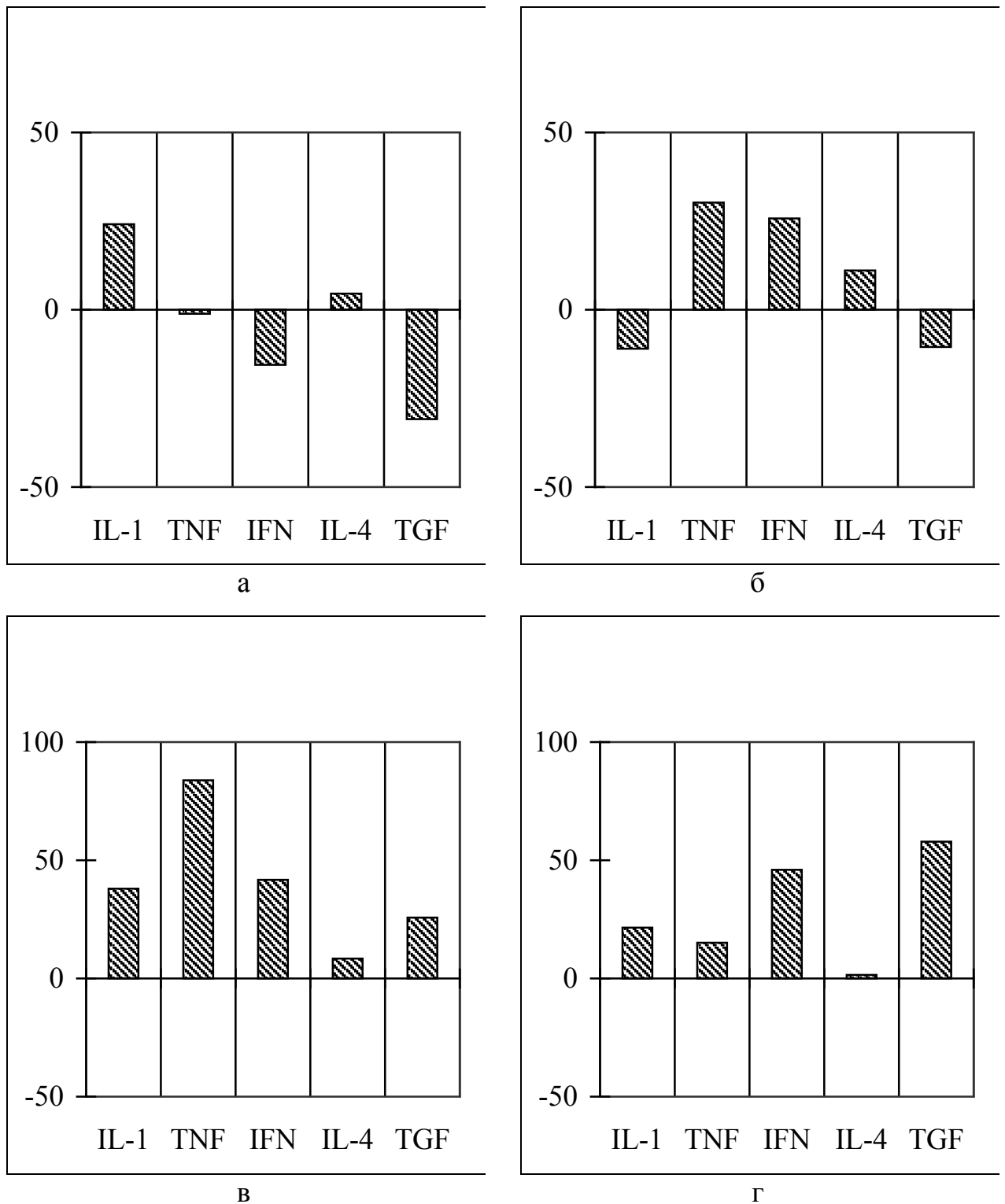


Рисунок 4.41 – Степень прироста значений цитокинов (%) у пациентов подгруппы IA до и после герниопластики.

Примечание: здесь и на рисунках 4.42-4.44 - а - до лечения (по сравнению с контрольным), б - 1-е сутки, в - 5-е сутки, г - 10-е сутки послеоперационного периода (по сравнению с исходным).

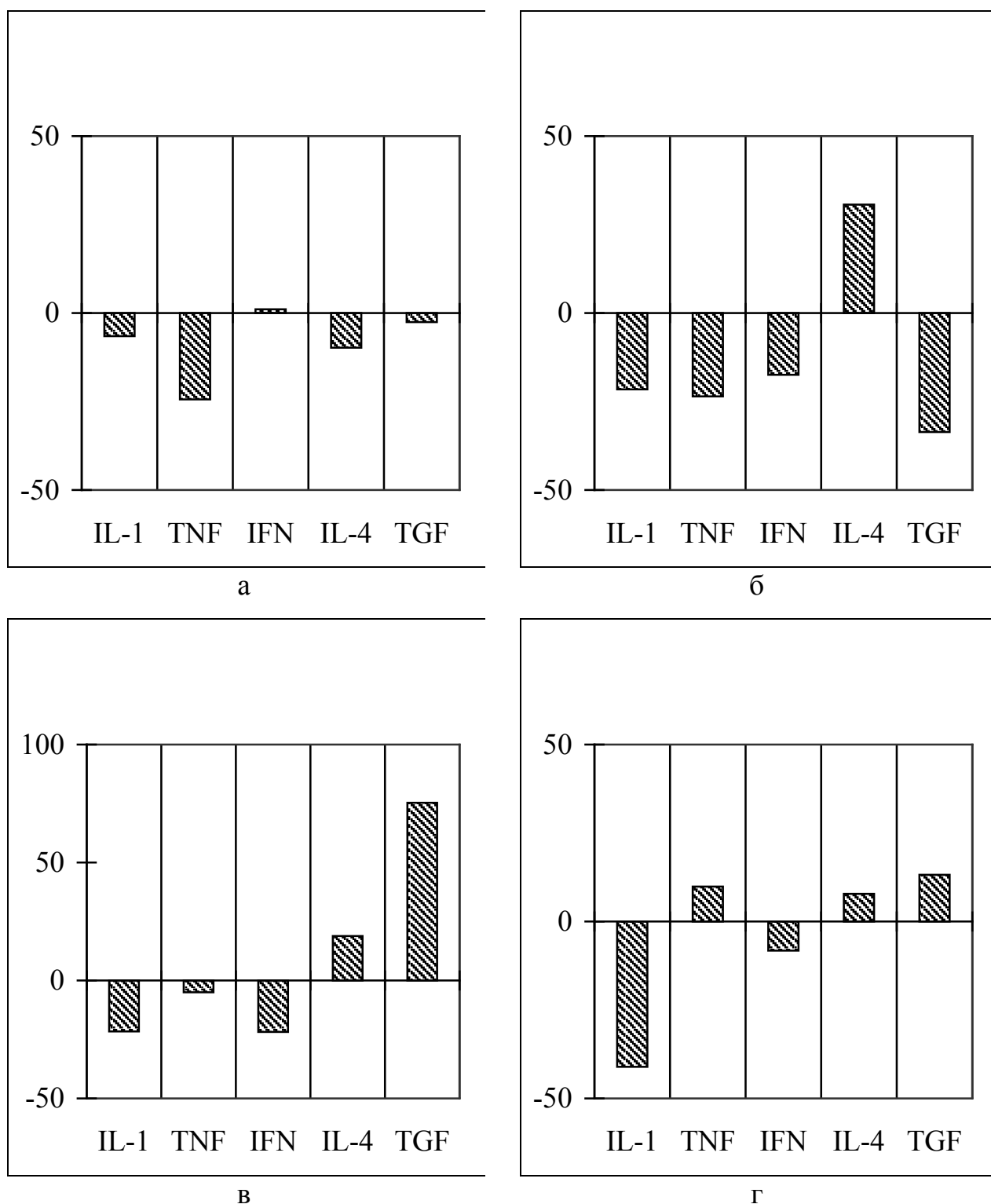


Рисунок 4.42 – Степень прироста значений цитокинов (%) у пациентов подгруппы IB до и после герниопластики.

Пациенты подгруппы IIА отличались исходно низкой продукцией TGF- α , повышенным уровнем IL-4 на фоне неизменного по сравнению с контролем содержания остальных исследованных цитокинов, что отражено

на рисунке 4.43. Количественное соотношение цитокинов до операции имело вид: $IL-4 > TNF-\alpha > IL-1\beta > IFN-\gamma > TGF-\beta$. К 1-м суткам послеоперационного периода возросли уровни $TNF-\alpha$ и $TGF-\beta$, причем первый превысил исходные значений, а второй по-прежнему оставался ниже такового до операции, в результате баланс цитокинов стал: $TNF-\alpha > IL-1\beta > IL-4 > IFN-\gamma > TGF-\beta$. В течение 5-ти суток после аллогерниопластики у пациентов подгруппы ПА продолжал нарастать уровень $TGF-\beta$, параллельно с ним незначительно повышалось содержание $IL-1\beta$, $IFN-\gamma$ и $IL-4$, а концентрация $TNF-\alpha$ снижалась. По количественному содержанию в плазме крови ряд цитокинов на 5-е сутки исследования приобрел вид: $TGF-\beta > IL-1\beta > IFN-\gamma > IL-4 > TNF-\alpha$. К концу периода наблюдения максимально высоким по сравнению с исходным стал уровень $IFN-\gamma$, тогда как содержание остальных цитокинов незначительно отличалось от такового до операции, т.е. возвращались к исходным значениям. Баланс концентрации цитокинов к 10-м суткам имел вид: $IFN-\gamma > TGF-\beta > IL-4 > IL-1\beta > TNF-\alpha$.

Пациенты подгруппы ПВ до операции имели сходное соотношение концентрации $IL-4$ и $TGF-\beta$ с таковым в подгруппе ПА, однако отличались низким уровнем $TNF-\alpha$ и повышенной продукцией $IL-1\beta$. Уровни цитокинов по степени изменений по сравнению с контрольными значениями расположились следующим образом: $IL-4 > IL-1\beta > IFN-\gamma > TNF-\alpha > TGF-\beta$, что отражено на рисунке 4.44. К 1-м суткам после герниопластики отмечали резкий прирост концентрации $TNF-\alpha$ и $TGF-\beta$ на фоне восстановления до исходных значений содержания остальных исследованных цитокинов, что изменило баланс цитокинов - $TNF-\alpha > TGF-\beta > IL-4 > IL-1\beta > IFN-\gamma$. К 5-м суткам после операции отмечалась выраженная и разнонаправленная динамика цитокинов по сравнению с их исходными уровнями. Так, сохранилось повышенным по сравнению с исходным содержание $TNF-\alpha$ и $TGF-\beta$, возрос уровень $IFN-\gamma$, но снизилась концентрация $IL-4$ и $IL-1\beta$. Как следствие, количественный баланс цитокинов изменился и приобрел вид: $TNF-\alpha > IFN-\gamma > TGF-\beta > IL-1\beta > IL-4$.

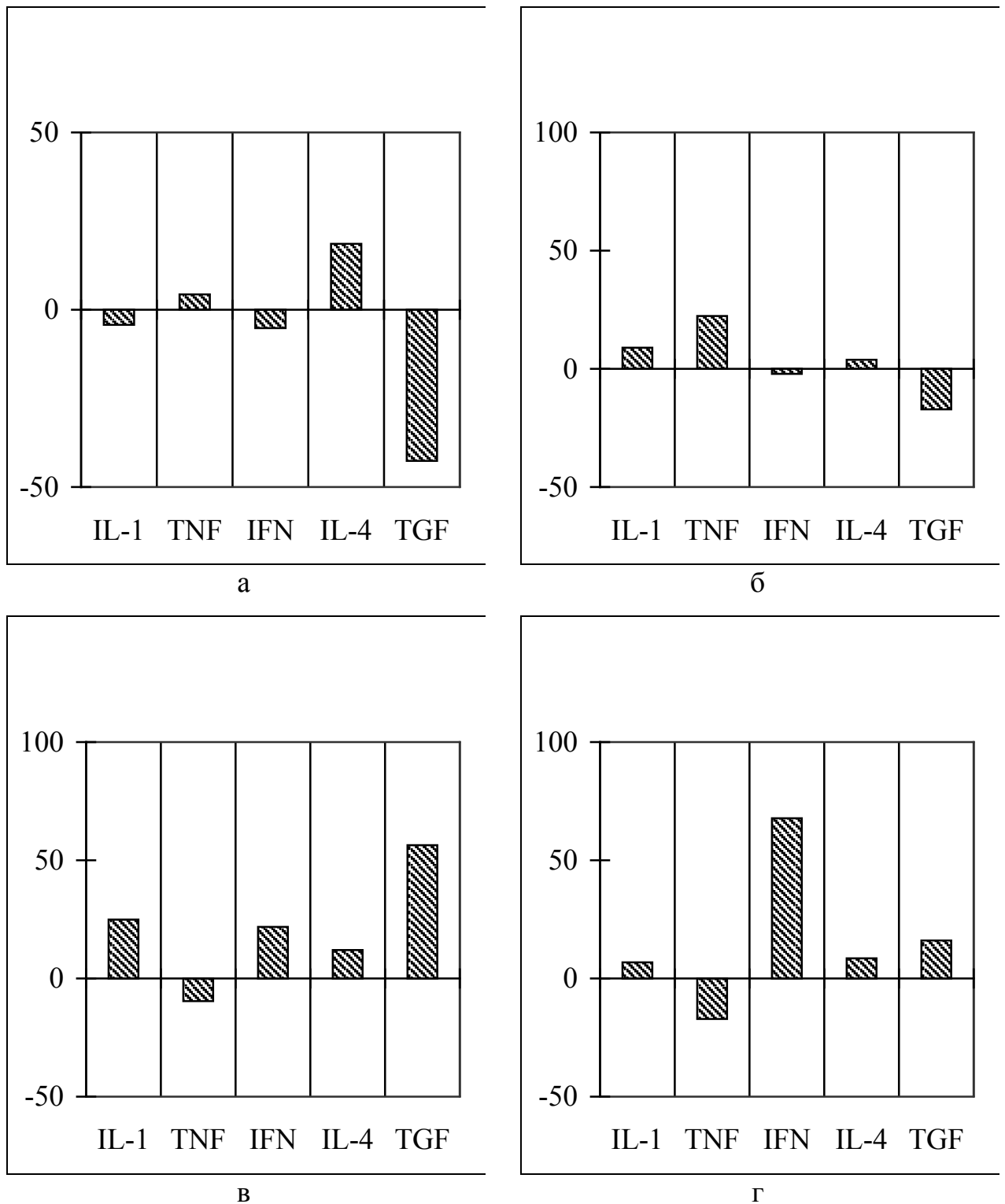


Рисунок 4.43 – Степень прироста значений цитокинов (%) у пациентов подгруппы IIa до и после герниопластики.

Выявленная на 5-е сутки динамика цитокинов сохранялась до конца исследования, за исключением преобладания IFN- γ .

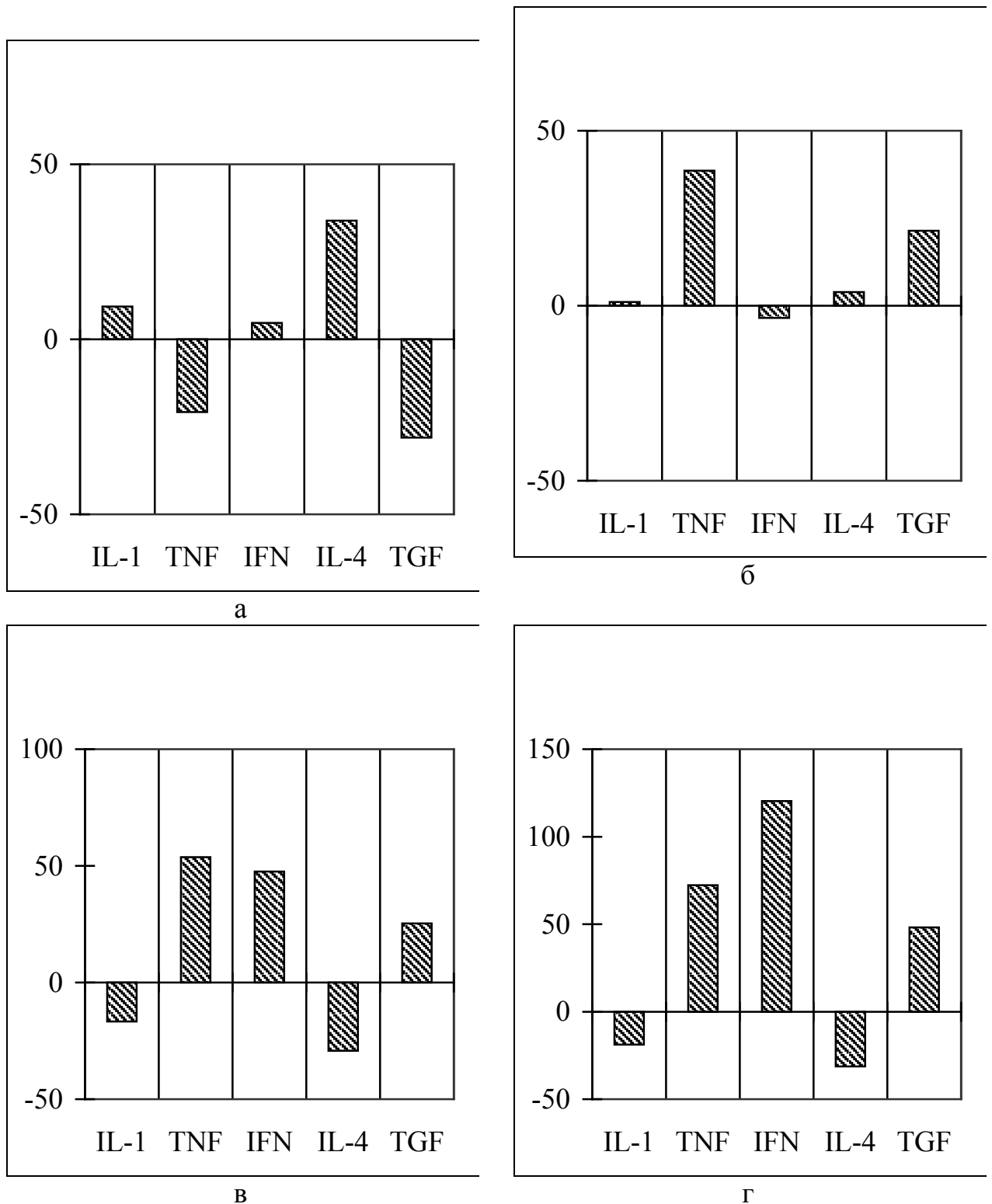


Рисунок 4.44 – Степень прироста значений цитокинов (%) у пациентов подгруппы ПА до и после герниопластики.

Учитывая роль различных цитокинов в реализации определенных фаз воспалительно-репаративного процесса, нами рассчитан интерцитокиновый коэффициент (ИЦК) как отношение суммы прироста провоспалительных

цитокинов (IL-1 β +TNF- α) и противовоспалительных (IL-4+TGF- β). У пациентов с первичными грыжами исходные значения ИЦК составили $1,03 \pm 0,02$ усл.ед, что свидетельствует о сохранении баланса про- и противовоспалительных цитокинов до операции. В I-м квартиле исходные значения ИЦК составили $1,28 \pm 0,03$ и значимо не изменялись к 1-м суткам после аллогерниопластики ($1,26 \pm 0,03$ усл.ед), возросли к 5-м суткам до $1,54 \pm 0,05$ усл.ед и снижался к концу периода наблюдения до $1,16 \pm 0,02$ усл.ед, что отражено на рисунке 4.45.

Во II-м квартиле исходные значения ИЦК составили $1,07 \pm 0,03$ усл.ед, однако в динамике послеоперационного периода у пациентов данного квартиля значения показателя снижались – к 1-м суткам до $0,97 \pm 0,04$, к 5-м суткам – до $0,59 \pm 0,03$, а к 10-м суткам незначительно повысились, но не достигали исходных ($0,74 \pm 0,02$ усл.ед), что было обусловлено преобладанием суммы противовоспалительных цитокинов на фоне угнетения провоспалительных. У пациентов III-го квартиля исходные значения ИЦК составили $0,94 \pm 0,05$ усл.ед, а динамика его значений после герниопластики была сходной с таковой во II-м квартиле – постепенно снижались (к 1-м суткам до $0,77 \pm 0,02$, к 5-м суткам до $0,54 \pm 0,03$, а к концу наблюдения – до $0,59 \pm 0,02$ усл.ед). В IV-м квартиле исходно сниженные по сравнению с другими пациентами данной группы значения ИЦК ($0,82 \pm 0,03$ усл.ед) повышались к 1-м суткам после операции до $0,87 \pm 0,04$ усл.ед, что было обусловлено приростом уровня провоспалительных цитокинов.

Затем значения ИЦК снижались до $0,50 \pm 0,02$ на 5-е сутки и сохранялись низкими к 10-м суткам ($0,57 \pm 0,03$ усл.ед). Во всех случаях снижение значений ИЦК было обусловлено как уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, так и повышением содержания противовоспалительных цитокинов.

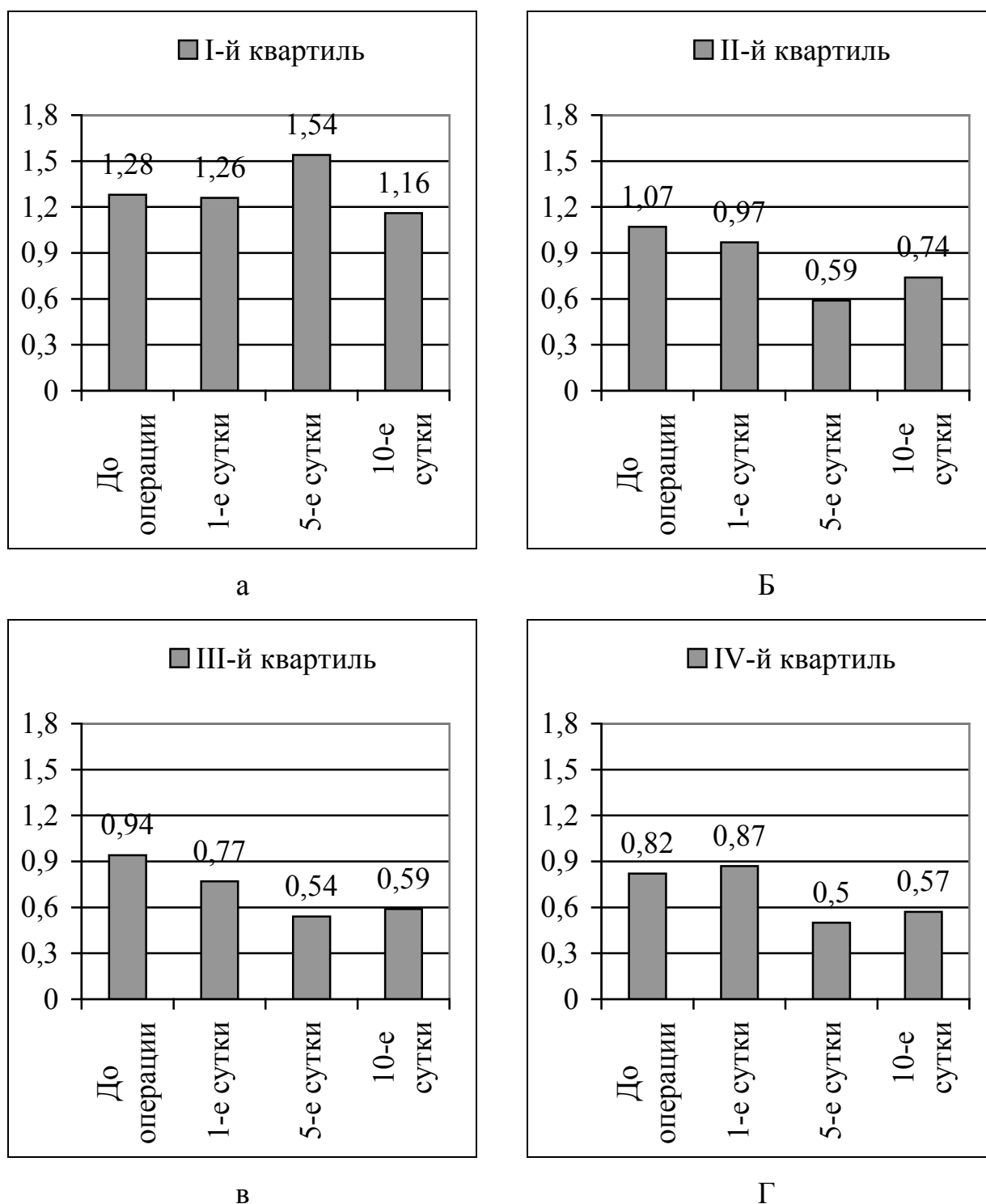


Рисунок 4.45 – Динамика значений ИЦК (усл.ед) у пациентов I-й группы до и после герниопластики.

Анализ динамики значений ИЦК в подгруппе IA показал, что увеличение показателя в течение первых пяти суток после операции был обусловлен более значимым приростом провоспалительных цитокинов, несмотря на незначительное увеличение содержания

противовоспалительных. Причиной снижения ИЦК в данной подгруппе к концу наблюдения по сравнению с предыдущими сроками стало уменьшение содержания провоспалительных цитокинов, но не противовоспалительных. У пациентов подгруппы IB исходные значения ИЦК ($0,90 \pm 0,03$ усл.ед) были ниже таковых в подгруппе IA, что отражено на рисунке 4.46.

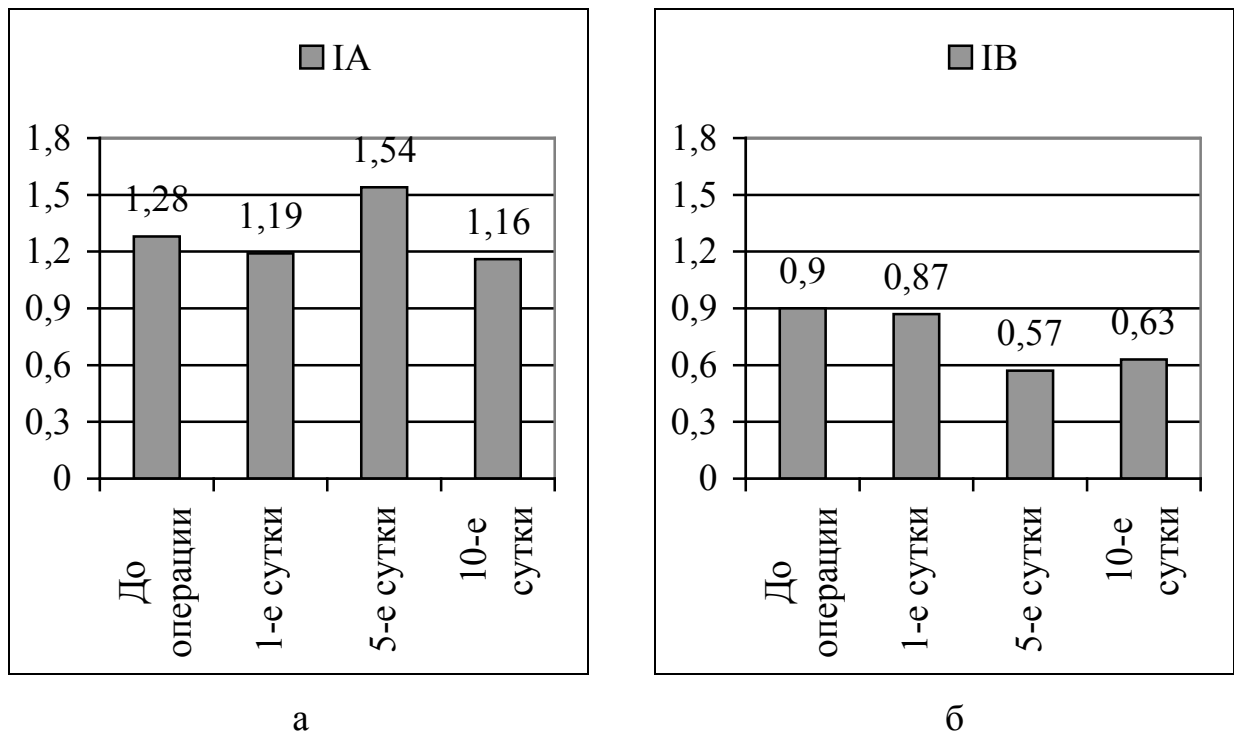


Рисунок 4.46 – Динамика значений ИЦК (усл.ед) у пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики.

К 1-м суткам в подгруппе IB прирост значений ИЦК не отличался от такового до операции, а его значения составили $0,87 \pm 0,03$ усл.ед, поскольку значимый прирост провоспалительных цитокинов сопровождался слабой реакцией со стороны противовоспалительных цитокинов. В течение 5-х суток после операции значимое ингибирование провоспалительных и мощный прирост противовоспалительных цитокинов привели к снижению значений ИЦК в подгруппе IB до $0,57 \pm 0,04$ усл.ед, и данная тенденция сохранялась вплоть до конца периода наблюдения ($0,63 \pm 0,02$ усл.ед), что отражено.

У пациентов II группы исходные значения ИЦК составили $1,07 \pm 0,05$ усл.ед, что свидетельствует о смещении баланса цитокинов в сторону провоспалительных, причем в большей степени, чем у пациентов I группы. В I-м квартиле исходные значения ИЦК были выше по сравнению с другими квартилями и составили $1,19 \pm 0,04$ усл.ед. Значения показателя постепенно снижались к 1-5-м суткам после герниопластики соответственно до $1,04 \pm 0,03$ и $0,92 \pm 0,04$ усл.ед, что отражено на рисунке 4.47.

К 5-м и 10-м суткам наблюдения значения ИЦК снижались, достигая соответственно $1,04 \pm 0,02$ и $1,01 \pm 0,03$ усл.ед. Во II-м квартиле исходные значения ИЦК составили $1,16 \pm 0,05$ усл.ед за счет сниженной продукции противовоспалительного IL-4. В течение послеоперационного периода у пациентов данного квартиля значения ИЦК до 5-х суток постепенно незначительно снижались (соответственно до $1,04 \pm 0,03$ и $0,92 \pm 0,04$ усл.ед), а к 10-м суткам – значимо возвращались к исходным значениям (до $1,14 \pm 0,04$ усл.ед), что было обусловлено меньшей степенью прироста провоспалительных цитокинов. У пациентов III-го квартиля исходные значения ИЦК составили $1,04 \pm 0,02$ усл.ед, а динамика его значений после аллогерниопластики отличалась от таковой в I-II-м квартилях – повышались к 1-м суткам (до $1,15 \pm 0,04$ усл.ед), а затем снижалась к 5-м суткам до $0,93 \pm 0,04$ усл.ед, а к концу наблюдения – до $0,97 \pm 0,03$ усл.ед. В IV-м квартиле исходные значения показателя были минимальными по сравнению с другими пациентами данной группы и составили $0,91 \pm 0,03$ усл.ед.

Значения ИЦК повышались в течение всего послеоперационного периода: к 1-м суткам после операции до $1,04 \pm 0,03$ усл.ед, к 5-м суткам – до $1,09 \pm 0,05$, к 10-м суткам – до $1,13 \pm 0,02$ усл.ед, что было обусловлено доминированием уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с приростом концентрации противовоспалительных.

Анализ динамики значений ИЦК в подгруппе IIА показал снижение показателя в течение первых пяти суток после операции, что отражено на рисунке 4.48.

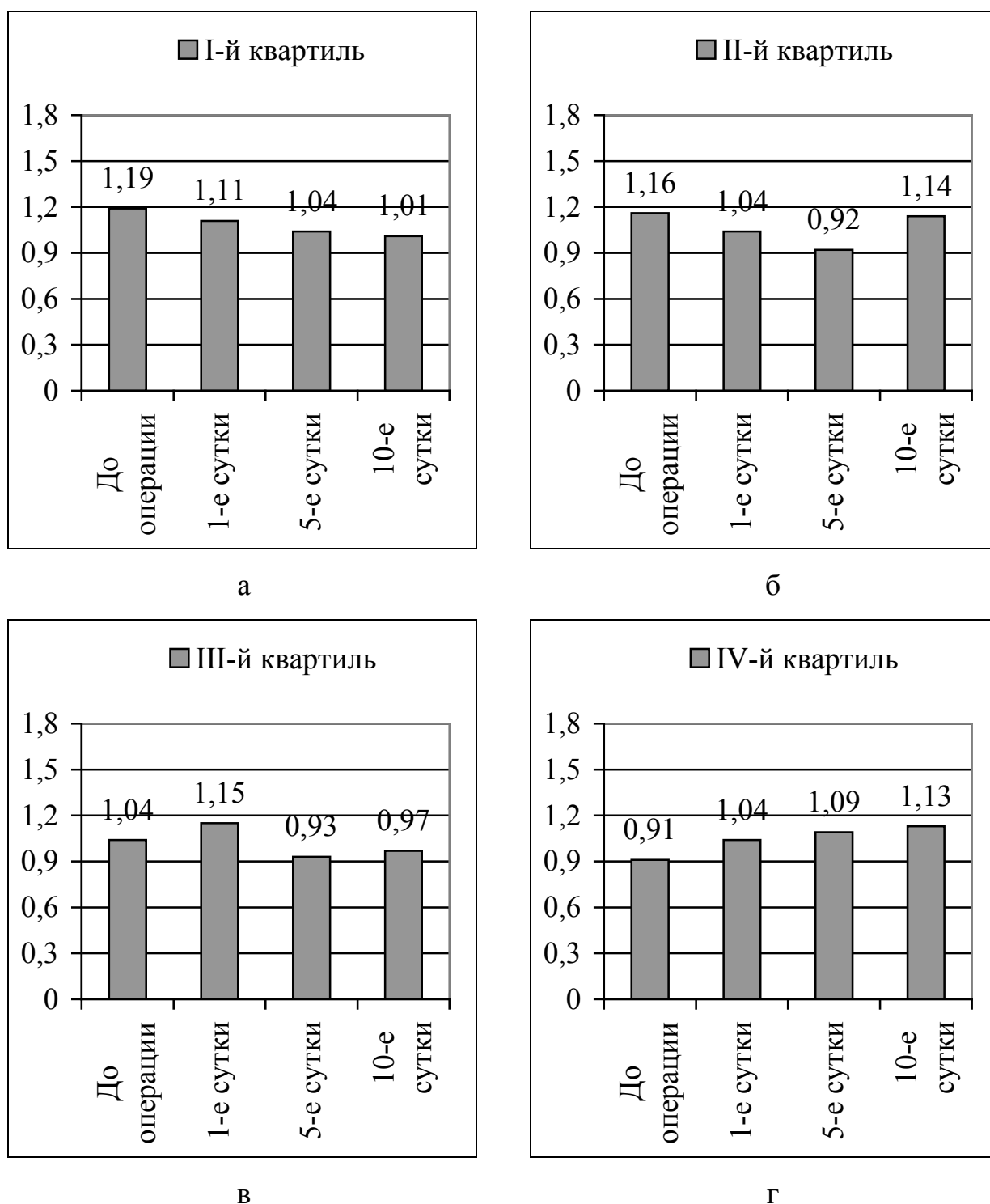


Рисунок 4.47 – Динамика значений ИЦК (усл.ед) у пациентов II-й группы до и после герниопластики.

Причиной снижения ИЦК в данной подгруппе к 1-м и 5-м суткам наблюдения (соответственно до $1,11 \pm 0,04$ и $0,96 \pm 0,02$ усл.ед) по сравнению с исходным стало увеличение содержания противовоспалительных цитокинов. К 10-м суткам послеоперации ИЦК возрос и составил $1,17 \pm 0,04$ усл.ед. У

пациентов подгруппы ПВ исходно низкие значения ИЦК ($0,91 \pm 0,03$ усл.ед) были ниже таковых в подгруппе ПА. В послеоперационном периоде значения ИЦК повышались по сравнению с исходными, хотя имели место разнонаправленные изменения уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В течение 5-х и 10-х суток после операции значимое ингибирование противовоспалительных и прирост провоспалительных цитокинов привели к повышению значений ИЦК в подгруппе ПВ соответственно до $1,09 \pm 0,05$ и $1,13 \pm 0,03$ усл.ед.

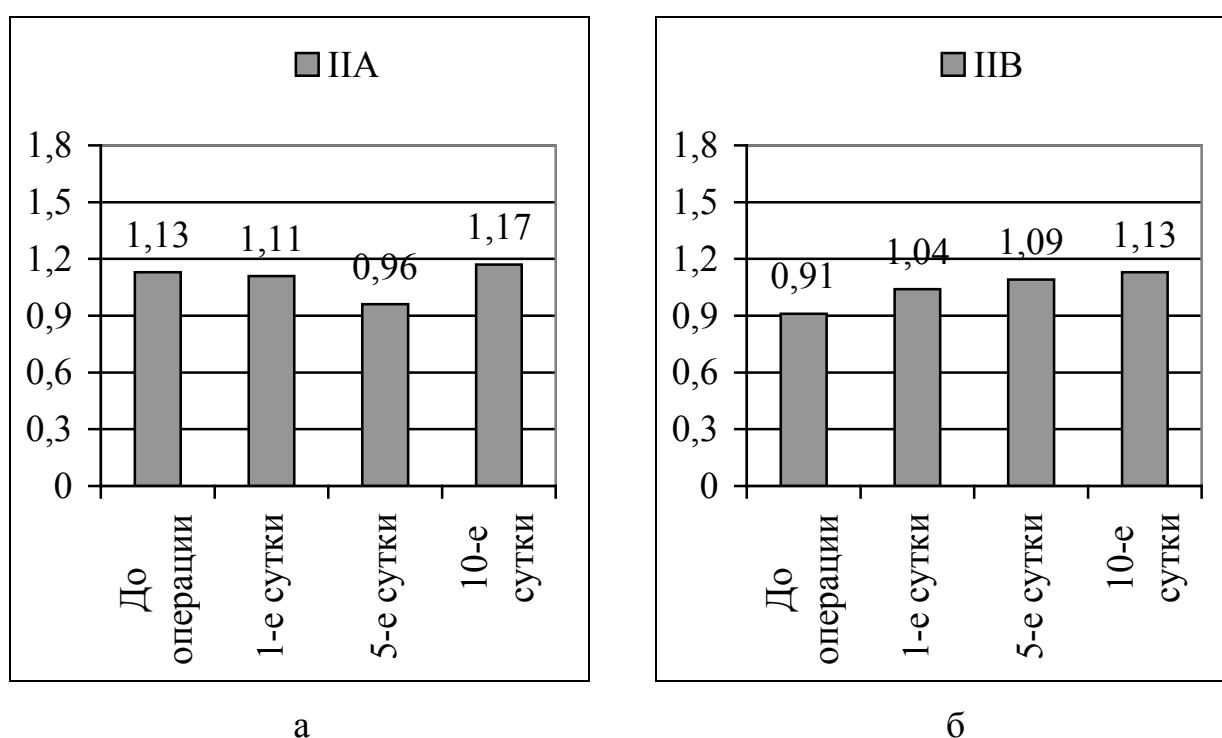


Рисунок 4.48 - Динамика значений ИЦК (усл.ед) у пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики.

4.3. Изменения содержания эйкозаноидов в периферической крови пациентов с грыжами передней брюшной стенки в динамике после герниопластики

У пациентов I группы исходный уровень PGE₂ в периферической крови составил $46,73 \pm 0,62\%$ ($p > 0,05$) меньше такового в контрольной группе ($50,25 \pm 11,83$ пг/мл). В I-м квинтиле исходная концентрация PGE₂ составила $47,94 \pm 0,22$ пг/мл, что было на $4,60 \pm 0,26\%$ ($p > 0,05$) ниже такового в контроле, что отражено в таблице 4.21 и на рисунке 4.49. У пациентов II-го квинтиля уровень исходный эйкозаноида превышал контрольный на $22,70 \pm 1,13\%$ ($p < 0,05$), а в III-м и IV-м квинтиле – превышал его соответственно на $32,28 \pm 1,24\%$ ($p < 0,05$) и $32,99 \pm 1,37\%$ ($p < 0,05$).

К 1-м суткам после операции уровень PGE₂ у пациентов I-го квинтиля снизился на $22,57 \pm 1,03\%$ ($p < 0,001$), к 5-м суткам - возростал на $34,76 \pm 1,25\%$ ($p < 0,001$) и к 10-м суткам максимально превысил контроль на $46,24 \pm 2,16\%$ ($p < 0,001$). У пациентов II-го квинтиля к 1-5-м суткам содержание PGE₂ было ниже контроля соответственно на $30,61 \pm 1,08\%$ ($p < 0,001$) на $26,05 \pm 1,11\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам - восстанавливался до исходных значений.

Таблица 4.21 – Уровень PGE₂ (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квинтиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$47,94 \pm 0,22$	$37,40 \pm 0,16^*$ ooo	$67,72 \pm 0,31^{**}$ ooo	$73,49 \pm 0,11^{***}$ ooo
II	$61,66 \pm 0,27^{\circ\circ}$	$34,87 \pm 0,13^{**}$ ooo	$37,16 \pm 0,14^*$ oo	$53,22 \pm 0,31$
III	$66,47 \pm 0,30^{\circ\circ}$	$43,11 \pm 0,24$ o	$39,94 \pm 0,14^*$ oo	$50,04 \pm 0,25$
IV	$66,83 \pm 0,25^{\circ\circ}$	$38,04 \pm 0,12^{**}$ oo	$43,76 \pm 0,25$ o	$46,13 \pm 0,26$

В III-м и IV-м квартиля имела место сходная с таковой во II-м квартиле тенденция изменения концентрации PGE_2 .

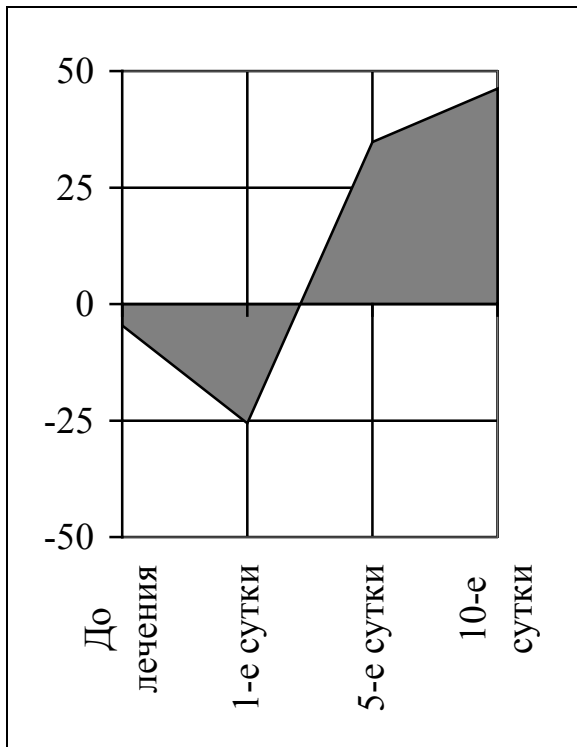
При сравнении исходного показателя у пациентов подгрупп IA и IB установили, что в подгруппе IA показатель был недостоверно ниже контрольного на $4,60 \pm 0,26\%$ ($p > 0,05$), тогда как в подгруппе IB он превышал контрольный на $27,88 \pm 1,30$ ($p < 0,05$). В динамике послеоперационного периода уровень PGE_2 у пациентов подгруппы IA снижался к 1-м суткам на $25,57 \pm 1,03\%$ ($p < 0,001$). В течение 5-х и 10-х суток исследования показатель превышал контрольный соответственно на $34,76 \pm 1,25\%$ ($p < 0,001$) и $46,24 \pm 2,16\%$ ($p < 0,001$), что отражено в таблице 4.22 и на рисунке 4.50. У пациентов подгруппы IB исходные показатели снижались в 1-5-е сутки после АГП по сравнению с контролем, а к 10-м суткам – восстанавливались.

Содержание PGE_2 у пациентов I-го квартиля снижался к 1-м суткам после операции на $21,98 \pm 1,35\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, затем резко возрастал к 5-м суткам (на $41,26 \pm 2,10\%$, $p < 0,05$) и продолжал расти до 10-х суток наблюдения, что отражено на рисунке 4.51.

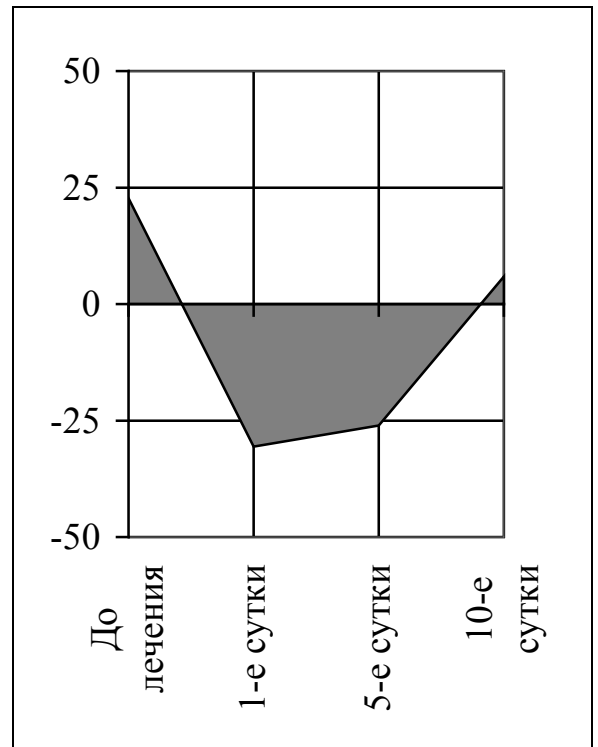
У пациентов II-IV-го квартиля уровень PGE_2 к 1-м суткам после АГП снижался на 34-44%, оставался пониженным к 10-м суткам во II-м квартиле, а у пациентов III-го и IV-го квартилей – восстанавливался до исходного.

Таким образом, в подгруппе IA в течение первых суток после герниопластики выявили снижение уровня PGE_2 (на $21,98 \pm 1,35\%$, $p < 0,01$ по сравнению с исходным), тогда как в течение 5-х и 10-х суток его значения возрастали соответственно на $41,26 \pm 2,10\%$ ($p < 0,05$) и $53,29 \pm 2,18\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, что отражено на рисунке 4.52.

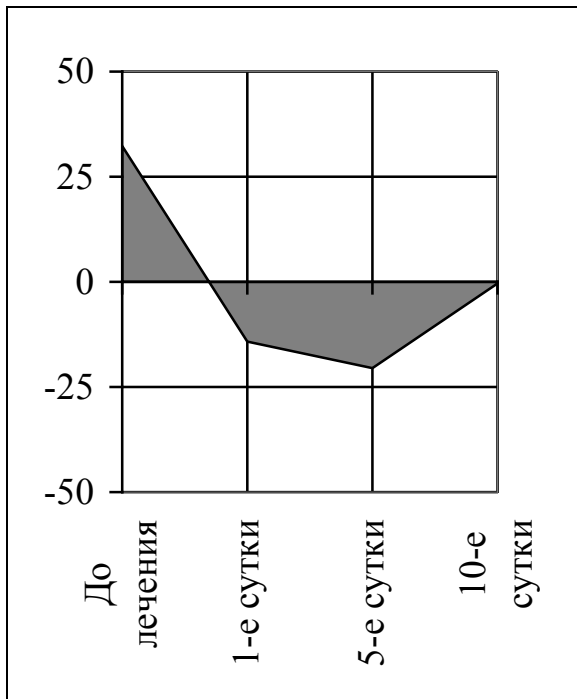
У пациентов подгруппы IB достоверное снижение содержания эйкозаноида имело место в течение 1-х и 5-х суток после операции – на $33,25 \pm 1,64\%$ ($p < 0,05$) и $35,62 \pm 1,97\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, восстановление показателя до исходных значений отмечалось лишь к 10-м суткам наблюдения.



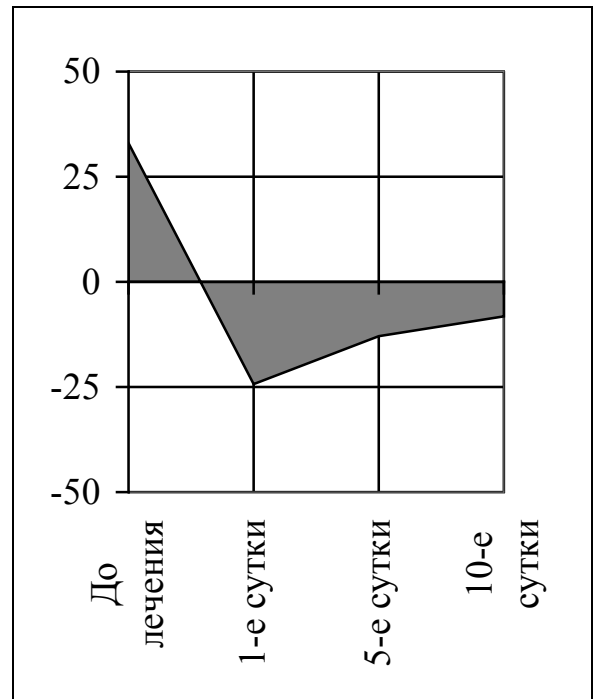
а



б



в



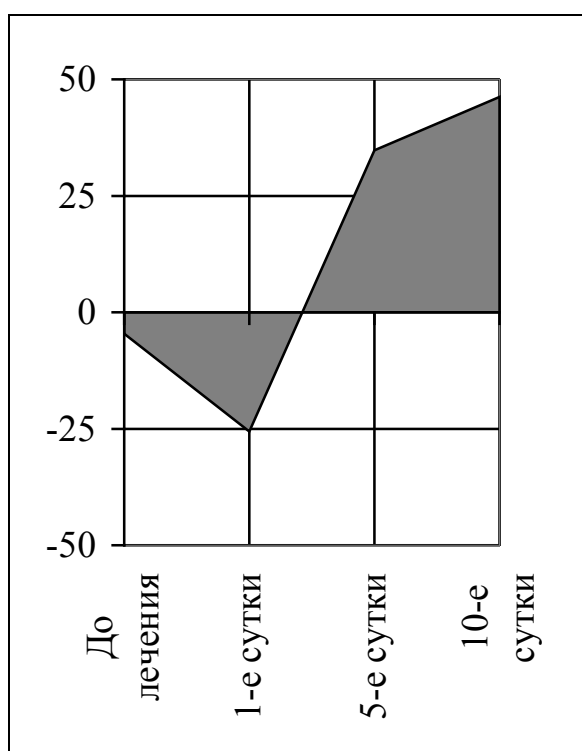
г

Рисунок 4.49 – Динамика уровня PGE_2 у обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

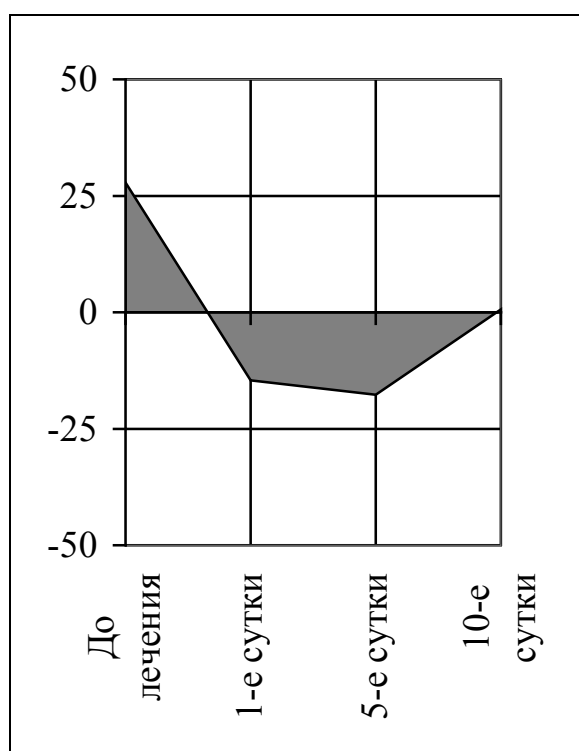
Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.22 - Уровень PGE_2 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	47,94 $\pm$ 0,22	37,40 $\pm$ 0,16** ooo	67,72 $\pm$ 0,31 ooo	73,49 $\pm$ 0,11 ooo
IB	64,26 $\pm$ 0,27 ^{oo}	42,89 $\pm$ 0,17** oo	41,37 $\pm$ 0,19* oo	50,56 $\pm$ 0,28



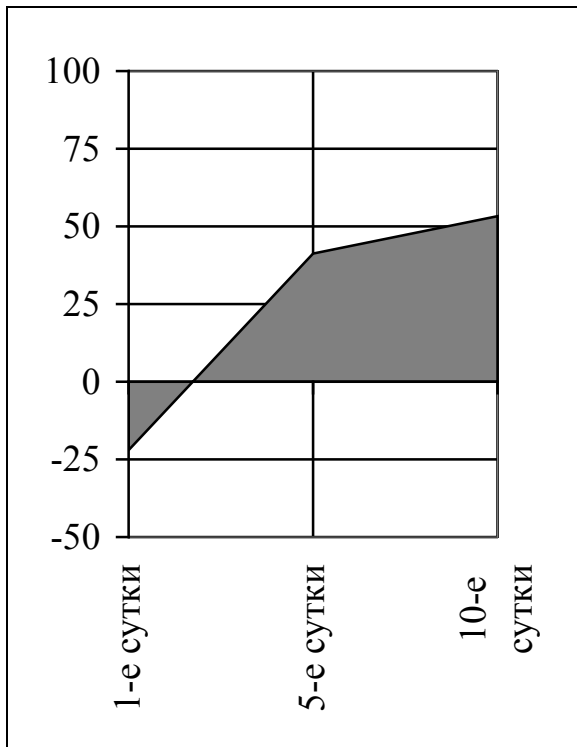
а



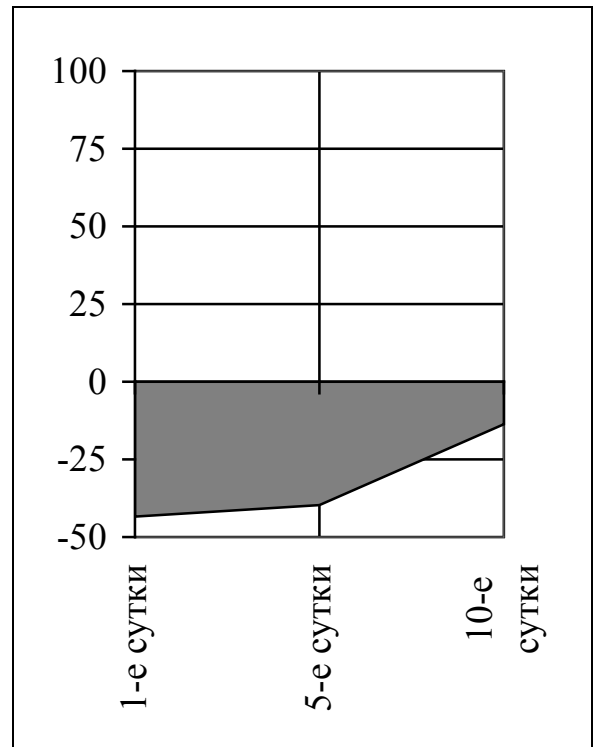
б

Рисунок 4.50 – Динамика уровня PGE_2 у обследованных пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

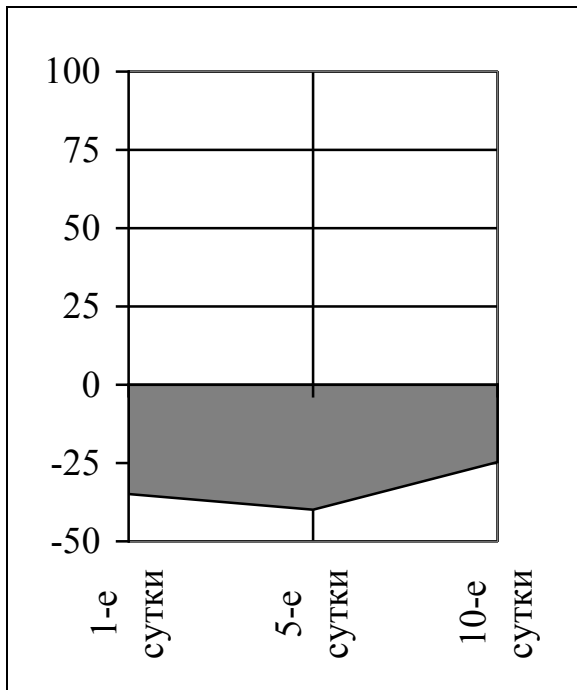
У пациентов II-й группы исходный уровень PGE_2 составил 49,51 $\pm$ 4,82 пг/мл и не отличался от контрольного (на 1,47 $\pm$ 0,63% меньше ($p > 0,05$) против 50,25 $\pm$ 11,83 пг/мл). Значения исходного уровня данного эйкозаноида среди пациентов I-IV-го квартилей не отличались от контрольных.



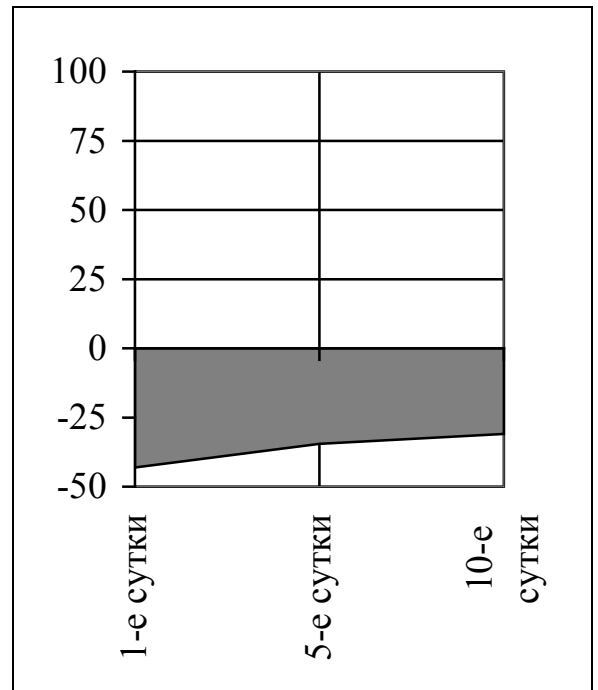
а



б



в



г

Рисунок 4.51 – Динамика уровня PGE_2 у обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

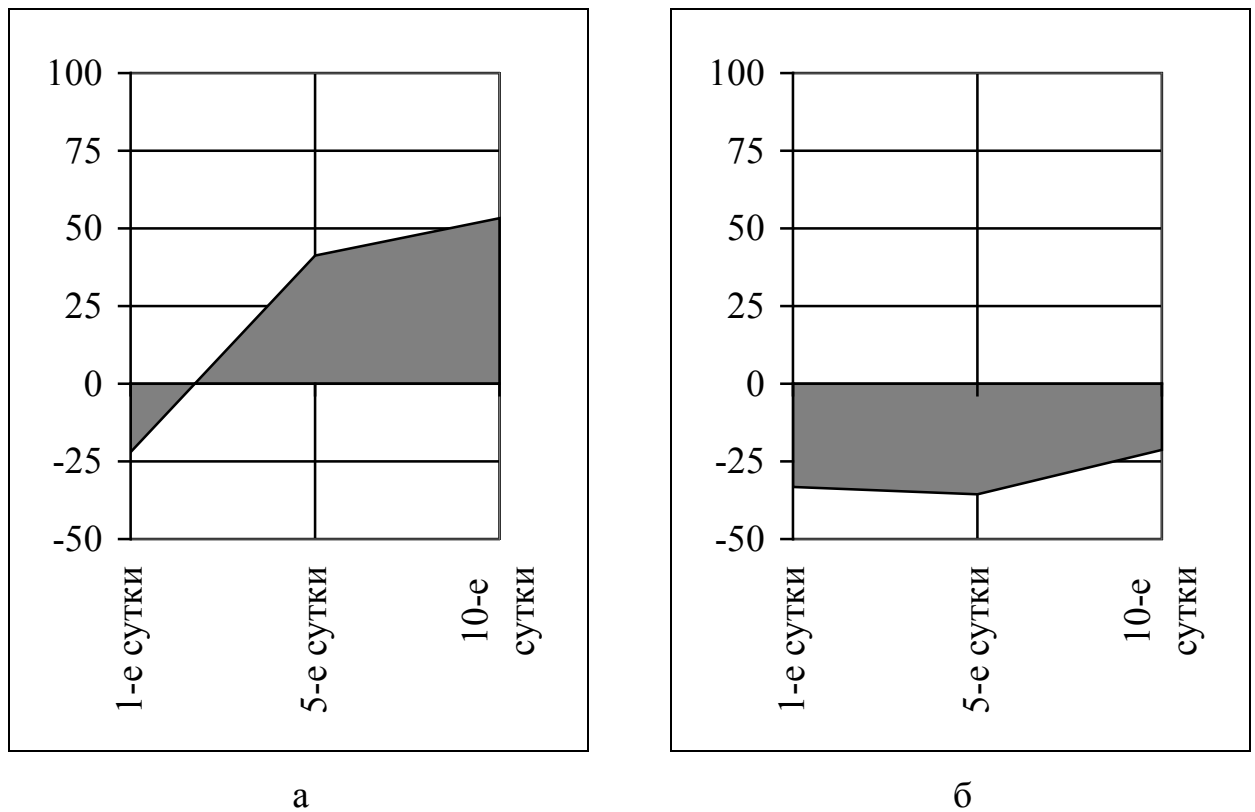


Рисунок 4.52 - Динамика уровня PGE₂ у обследованных пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

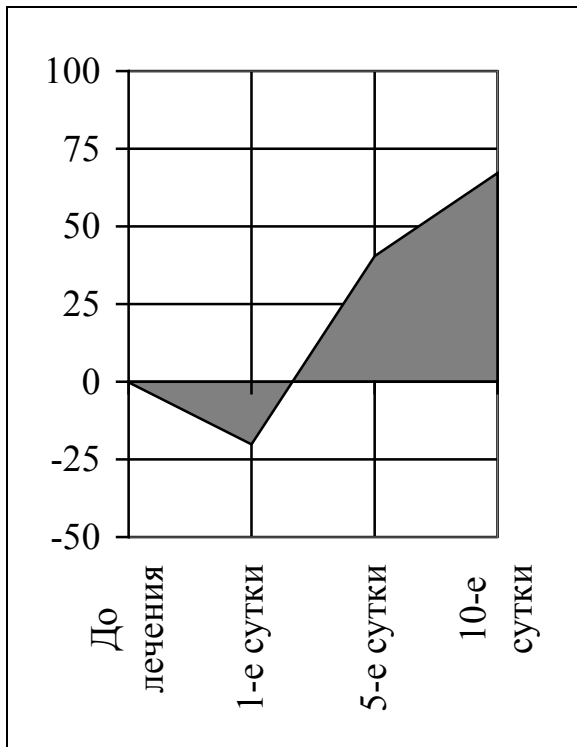
Исходная концентрация PGE₂ в I-м, II-м, III-м и IV-м квартилях была ниже контрольной соответственно на $0,16 \pm 0,03\%$ ($p > 0,05$), $8,29 \pm \%$ ($p > 0,05$), $15,04 \pm 5,7\%$ ($p < 0,01$) и $4,37 \pm 0,64\%$ ($p > 0,05$), что отражено в таблице 4.23 и на рисунке 4.53. На 1-е сутки после операции в I-м квартиле уровень эйкозаноида уменьшался на $20,21 \pm 0,96\%$ ($p < 0,05$), а к 5-м и 10-м суткам - превышал контрольный на $40,45 \pm 1,88\%$ и $67,22 \pm 2,69\%$ ($p < 0,001$) соответственно. У пациентов II-го квартиля имела место сходная динамика. К 1-м суткам уровень PGE₂ в III-м квартиле был максимально низким в группе (на $31,58 \pm 1,40\%$, $p < 0,001$) меньше контрольного, затем повышался до 10-х суток исследования. У пациентов IV-го квартиля инертность PGE₂ в 1-е сутки после АГП сменялось к 5-м суткам его приростом, который к 10-м суткам составил $72,39 \pm 3,51\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольным.

Таблица 4.23 - Уровень PGE₂ (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики (M±m)

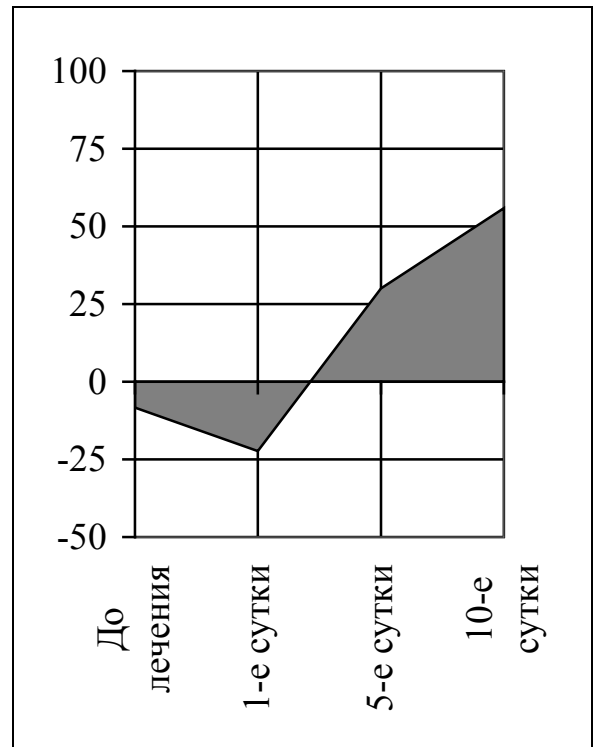
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	50,17±0,31	40,09±0,16** ○○	70,58±0,30** ○○○	84,03±0,35*** ○○○
II	46,08±0,27	39,05±0,17* ○○	65,37±0,25** ○○○	78,32±0,30*** ○○○
III	42,69±0,21°	34,38±0,14** ○○○	64,12±0,18** ○○	73,96±0,28** ○○○
IV	48,05±0,26	48,38±0,24	66,21±0,17** ○○○	86,63±0,32*** ○○○

В динамике послеоперационного периода уровень PGE₂ у пациентов подгруппы ПА к 1-м суткам показатель снижался на 22,42±0,99% (p<0,05) по сравнению с контролем, а затем значимо повышался к 5-м и 10-м суткам - соответственно на 27,86±1,21% (p<0,05) и 55,08±2,17% (p<0,05), что отражено на в таблице 4.24 и на рисунке 4.54. У пациентов подгруппы ПВ к 1-м суткам после АГП уровень PGE₂ не отличался достоверно от контрольного, но возрастал в дальнейшем.

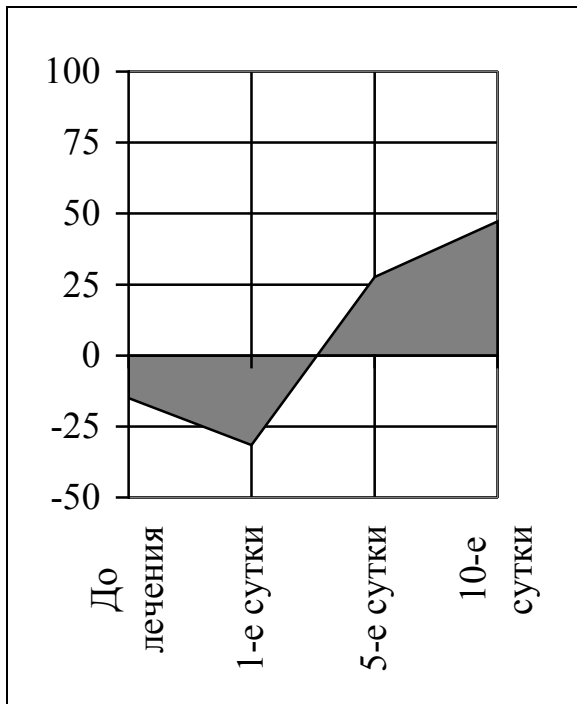
У пациентов II группы уровень PGE₂ в течение 1-х суток после АГП максимально снижался в I-III-м квартилях. В дальнейшем в I-м квартиле к 5-м – возрастал к 10-м суткам на 67,49±3,24% (p<0,001) от исходного, что отражено на рисунке 4.55. У пациентов II-го и III-го квартилей степень снижения содержания PGE₂ к 1-м суткам была сходной, в дальнейшем показатель повышался и его прирост на 10-е сутки достиг соответственно 69,96±3,14% (p<0,001) и 73,25±3,35% (p<0,05) по сравнению с таковым до лечения. В IV-м квартиле содержание PGE₂ изменялось с 5-х суток, когда прирост уровня эйкозаноида составил 37,99±1,27% (p>0,05), а к 10-м суткам – 80,29±3,99% (p>0,05) по сравнению с исходным.



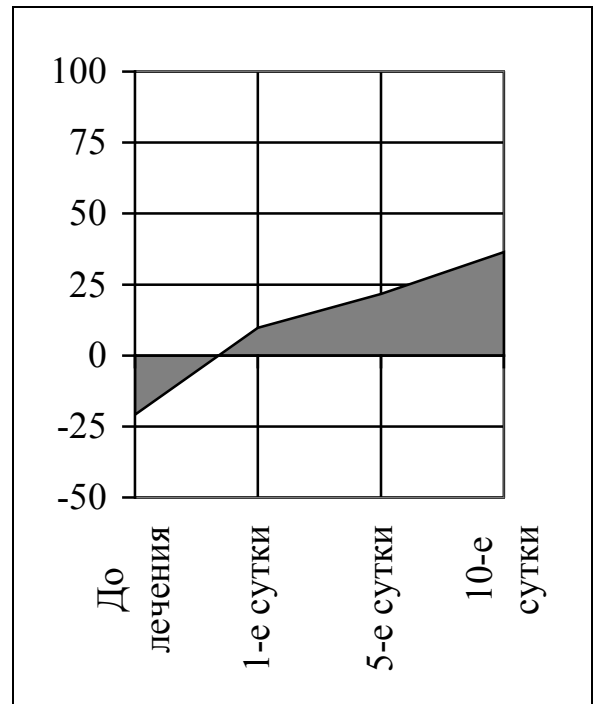
А



б



в



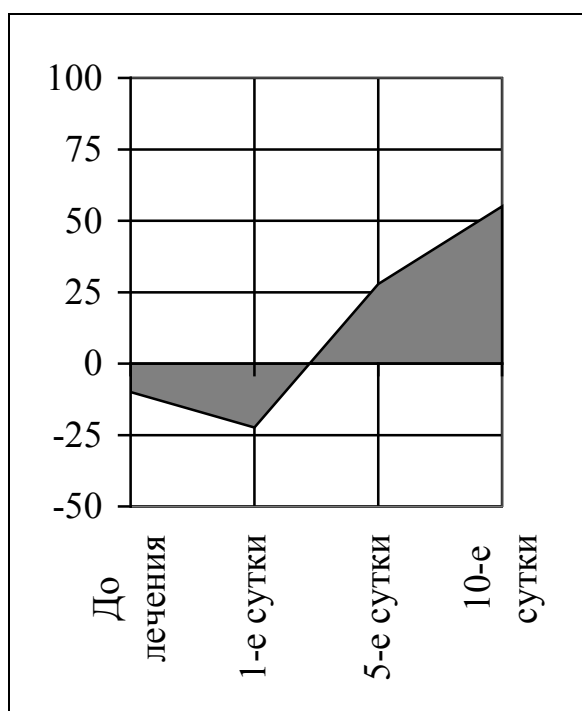
г

Рисунок 4.53 – Динамика уровня PGE₂ у обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

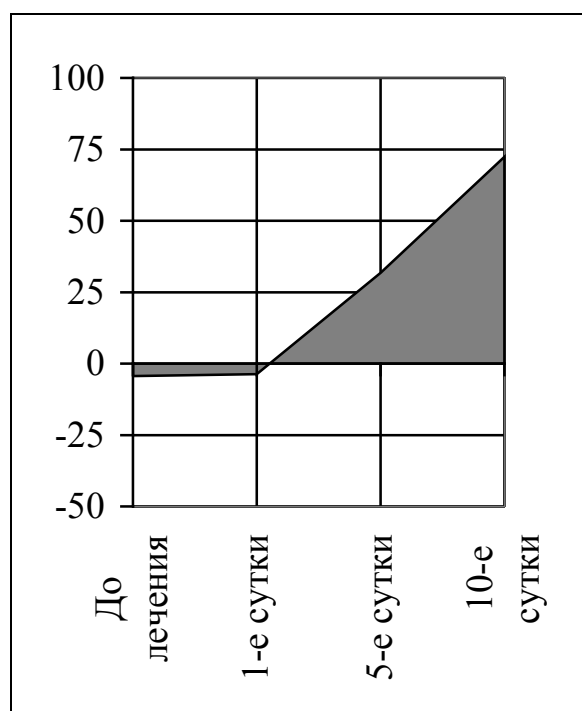
Примечание: а - I-й квантиль, б - II-й квантиль, в - III-й квантиль, г - IV-й квантиль.

Таблица 4.24 - Уровень PGE_2 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$45,27 \pm 0,27$	$38,98 \pm 0,15^*$ ○○	$64,25 \pm 0,16^{**}$ ○○	$77,93 \pm 0,29^{***}$ ○○○
ПВ	$48,05 \pm 0,26$	$48,38 \pm 0,24$	$66,21 \pm 0,17^{**}$ ○○○	$86,63 \pm 0,32^{***}$ ○○○



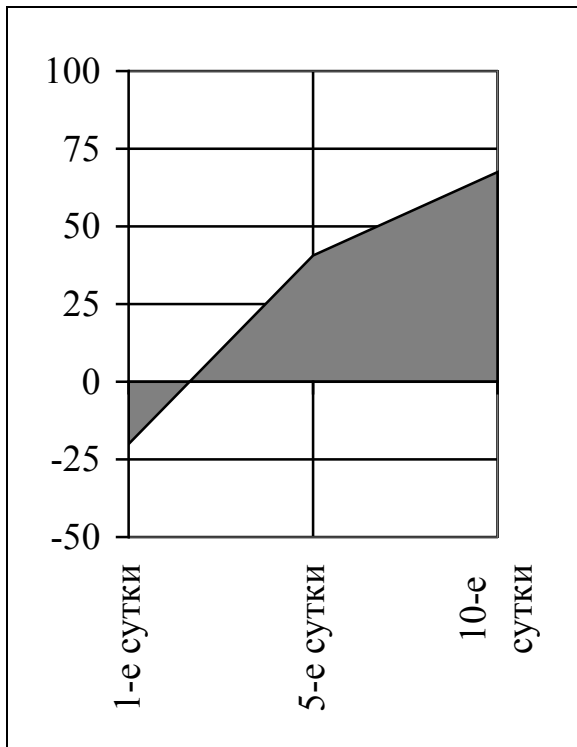
а



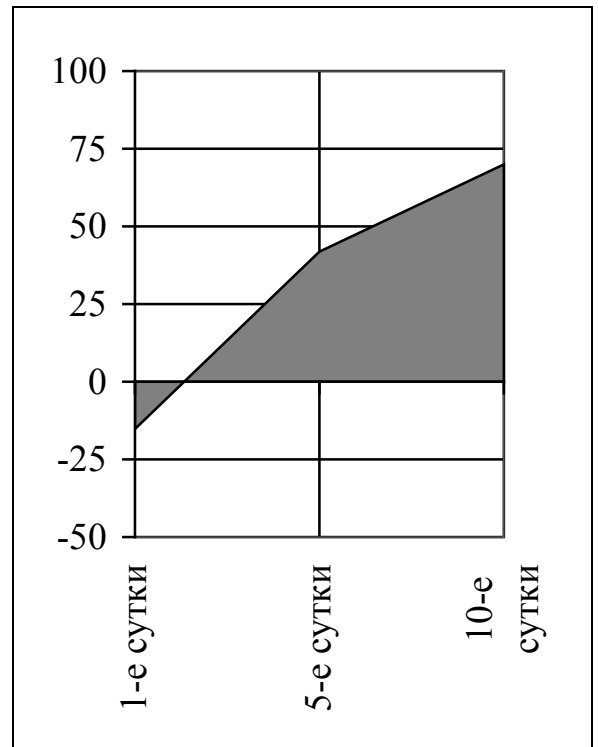
б

Рисунок 4.54 - Динамика уровня PGE_2 у обследованных пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

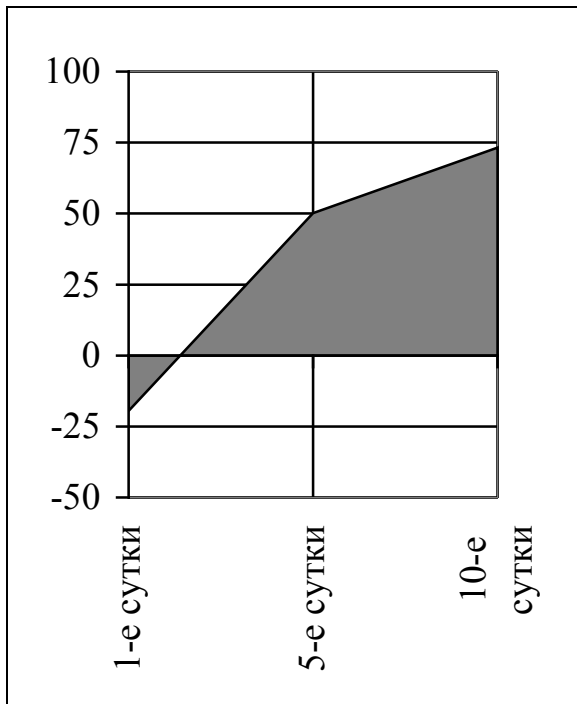
У пациентов подгруппы ПА установили снижение содержания PGE_2 в течение 1-х суток после операции (на $13,86 \pm 0,80\%$ ($p < 0,05$, по сравнению с исходным), последующее повышением к 10-м суткам (соответственно на $72,14 \pm 3,34\%$, $p < 0,001$) (рисунок 4.56). В подгруппе ПВ прирост уровня PGE_2 отмечался с 5-х суток после АГП (на $37,99 \pm 1,27\%$, $p < 0,05$) до 10-х суток (на $80,29 \pm 3,99\%$, $p < 0,05$) по сравнению с исходным.



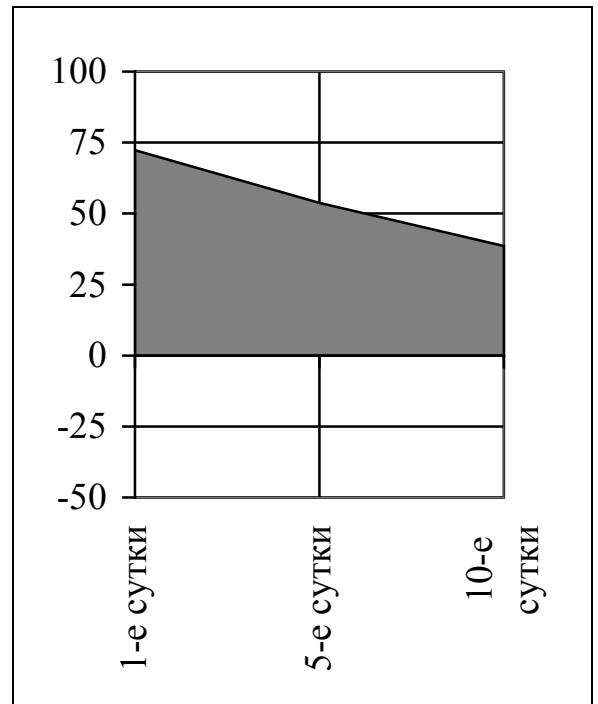
а



б



в



г

Рисунок 4.55 - Динамика уровня PGE_2 у обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

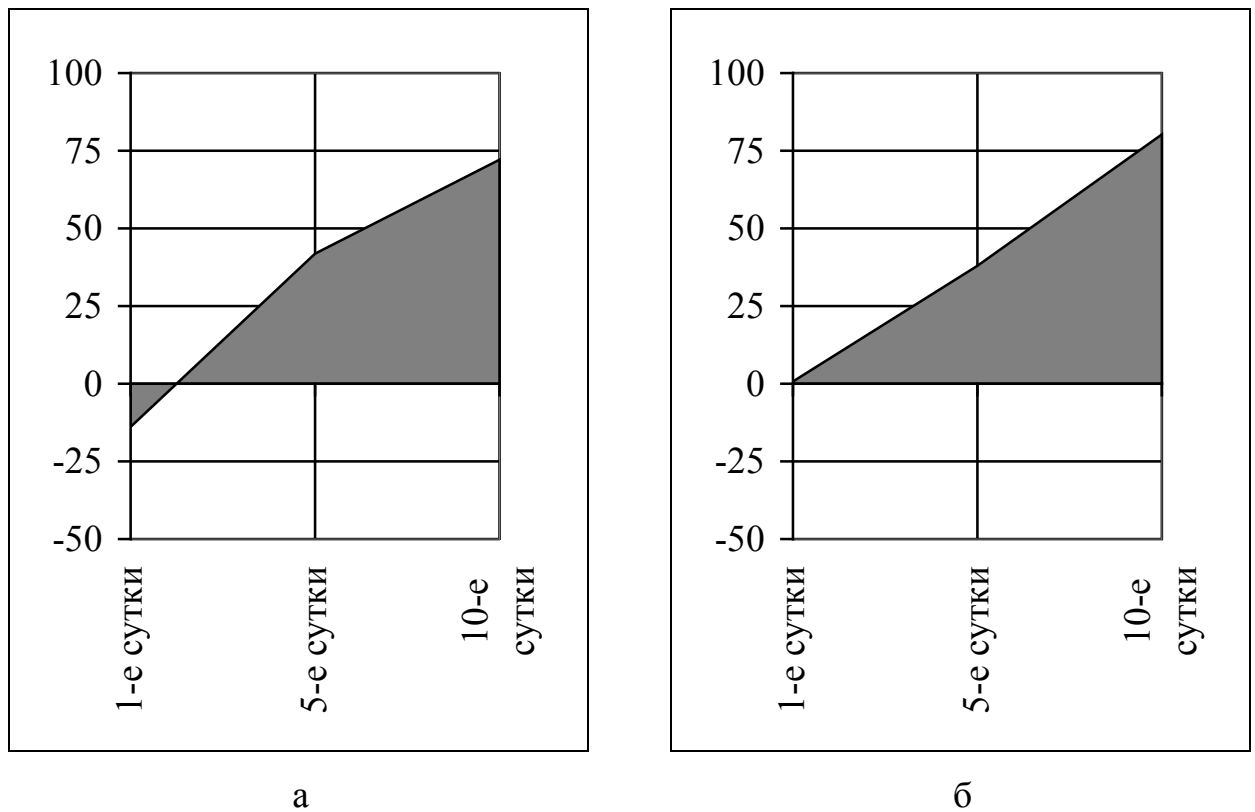


Рисунок 4.56 - Динамика уровня PGE₂ у обследованных пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Средние значения плазменного содержания LTB₄ у пациентов I группы составили $1,51 \pm 0,16$ пг/мл, что недостоверно превысило контрольный на 6,33% ($p > 0,05$). В течение 1-х суток после АГП у пациентов I-го квартиля уровень LTB₄ повышался, а его прирост к 10-м суткам составил $77,69 \pm 3,13\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем (таблица 4.25 и на рисунок 4.57).

Во II-м квартиле снижение уровня LTB₄ в 1-е сутки после операции по сравнению с контролем сменилось на 5-е сутки приростом (на $24,64 \pm 1,11\%$, $p < 0,05$), а затем восстановлением к 10-м суткам до контрольного. Аналогичная динамика показателя имела место у пациентов IV-го квартиля, тогда как в III-м квартиле сниженное в 1-е сутки содержание LTB₄ на 5-е и 10-е сутки не отличались от контроля.

В подгруппе IA достоверное концентрация LTB₄ возрастала по мере увеличения сроков исследования, что отражено в таблице 4.26 и на рисунке

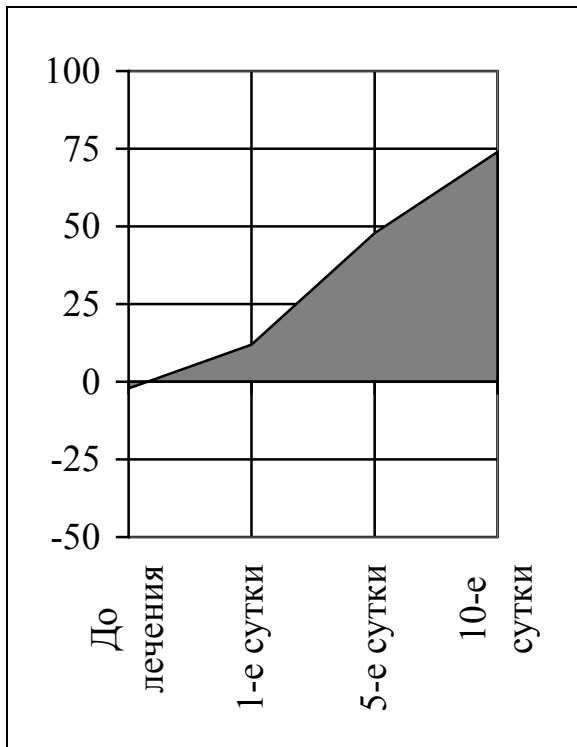
4.58. У пациентов подгруппы IV увеличение исходного уровня эйкозаноида на $9,15 \pm 0,42\%$ ($p < 0,05$) сменялось его ингибированием к первым суткам после операции, (на $10,56 \pm 0,50\%$, $p < 0,05$), а затем повышением показателя к 5-м суткам на $18,31 \pm 0,66\%$ ($p < 0,05$) с последующим восстановлением его значений к контрольным к 10-м суткам послеоперационного периода.

Таблица 4.25 - Уровень LTB_4 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

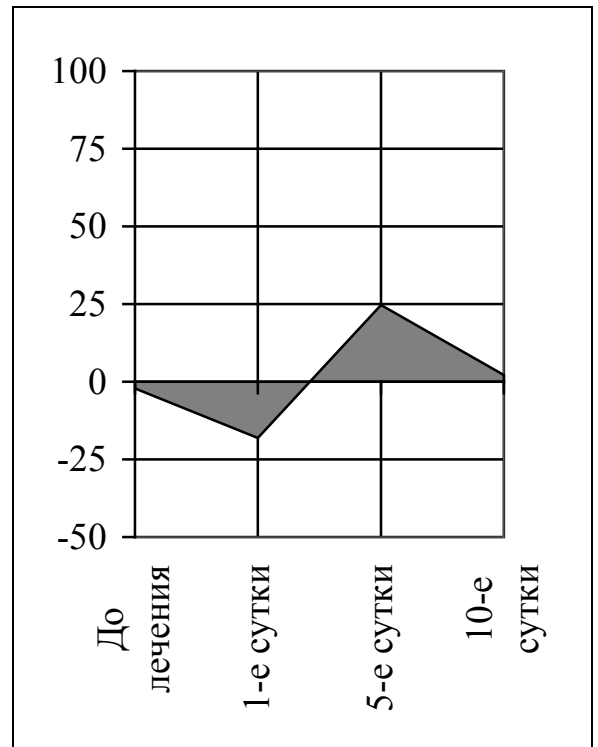
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$1,39 \pm 0,10$	$1,59 \pm 0,07^*$ oo	$2,10 \pm 0,08^{***}$ ooo	$2,47 \pm 0,10^{***}$ ooo
II	$1,39 \pm 0,17$	$1,16 \pm 0,06^*$ oo	$1,77 \pm 0,05^{**}$ oo	$1,45 \pm 0,08$
III	$1,52 \pm 0,14^\circ$	$1,08 \pm 0,05^{**}$	$1,35 \pm 0,04^*$	$1,41 \pm 0,10$
IV	$1,84 \pm 0,13^{\circ\circ}$	$1,41 \pm 0,06^{**}$	$2,02 \pm 0,09^*$ ooo	$1,68 \pm 0,07^*$ oo

В послеоперационном периоде у пациентов I-го квартиля с первичными грыжами ПБС в течение первых суток наблюдения содержание LTB_4 повышалось по сравнению с исходным на $14,38 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$), причем степень его прироста возрастала к 5-м и 10-м суткам, когда показатель значимо увеличивался соответственно на $51,08 \pm 2,24\%$ ($p < 0,001$) и $77,69 \pm 3,33\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с таковым до операции, что отражено на рисунке 4.59.

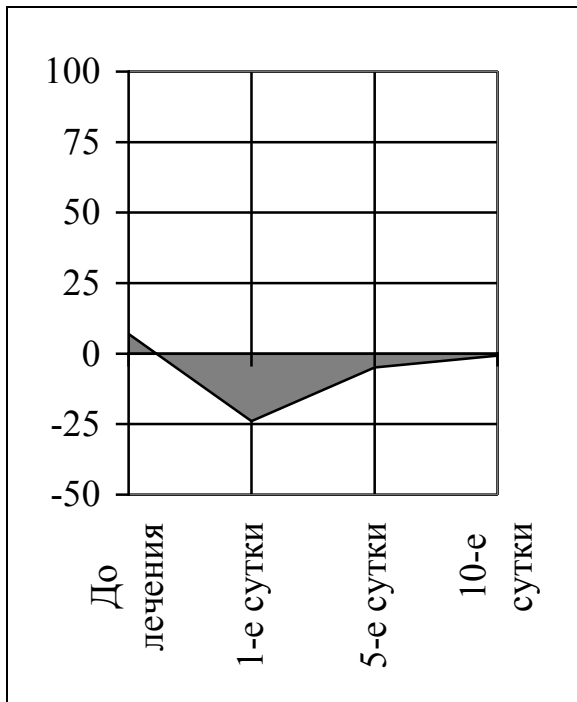
Во II-м квартиле уровень эйкозаноида снижался уже к 1-м суткам после АГП – на $16,54 \pm 0,78\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, к 5-м суткам отмечался максимальный прирост показателя – на $27,33 \pm 1,26\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам концентрация LTB_4 снижалась, до исходных значений.



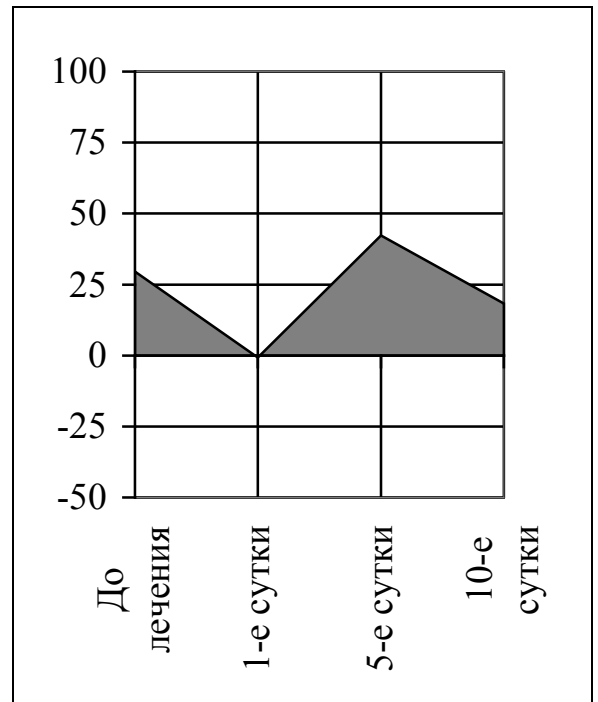
а



б



в



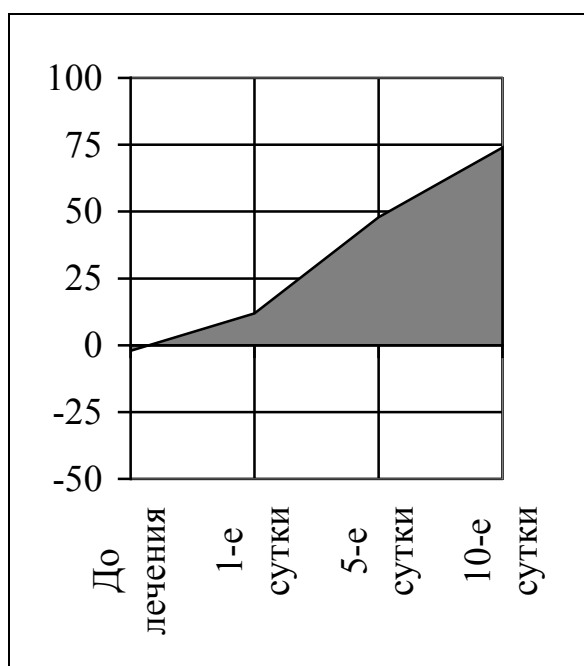
г

Рисунок 4.57 – Динамика уровня ЛТВ₄ у обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

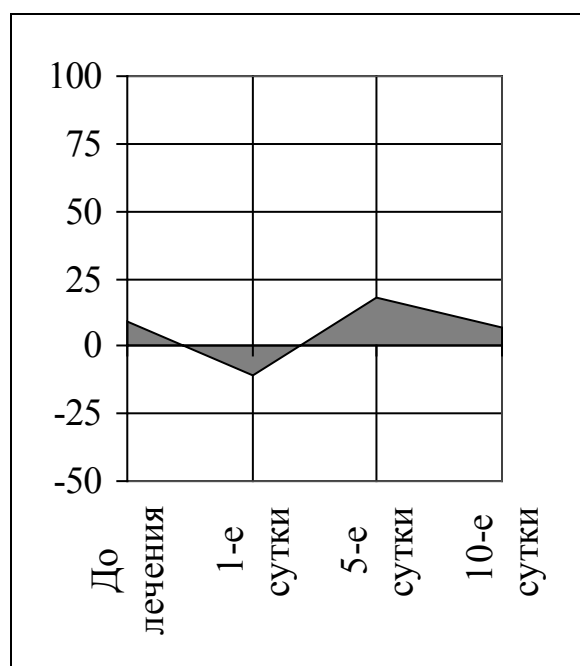
Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.26 - Уровень LTB_4 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	$1,39 \pm 0,10$	$1,59 \pm 0,07^{**}$ ○○	$2,10 \pm 0,08^{***}$ ○○○	$2,47 \pm 0,10^{***}$ ○○○
IB	$1,55 \pm 0,13^{\circ}$	$1,27 \pm 0,06^{**}$ ○	$1,68 \pm 0,06^{*}$ ○○	$1,52 \pm 0,08$



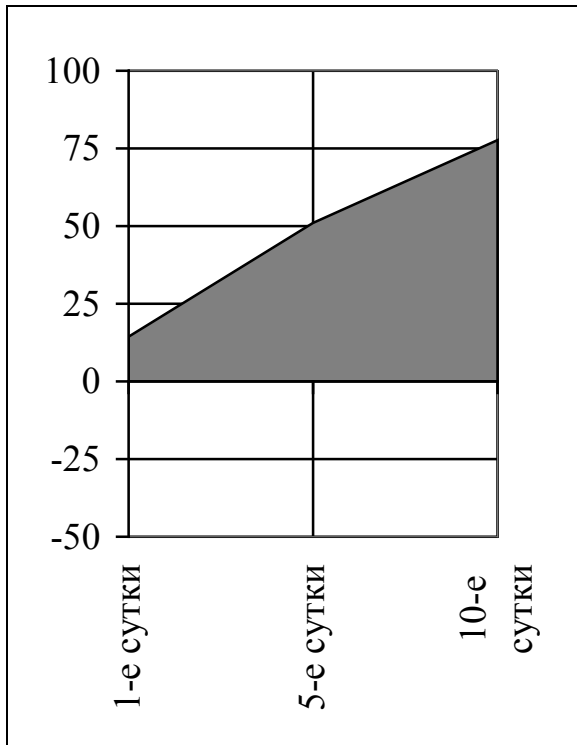
А



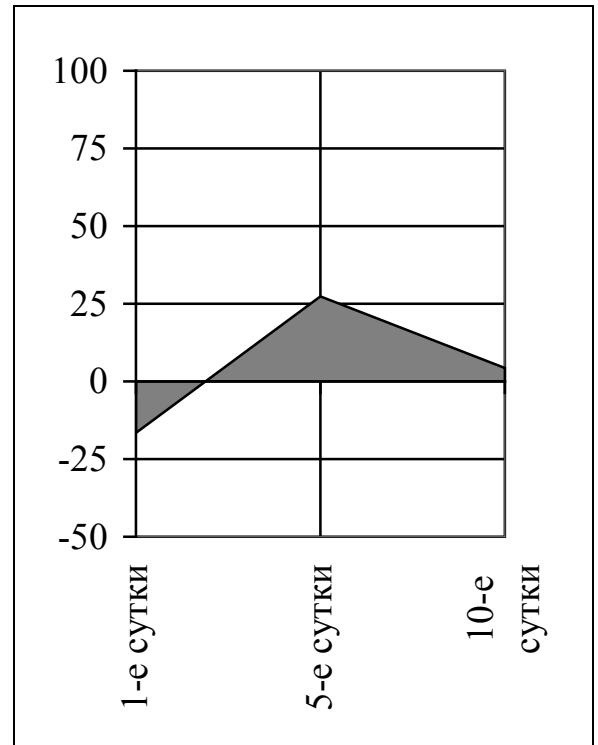
Б

Рисунок 4.58 – Динамика уровня LTB_4 у обследованных пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

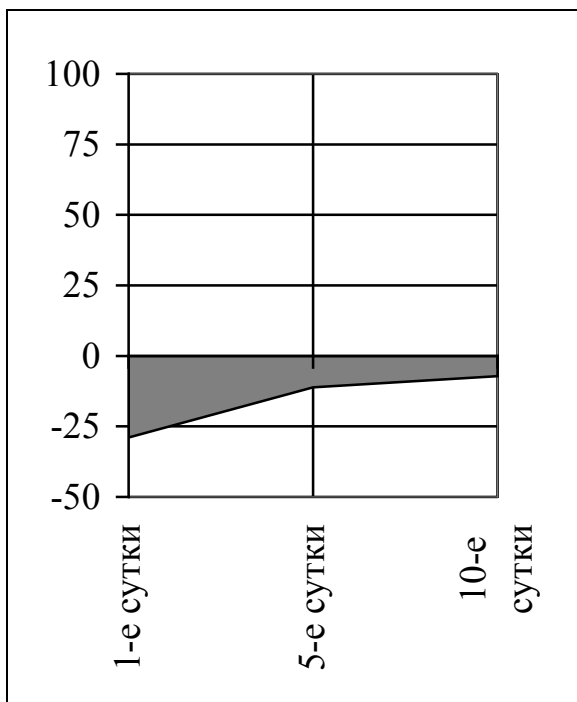
У пациентов III-го квартиля содержание LTB_4 снижалось к 1-м суткам после операции (на $28,94 \pm 1,30\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным), повышалось к 5-м суткам, сохранялось сниженным до 10-х суток. Аналогичный характер был у изменений содержания LTB_4 у пациентов IV-го квартиля: снижение к 1-м суткам сменилось увеличением на 5-е сутки (на $9,78 \pm 0,06\%$, $p < 0,01$), а затем опять снижалось к 10-м суткам.



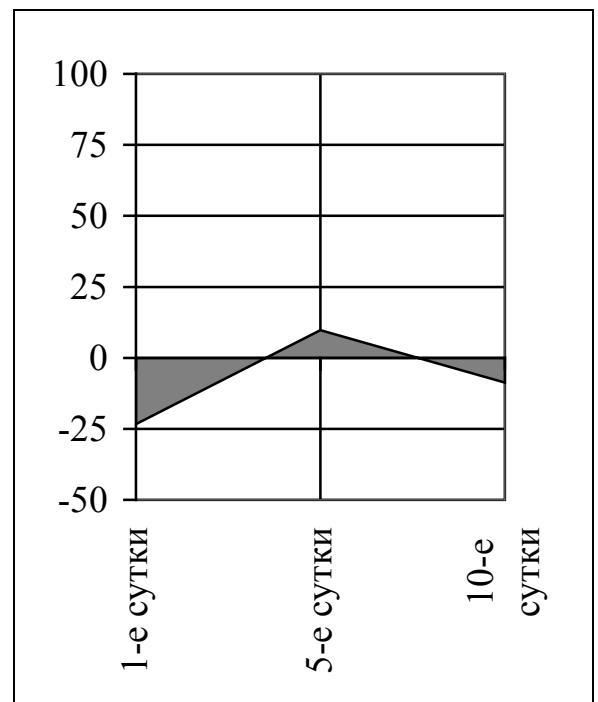
А



б



в



г

Рисунок 4.59 - Динамика уровня LTV_4 у пациентов I группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

В подгруппе IA изменения содержания эйкозаноида проявлялись его постепенным повышением по мере увеличения сроков наблюдения - прирост показателя возрастал к 1-м суткам составил $14,38 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам – $51,08 \pm 2,24$ ($p < 0,001$) и к 10-м суткам – $77,69 \pm 3,33\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, что отражено на рисунке 4.60. У пациентов подгруппы IB слабый прирост уровня LTB_4 имел место к 5-м суткам после операции (на $8,38 \pm 0,41\%$, $p < 0,01$ по сравнению с исходным), тогда как в 1-е сутки он снижался на $18,06 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$) и восстановился к 10-м суткам.

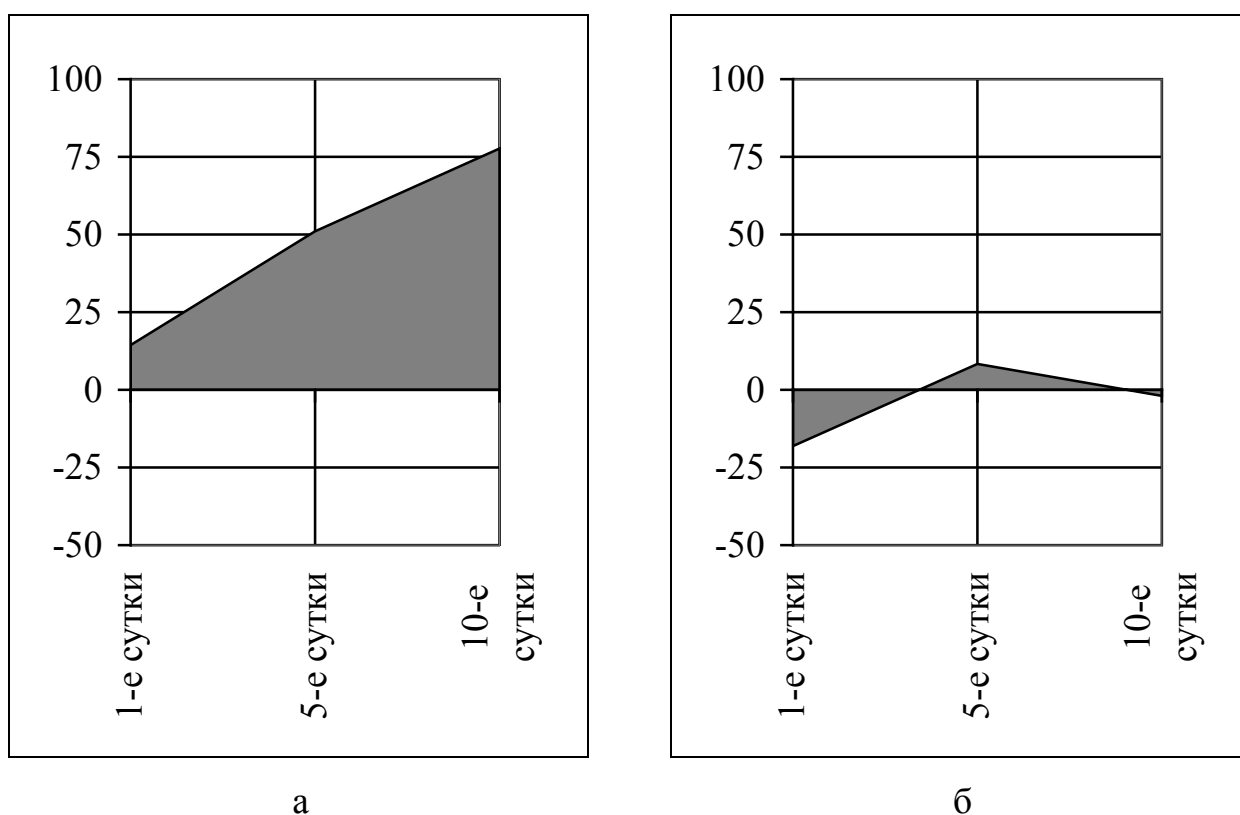


Рисунок 4.60 – Динамика уровня LTB_4 у пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

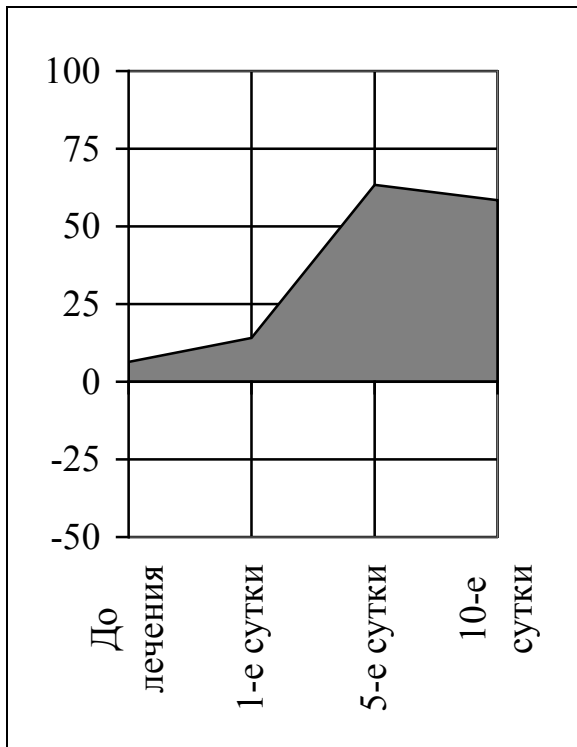
У пациентов II-й группы среднее содержание LTB_4 до лечения составило $1,45 \pm 0,64$ пг/мл и не отличалось от контрольного. В I-м кватиле значения показателя повышались по мере увеличения сроков наблюдения, достигали максимума к 5-м суткам (возрастали на $63,38 \pm 3,15\%$, $p < 0,001$) и сохранялись до конца периода наблюдения (таблица 4.27, рисунок 4.61).

Таблица 4.27 - Уровень LTB_4 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

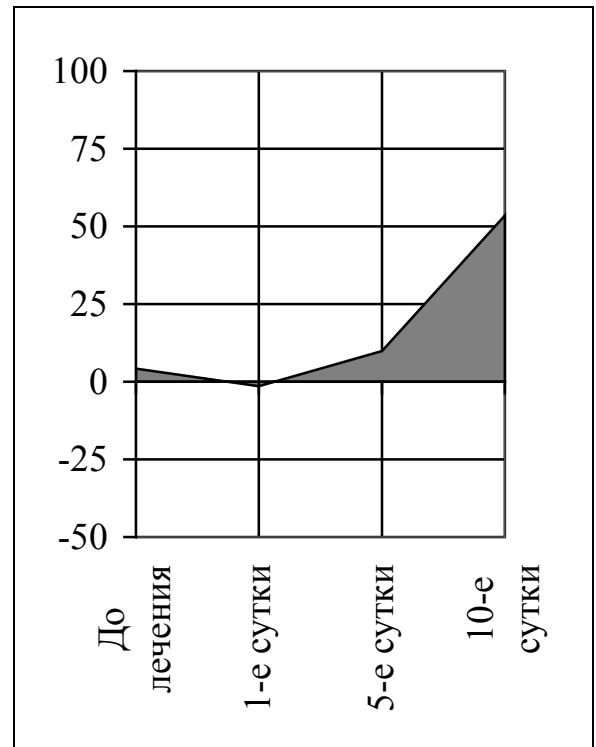
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$1,51 \pm 0,09$	$1,62 \pm 0,08^*$ o	$2,32 \pm 0,09^{***}$ ooo	$2,25 \pm 0,07^{***}$ ooo
II	$1,48 \pm 0,11$	$1,40 \pm 0,12$	$1,56 \pm 0,13$	$2,18 \pm 0,05^{***}$ ooo
III	$1,26 \pm 0,08$	$1,17 \pm 0,09$	$1,14 \pm 0,06^*$	$1,82 \pm 0,08^{***}$ oo
IV	$1,59 \pm 0,07^\circ$	$1,54 \pm 0,10$	$2,34 \pm 0,08^{***}$ ooo	$2,71 \pm 0,10^{***}$ ooo

У пациентов II-го квартиля исходная концентрация LTB_4 значительно возрастала к 10-м суткам наблюдения (на $53,52 \pm 1,99\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем). Напротив, у пациентов III-го квартиля исходно сниженное на $11,26 \pm 0,78\%$ ($p > 0,05$) содержание плазменного уровня LTB_4 продолжало уменьшаться и к 1-м суткам после операции, оставалось таковым к 5-м суткам (меньше на $19,71 \pm 0,81\%$, $p > 0,05$), а к 10-м суткам - было выше контроля на $28,17 \pm 1,24\%$ ($p < 0,05$). В IV-м квартиле прирост показателя отмечался в течение всего периода наблюдения и достиг к 10-м суткам $90,84 \pm 4,17\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольным.

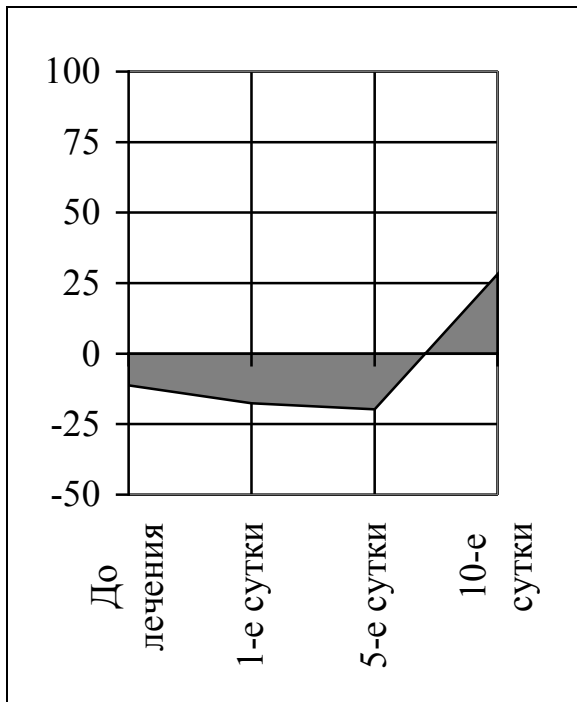
В целом в подгруппе IIА уровень LTB_4 в периферической крови был сходен с контрольным в течение 1-х суток, затем возрастал к 5-м суткам наблюдения (на $16,90 \pm 0,74\%$, $p < 0,01$) и к 10-м суткам на $45,07 \pm 2,16\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В подгруппе IIВ исходно повышенное содержание LTB_4 в плазме крови сохранялось таковым к 1-м суткам после операции, а затем нарастало - к 5-м суткам на $64,78 \pm 3,05\%$ ($p < 0,001$), к 10-м суткам на $90,84 \pm 4,17\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольным, что отражено в таблице 4.28 и на рисунке 4.62.



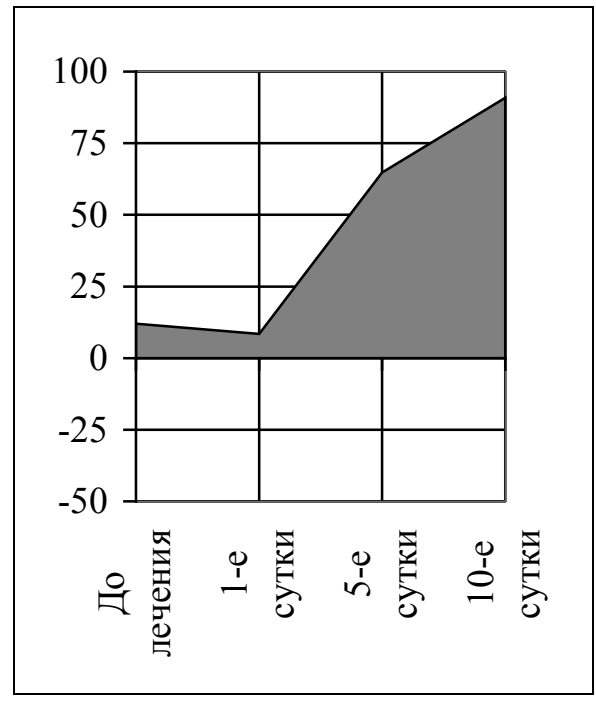
А



б



в



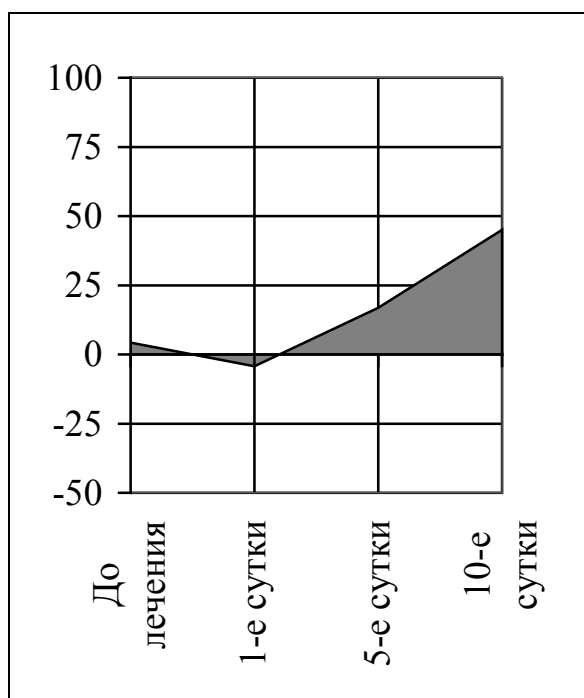
г

Рисунок 4.61 - Динамика уровня ЛТВ₄ у пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

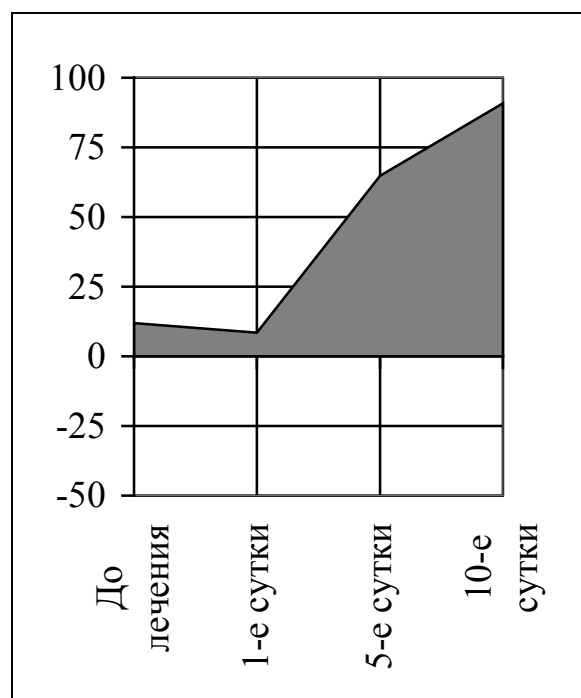
Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

Таблица 4.28 – Уровень LTB_4 (пг/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$1,48 \pm 0,10$	$1,35 \pm 0,11$	$1,66 \pm 0,07^{**}$ o	$2,06 \pm 0,06^{***}$ ooo
ПВ	$1,59 \pm 0,07^{oo}$	$1,54 \pm 0,10$	$2,34 \pm 0,08^{**}$ ooo	$2,71 \pm 0,10^{***}$ ooo



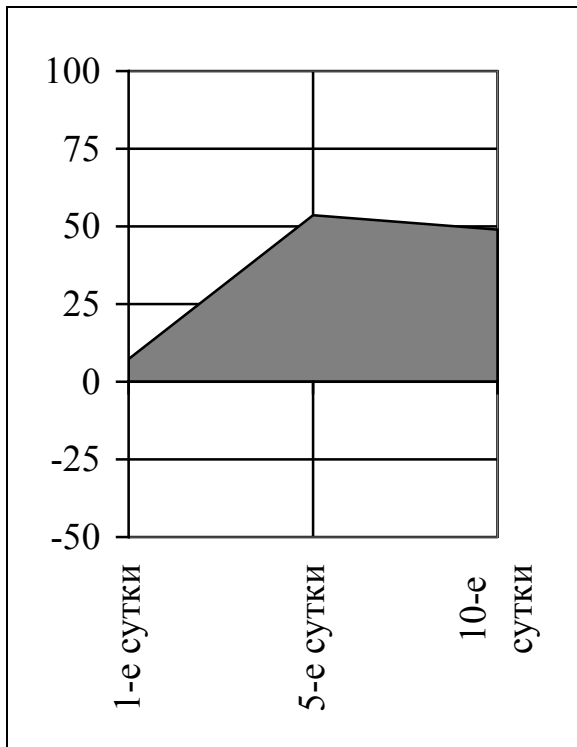
а



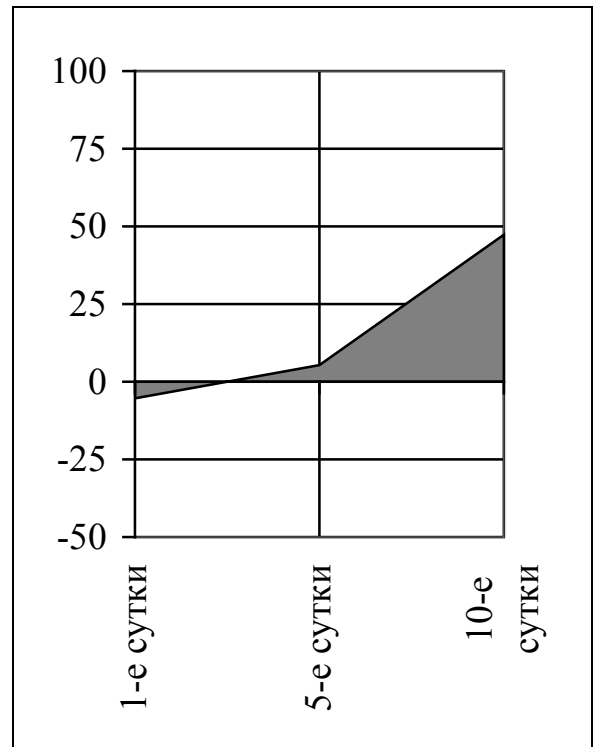
б

Рисунок 4.62 - Динамика уровня LTB_4 у пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

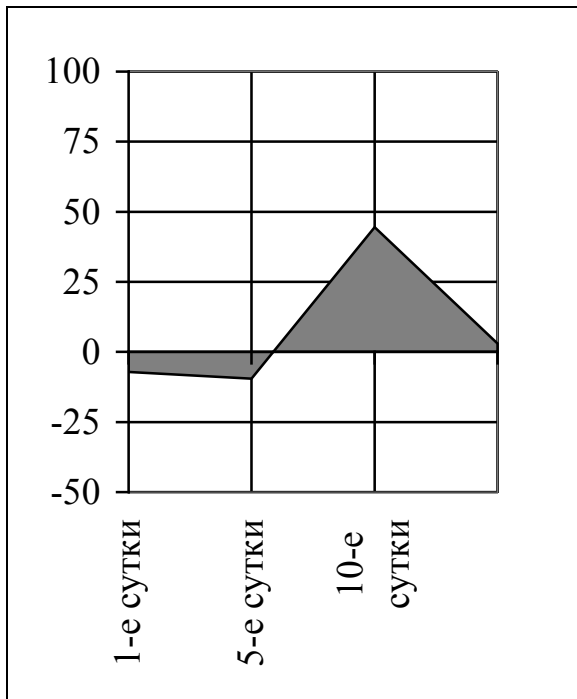
Сравнивая динамику уровня LTB_4 у пациентов II группы с послеоперационными грыжами ПБС в послеоперационном периоде, следует отметить разнонаправленный ее характер у пациентов I, IV-го и II-III-го квартилей в течение первых 5-ти суток после операции. Так, в I-м квартиле содержание эйкозаноида увеличилось к 5-м суткам на $53,64 \pm 2,07\%$ ($p < 0,001$) и сохранялось таким к концу периода наблюдения (рисунок 4.63).



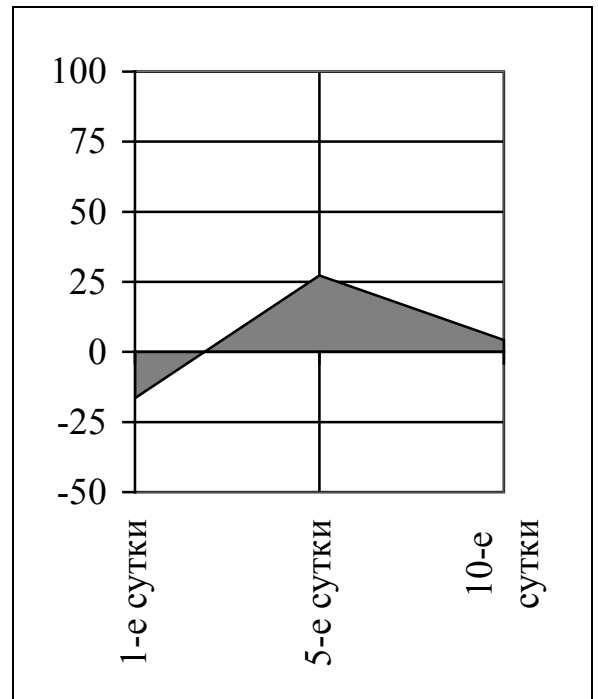
а



б



в



г

Рисунок 4.63 - Динамика уровня ЛТВ₄ у пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Примечание: а - I-й квартиль, б - II-й квартиль, в - III-й квартиль, г - IV-й квартиль.

У пациентов II-го и III-го квартиля отмечалась сходная тенденция – к концу периода наблюдения уровень LTB_4 превышал исходный на $47,29 \pm 2,15\%$ ($p < 0,001$) и $44,44 \pm 2,03\%$ ($p < 0,001$) соответственно. У пациентов IV-го квартиля показатель возрастал начиная с 5-х суток после АГП и превышал исходный к 10-м суткам на $70,12 \pm 3,16\%$ ($p < 0,001$).

В целом по подгруппе ПА содержание LTB_4 значимо увеличивалось к 10-м суткам (на $39,18 \pm 1,66\%$, $p < 0,001$) по сравнению с таковым до лечения. У пациентов подгруппы ПВ исходно повышенное содержание эйкозаноида восстанавливалось до исходного к 1-м суткам, затем постепенно увеличивалось к 5-м суткам - на $47,17 \pm 1,97\%$, $p < 0,001$) и к 10-м - на $70,12 \pm 3,16\%$, $p < 0,001$ по сравнению с исходным (рисунок 4.64).

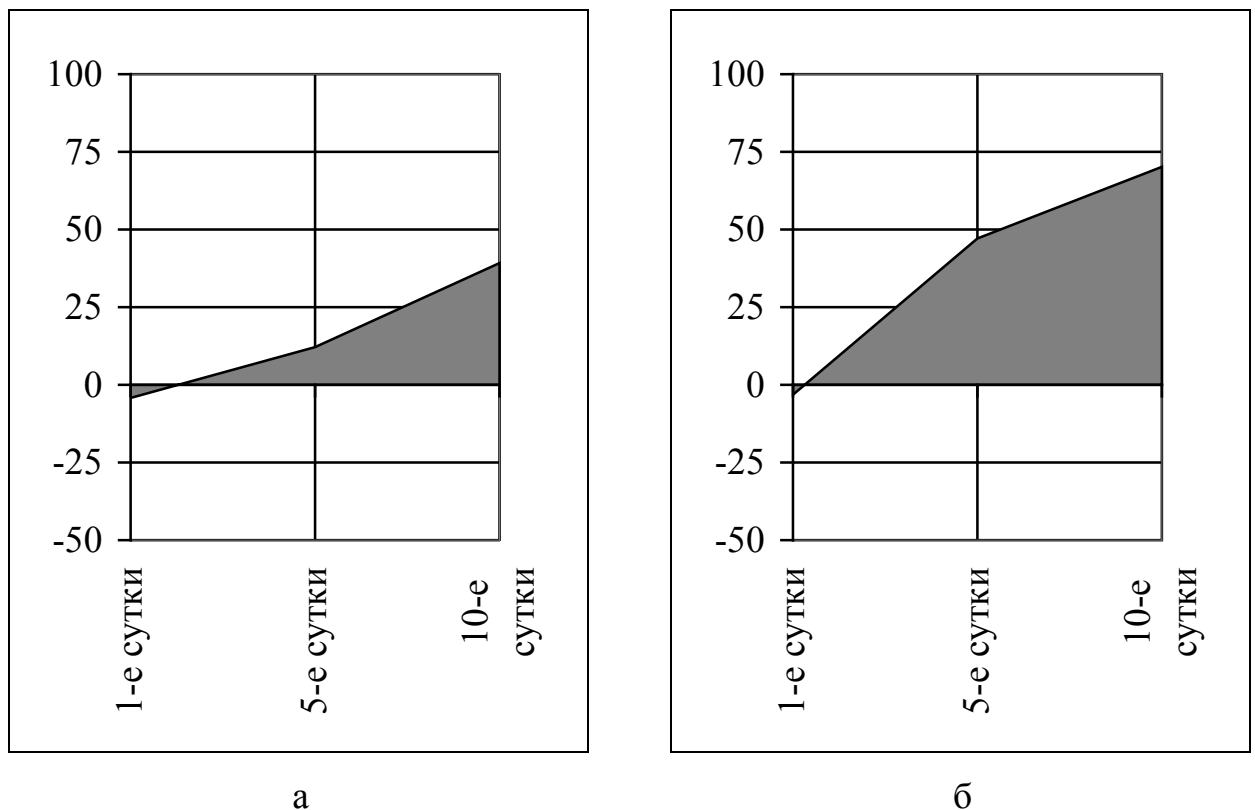


Рисунок 4.64 - Динамика уровня LTB_4 пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Сравнительный анализ динамики соотношения эйкозаноидов, контролирующих процесс деструкции коллагеновых и волокон и

фибриллогенеза ($\text{PGE}_2/\text{LTB}_4$) у пациентов подгруппы IA показал, что до лечения значения показателя составили $0,97 \pm 0,06$ усл.ед вследствие сниженной продукции PGE_2 и увеличенного содержания LTB_4 по сравнению с контрольной группой. К 1-м суткам после аллогерниопластики показатель снизился до $0,68 \pm 0,03$ усл.ед ($p < 0,001$ по сравнению с таковым до операции) за счет доминирования LTB_4 : уровень PGE_2 стал ниже исходного, а LTB_4 – выше исходного, что отражено в таблице 4.29 и на рисунке 4.65. В течение 5-х суток после АГП значения показателя возросли до $0,93 \pm 0,05$ усл.ед ($p > 0,05$), при этом степень прироста концентрации эйкозаноидов была высокой как для PGE_2 , так и для LTB_4 . К концу периода наблюдения более выраженный прирост отмечался в уровне LTB_4 , вследствие чего соотношение эйкозаноидов незначительно снизилось - до $0,86 \pm 0,04$ усл. ед ($p < 0,05$).

Таблица 4.29 – Значения отношения $\text{PGE}_2/\text{LTB}_4$ (усл.ед) у пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики

Подгруппа	До лечения	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	$0,97 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,03^{***}$	$0,93 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,04^*$
IB	$1,17 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,05^*$	$0,59 \pm 0,03^{***}$	$0,80 \pm 0,05^{**}$

Примечание: здесь и на таблице 4.55 достоверность различий по сравнению с исходным * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

У пациентов подгруппы IB исходное значение $\text{PGE}_2/\text{LTB}_4$ было выше такового в подгруппе IA и составило $1,17 \pm 0,04$ усл.ед, причиной чего был больший прирост концентрации PGE_2 по сравнению с контролем, чем LTB_4 . В течение 1-х суток после операции в большей степени снизилось содержание PGE_2 , чем LTB_4 , что привело к снижению значений показателя до $0,92 \pm 0,05$ усл.ед ($p < 0,01$ по сравнению с исходным). К 5-м суткам имело место дальнейшее снижение концентрации PGE_2 и восстановление уровня LTB_4 до исходного, в результате чего отношение эйкозаноидов максимально снизилось до $0,59 \pm 0,03$ усл.ед ($p < 0,001$ по сравнению с таковым до лечения).

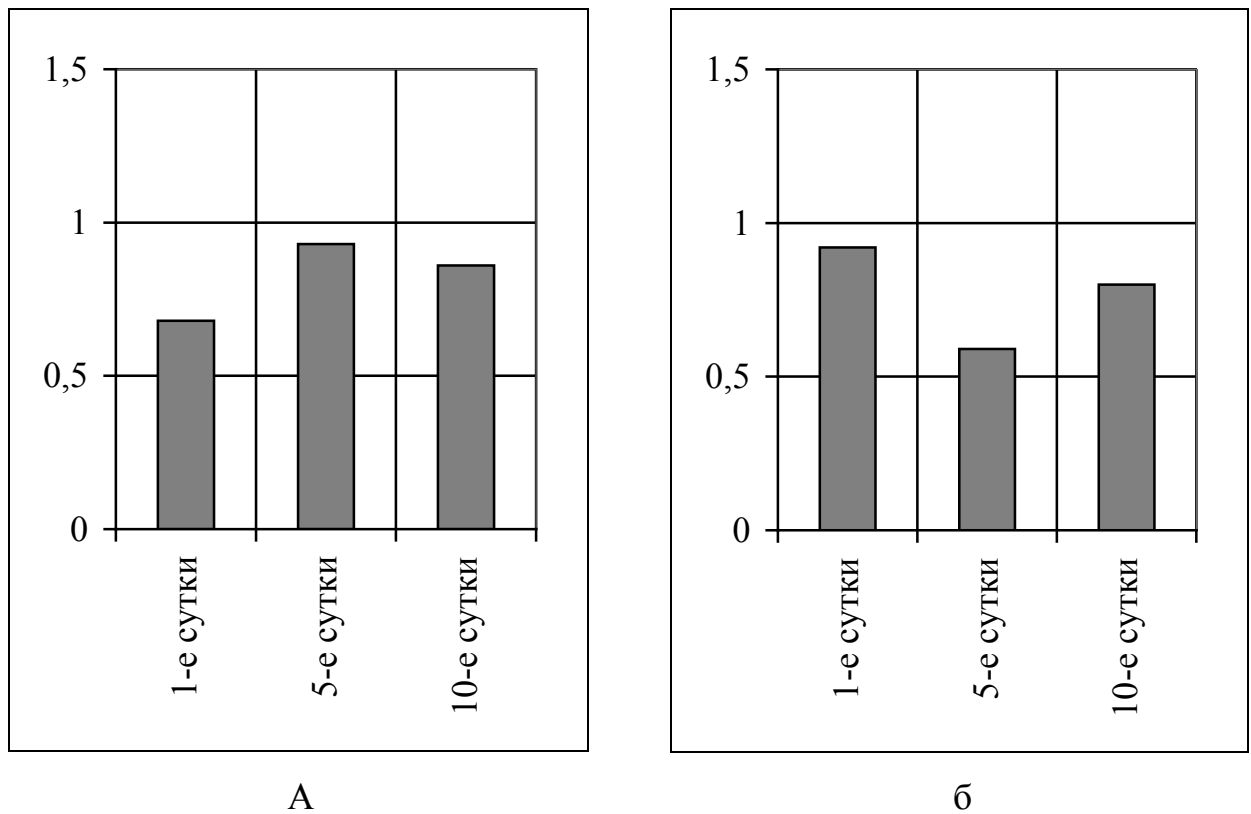


Рисунок 4.65 – Динамика значений отношения PGE₂/LTB₄ (усл.ед) у пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики.

Пациенты подгруппы IА и IВ имели сходные значения PGE₂/LTB₄ до АГП, которое составило соответственно 0,86±0,03 и 0,85±0,05 усл.ед, что отражено в таблице 4.30 и на рисунке 4.66. При этом у пациентов обеих подгрупп исходный уровень PGE₂ был меньше контрольного, а содержание LTB₄ – выше контрольного. В течение 1-х суток после операции на фоне инертности изменений уровня PGE₂ снижение содержания LTB₄ привело к повышению значений PGE₂/LTB₄ до 0,94±0,05 усл.ед (p<0,01 по сравнению с исходным). К 5-м суткам после АГП прирост PGE₂ был выше, чем LTB₄, вследствие чего значения показателя возросли до 1,26±0,06 усл.ед (p<0,001) и были максимальными среди обследованных пациентов I-й и II-й групп. К 10-м суткам значения показателя составили 1,23±0,02 усл.ед, p<0,001 по сравнению с исходным) за счет прироста концентрации обоих эйкозаноидов.

Таблица 4.30 – Значения отношения $\text{PGE}_2/\text{LTB}_4$ (усл.ед) у пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики

Подгруппа	До лечения	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$0,86 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,05^*$	$1,26 \pm 0,06^{***}$	$1,23 \pm 0,02^{***}$
ПВ	$0,85 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,02^{**}$	$0,93 \pm 0,03^*$	$1,06 \pm 0,04^{**}$

Примечание: достоверность различий по сравнению с исходным $^*p < 0,01$, $^{**}p < 0,05$, $^{***}p < 0,001$.

В подгруппе ПВ значения $\text{PGE}_2/\text{LTB}_4$ возросли к 1-м суткам после операции (до $1,04 \pm 0,02$ усл.ед, $p < 0,05$ по сравнению с исходным) в результате снижения уровня LTB_4 . В дальнейшем имела место сходная с таковой в подгруппе ПА динамика изменений в виде достоверного прироста концентрации эйкозаноидов, однако, в отличие от подгруппы ПА, более выраженный в количественном отношении прирост наблюдался для LTB_4 , чем PGE_2 , поэтому отношение $\text{PGE}_2/\text{LTB}_4$ составило $0,93 \pm 0,03$ усл.ед ($p < 0,01$ по сравнению с исходным). К 10-м суткам инициатива перешла к антифиброзному PGE_2 , в результате чего отношение возросло до $1,06 \pm 0,04$ усл.ед ($p < 0,05$ по сравнению с исходным).

Таким образом, у большей части пациентов I группы реакцией на операционную травму было снижение содержания антифиброзного эйкозаноида PGE_2 до 5-х суток с последующим его восстановлением до исходных значений. Динамика уровня LTB_4 у данной группы пациентов в течение периода наблюдения отличалась относительной стабильностью, за исключением пациентов подгруппы IA, где содержание фиброгенного эйкозаноида LTB_4 прогрессивно повышалось к концу исследования. Во II группе пациентов в большинстве случаев реакция эйкозаноидов проявлялась достоверным повышением их уровня, начиная с 5-х суток после АГП до конца исследования, причем в большей степени PGE_2 , чем LTB_4 . Лишь у пациентов подгруппы ПВ прирост концентрации обоих эйкозаноидов был сходным в течение всего послеоперационного периода.

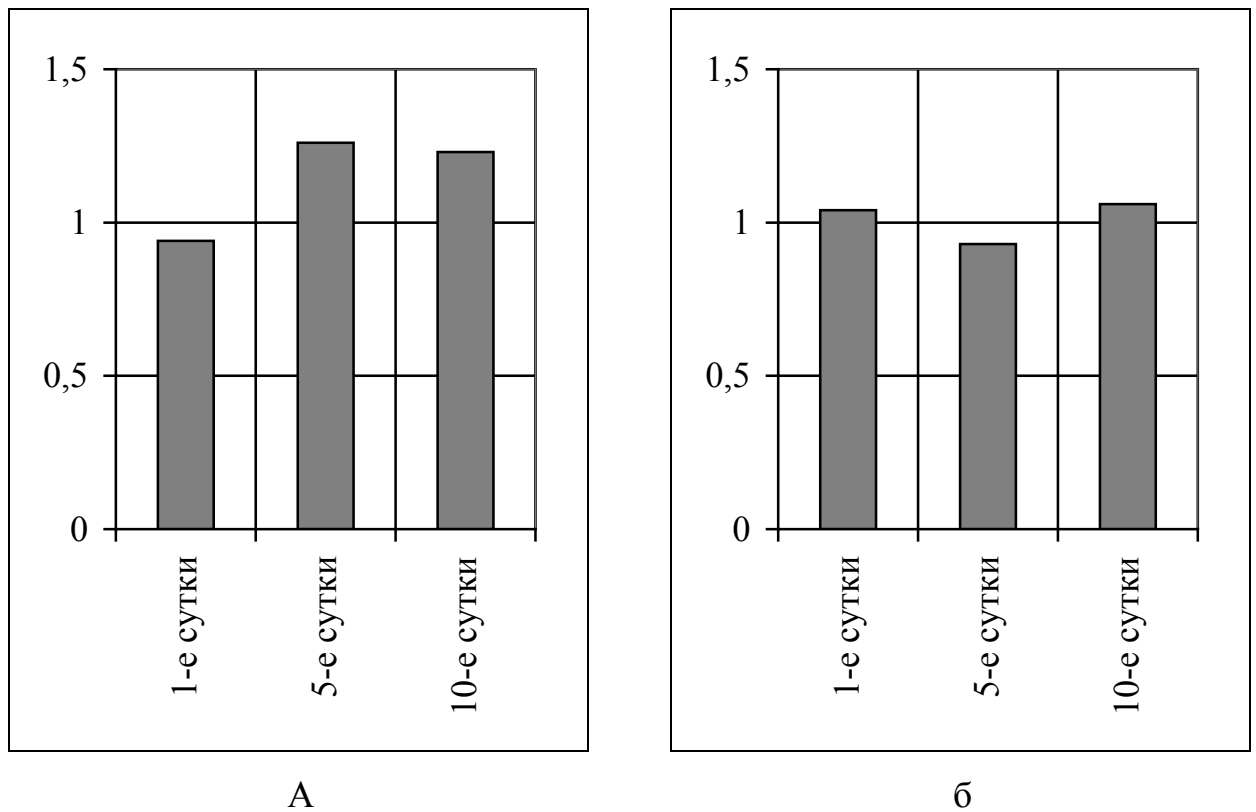


Рисунок 4.66 – Динамика значений отношения PGE_2/LTB_4 (усл.ед) у пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. Игнатенко Г.А. Взаимоотношения провоспалительных цитокинов и простагландина E_2 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.
2. Игнатенко Г.А. Взаимоотношения провоспалительных цитокинов и простагландина E_2 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.
3. 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.

4. 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.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА КОМПОНЕНТОВ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

5.1. Динамика изменений показателей коллагенолиза у пациентов с грыжами живота после герниопластики

Средние значения исходного уровня свободного оксипролина (СОП) у пациентов I-й группы составили $20,97 \pm 0,24$ ммоль/л, что было на $15,79 \pm 0,55\%$ ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе ($18,11 \pm 2,05$ ммоль/л). Исходные значения показателя в III-IV-м квартилях достоверно превышали контроль соответственно $27,38 \pm 1,11\%$ ($p < 0,05$) и $34,18 \pm 1,30\%$ ($p < 0,05$).

В I-м квартиле к 1-м суткам после операции показатель повысился по сравнению с таковым в контроле на $42,02 \pm 1,67\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам - превышал контрольный на $20,59 \pm 0,94\%$ ($p < 0,05$) к 10-м суткам его прирост составил $17,28 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$), что отражено в таблице 5.1 и на рисунке 5.1.

Иная тенденция изменения концентрации СОП в динамике послеоперационного периода имела место у пациентов II-го квартиля. Так, к 1-м и 5-м суткам показатель значимо возрос по сравнению с контрольным – соответственно на $99,88 \pm 3,75\%$ ($p < 0,001$) и $110,54 \pm 5,06\%$ ($p < 0,001$), тогда как к 10-м суткам после операции показатель снизился и в количественном отношении был сходен с контролем (на $5,85 \pm 0,82\%$, $p > 0,05$).

В III-м и IV-м квартилях степень прироста уровня СОП в течение 1-х суток после операции была менее значимой, учитывая исходно повышенные его значения до операции. К 1-м суткам послеоперационного периода показатель превышал контрольный соответственно на $67,25 \pm 2,48\%$ ($p < 0,001$) и $79,29 \pm 3,04\%$ ($p < 0,001$), к 5-м суткам сохранялся повышенным на $60,46 \pm 2,15\%$ ($p < 0,001$) и $55,82 \pm 1,80\%$ ($p < 0,001$) соответственно, а к 10-м

суткам снижался в большей степени, чем во II-м квинтиле. не достигая контрольных значений соответственно на $18,71 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$) и $26,11 \pm 1,02\%$ ($p < 0,05$).

Таблица 5.1 – Уровень свободного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$19,36 \pm 1,77$	$25,72 \pm 0,98^{**}$ °°	$21,84 \pm 0,85^*$ °°	$21,24 \pm 0,78^*$ °°
II	$18,57 \pm 1,13$	$36,25 \pm 1,16^{**}$ °°°	$38,13 \pm 1,30^{***}$ °°°	$17,05 \pm 0,80$
III	$23,07 \pm 1,04^{\circ\circ}$	$30,29 \pm 1,24^{**}$ °°°	$29,06 \pm 1,16^{**}$ °°°	$14,72 \pm 0,51^{**}$ °°
IV	$24,30 \pm 1,19^{\circ\circ}$	$32,47 \pm 1,07^{**}$ °°°	$28,22 \pm 2,02^*$ °°°	$13,38 \pm 0,45^{**}$ °°

Примечание: здесь на таблицах 5.2-5.28 достоверность значений по сравнению с контролем ° - $p < 0,01$, °° - $p < 0,05$, °°° - $p < 0,001$; по сравнению с исходным (до лечения) * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

У пациентов подгруппы IA исходно не отличающееся от контроля содержание СОП возросло в течение 1-х суток после операции на $42,02 \pm 1,67\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам снижался прирост показателя по сравнению с контрольным и составил $20,59 \pm 0,94\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам превышал контроль лишь $17,28 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$). В подгруппе IV концентрация СОП максимально возрастала к 1-м суткам после операции (на $82,71 \pm 3,22\%$, $p < 0,001$) и сохранялась на аналогичном уровне до 5-х суток, превышая контроль на $72,61 \pm 2,39\%$ ($p < 0,001$). К 10-м суткам показатель был ниже контрольного на $18,11 \pm 0,74\%$ ($p < 0,01$), что отражено в таблице 5.2 и на рисунке 5.2.

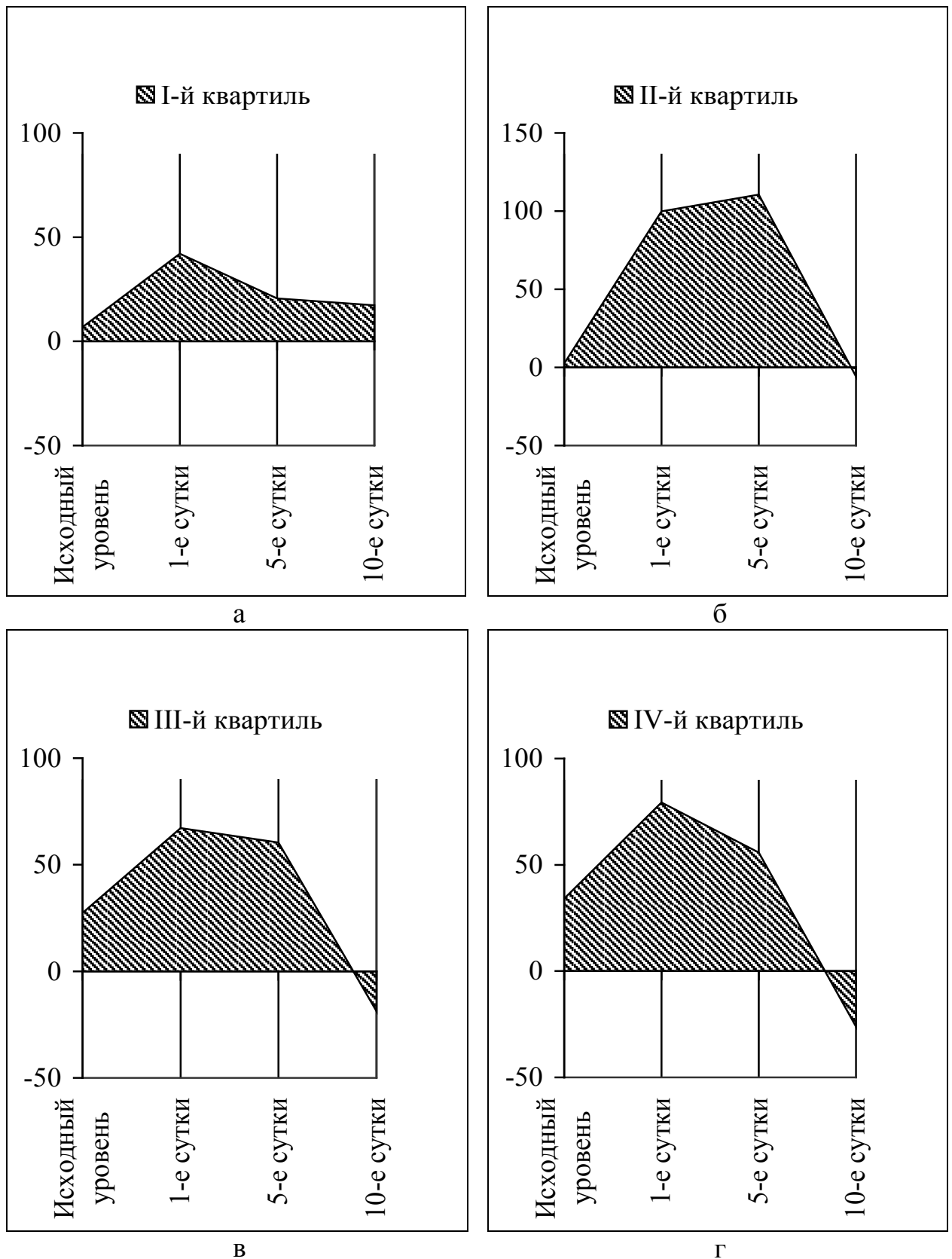


Рисунок 5.1 - Динамика прироста уровня свободного оксипролина в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

При анализе динамики уровня СОП в послеоперационном периоде у пациентов с I группы выявили его значимые количественные различия в разных квартилях в течение 5-10-ти суток исследования по сравнению с исходным. В I-м квартиле значения показателя увеличивались по сравнению с исходным во все сроки наблюдения. Максимальный прирост содержания СОП имел место на 1-е сутки после АГП ($32,85 \pm 1,16\%$, $p < 0,05$), к 5-м и 10-м суткам наблюдения – прирост показателя снижался, что отражено на рисунке 5.3. У пациентов II-IV-го квартиля отмечалось значимое увеличение уровня СОП на 1-е сутки после операции по сравнению с исходным.

Таблица 5.2 – Уровень свободного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	$19,36 \pm 1,77$	$25,72 \pm 0,98^{**}$ °°	$21,84 \pm 0,85^*$ °°	$21,24 \pm 0,78^*$ °°
IB	$21,04 \pm 0,93^°$	$33,09 \pm 1,04^{***}$ °°°	$31,26 \pm 1,12^{**}$ °°°	$14,83 \pm 0,39^{**}$ °

Во II-м квартиле прирост показателя в течение 1-х суток составил $94,93 \pm 4,27\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам – максимально повышался на $105,33 \pm 4,31\%$ ($p < 0,001$), а к 10-м суткам снижался по сравнению с таковым до операции. В III-м и IV-м квартилях степень повышения концентрации СОП была меньшей по сравнению с исходно высокими ее значениями, а к 10-м суткам значимо снижалась.

При анализе динамики показателя в послеоперационном периоде выявили наибольшее повышение уровня СОП в подгруппе IA в течение 1-х суток после операции (на $32,85 \pm 1,16\%$, $p < 0,05$), постепенное снижение на протяжении 5-10-ти суток исследования, хотя показатель оставался выше исходного соответственно на $12,81 \pm 0,53\%$ ($p < 0,01$) и $9,71 \pm 0,41\%$ ($p < 0,01$).

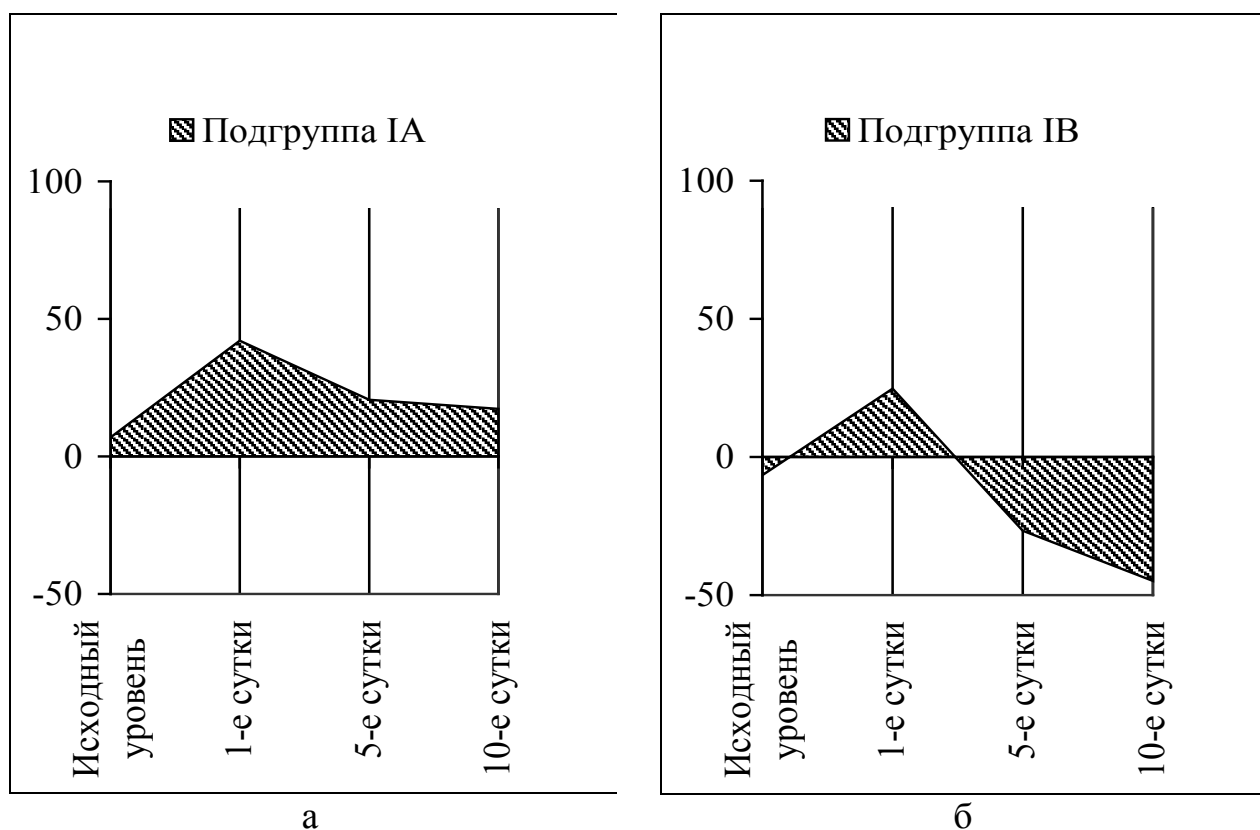


Рисунок 5.2 – Динамика прироста уровня свободного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (а) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

В подгруппе IB показатель максимально возрос в течение 1-х суток после операции по сравнению с исходным – на $57,27 \pm 2,18\%$ ($p < 0,001$) и сохранялся повышенным к 5-м суткам и снижался к 10-м суткам на $29,51 \pm 1,33\%$ ($p < 0,05$), что отражено на рисунке 5.4.

Во II-й группе пациентов исходные средние значения содержания СОП составили $25,74 \pm 0,86$ ммоль/л, что превысило контрольные значения на $42,13 \pm 1,95\%$ ($p < 0,05$). У пациентов I-го квартиля исходный уровень СОП на $26,83 \pm 1,12\%$ ($p < 0,05$) превышал контрольный и сохранялся повышенным в течение всего периода наблюдения. К 1-м суткам прирост показателя составил $62,39 \pm 3,01\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам – $31,42 \pm 1,10\%$ ($p < 0,05$) и минимальный его прирост имел место к 10-м суткам – $17,28 \pm 0,66\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с таковым до операции.

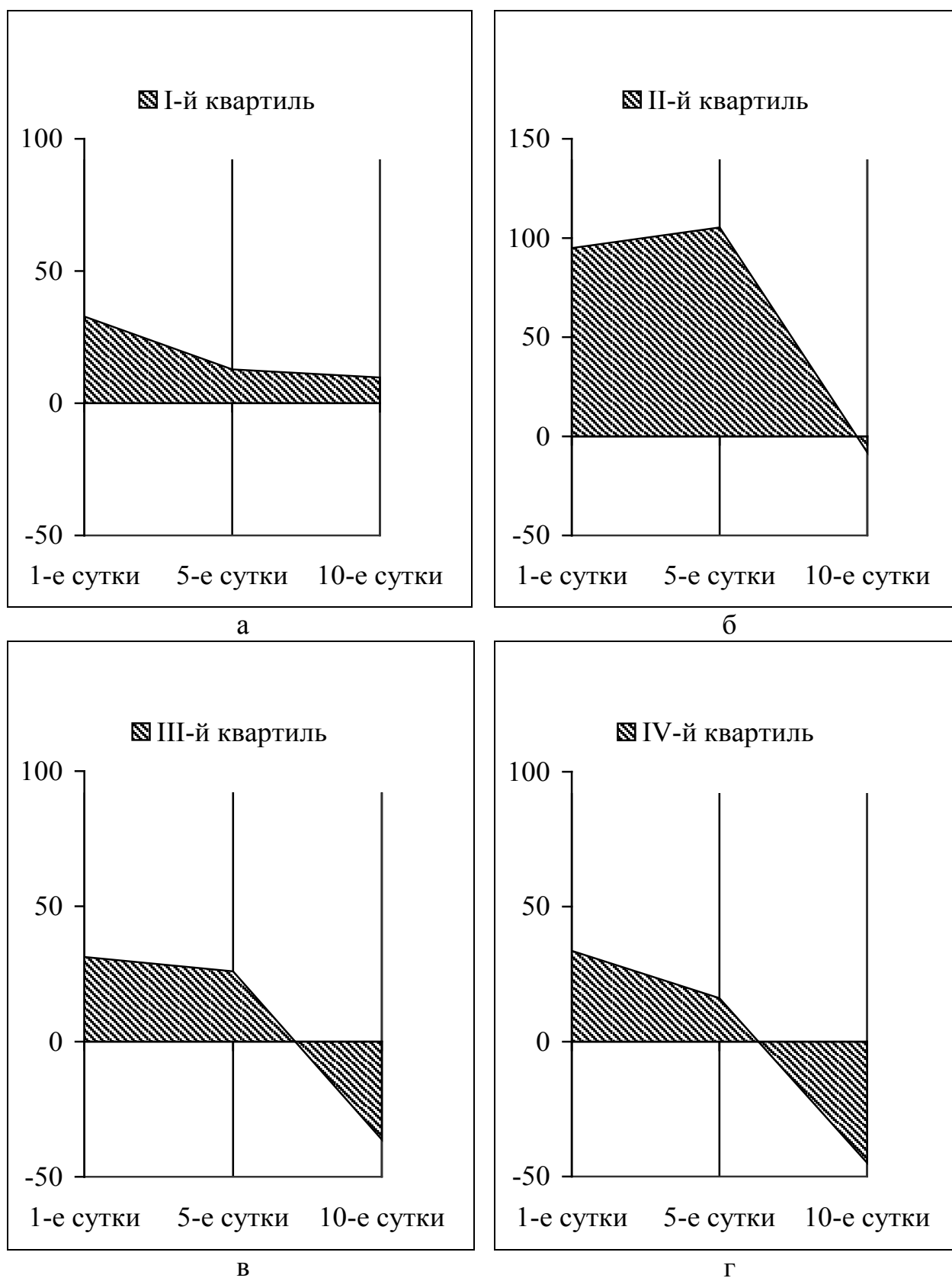


Рисунок 5.3 – Динамика прироста уровня свободного оксипролина в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

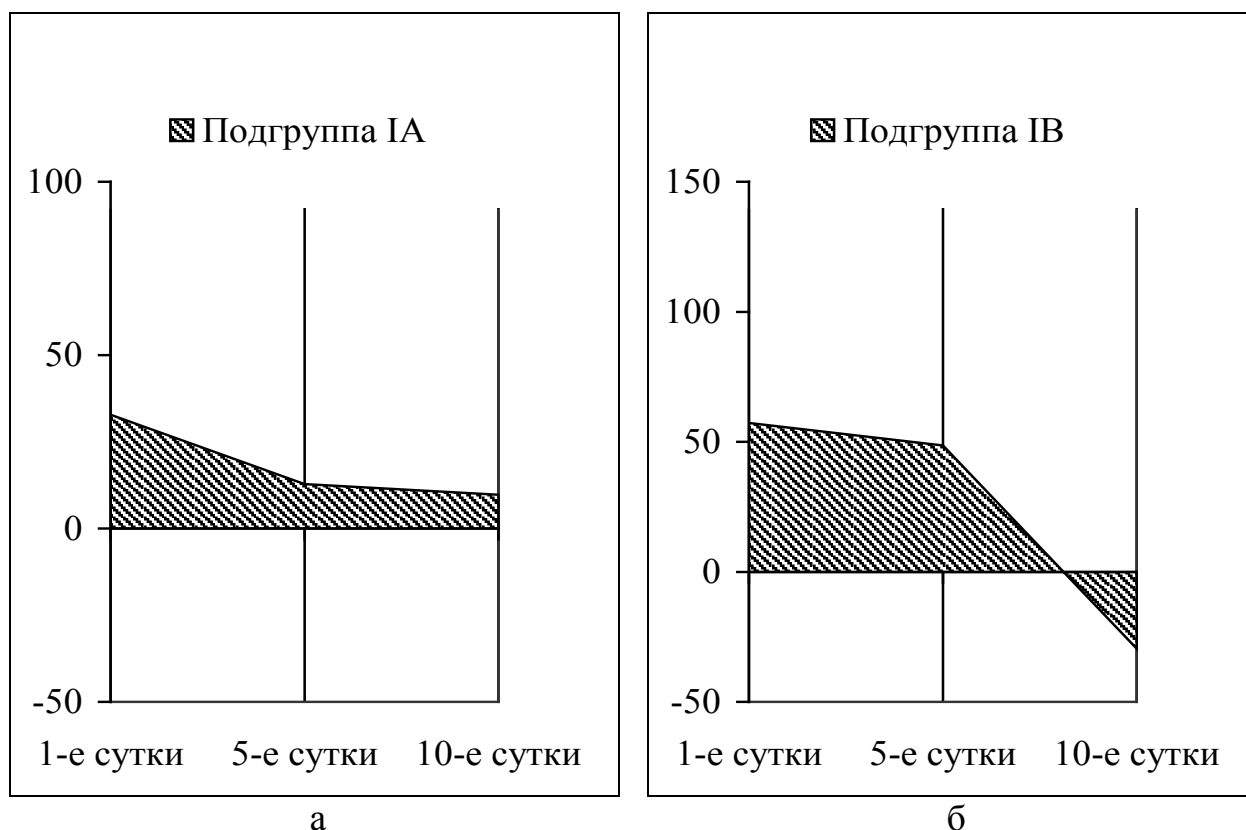


Рисунок 5.4 – Динамика прироста уровня свободного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Во II-м кватиле значения исходной концентрации СОП превышали контрольные на $16,84 \pm 0,72\%$ ($p < 0,01$). У пациентов III-го и IV-го кватилей на фоне максимальных в группе исходных значений прирост показателя к 1-м суткам был высоким – соответственно на $75,31 \pm 2,92\%$ ($p < 0,001$) и $67,64 \pm 2,17\%$ ($p < 0,05$). При этом дальнейшая динамика уровня СОП в III-м кватиле носила стабильный характер – он превышал исходный, на $58,25 \pm 1,86\%$ ($p < 0,001$) к 5-м суткам после операции и на $53,94 \pm 2,11\%$ ($p < 0,001$). В IV-м кватиле содержание СОП к 5-м суткам было максимальным в группе и превысило контрольный на $114,85 \pm 5,15\%$ ($p < 0,05$), тогда как к концу периода наблюдения снизилось, но превышало контрольное на $28,10 \pm 1,04\%$ ($p < 0,05$), что показано в таблице 5.3 и на рисунке 5.5.

Таблица 5.3 - Уровень свободного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$22,97 \pm 1,05^{\circ\circ}$	$29,41 \pm 1,22^{**}$ °°°	$23,80 \pm 1,05$ °°	$21,24 \pm 0,99$ °
II	$21,16 \pm 0,83^{\circ}$	$28,37 \pm 1,19^{**}$ °°°	$27,15 \pm 1,12^{**}$ °°°	$23,91 \pm 1,08^{*}$ °
III	$26,35 \pm 1,11^{\circ\circ\circ}$	$31,75 \pm 1,40^{*}$ °°°	$28,66 \pm 1,26^{*}$ °°°	$27,88 \pm 1,14$ °°°
IV	$30,18 \pm 1,37^{\circ\circ\circ}$	$30,36 \pm 1,34$ °°°	$38,91 \pm 1,17^{**}$ °°°	$23,20 \pm 1,04^{**}$ °°

В подгруппе IIА регистрировали повышение показателя в течение 1-х суток после АГП на $63,72 \pm 3,04\%$ ($p < 0,001$) с последующим снижением его прироста относительно контроля, однако он превышал контроль на $44,34 \pm 2,03\%$ ($p < 0,05$) к 5-м суткам и сохранялся повышенным до 10-х суток (на $32,46 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$)) сравнению с таковым в контроле, что отражено в таблице 5.4 и на рисунке 5.6.

Для пациентов подгруппы IIВ было характерно постепенное повышенное содержание СОП в плазме крови, которое к 10-м суткам составило $36,42 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Уровень СОП у пациентов II группы после АГП по сравнению с исходным повышался у пациентов I-III-го квартилей в течение первых суток исследования с максимальным приростом во II-м квартиле. Так, увеличение концентрации цитокина к 1-м суткам после операции в I-м квартиле составило $28,03 \pm 1,20\%$ ($p < 0,05$) от такового до лечения.

К 5-м суткам после операции показатель снижался и достигал исходных значений, а к 10-м суткам был на $7,53 \pm 0,33\%$ ($p < 0,01$) ниже такового до лечения, что отражено на рисунке 5.7.

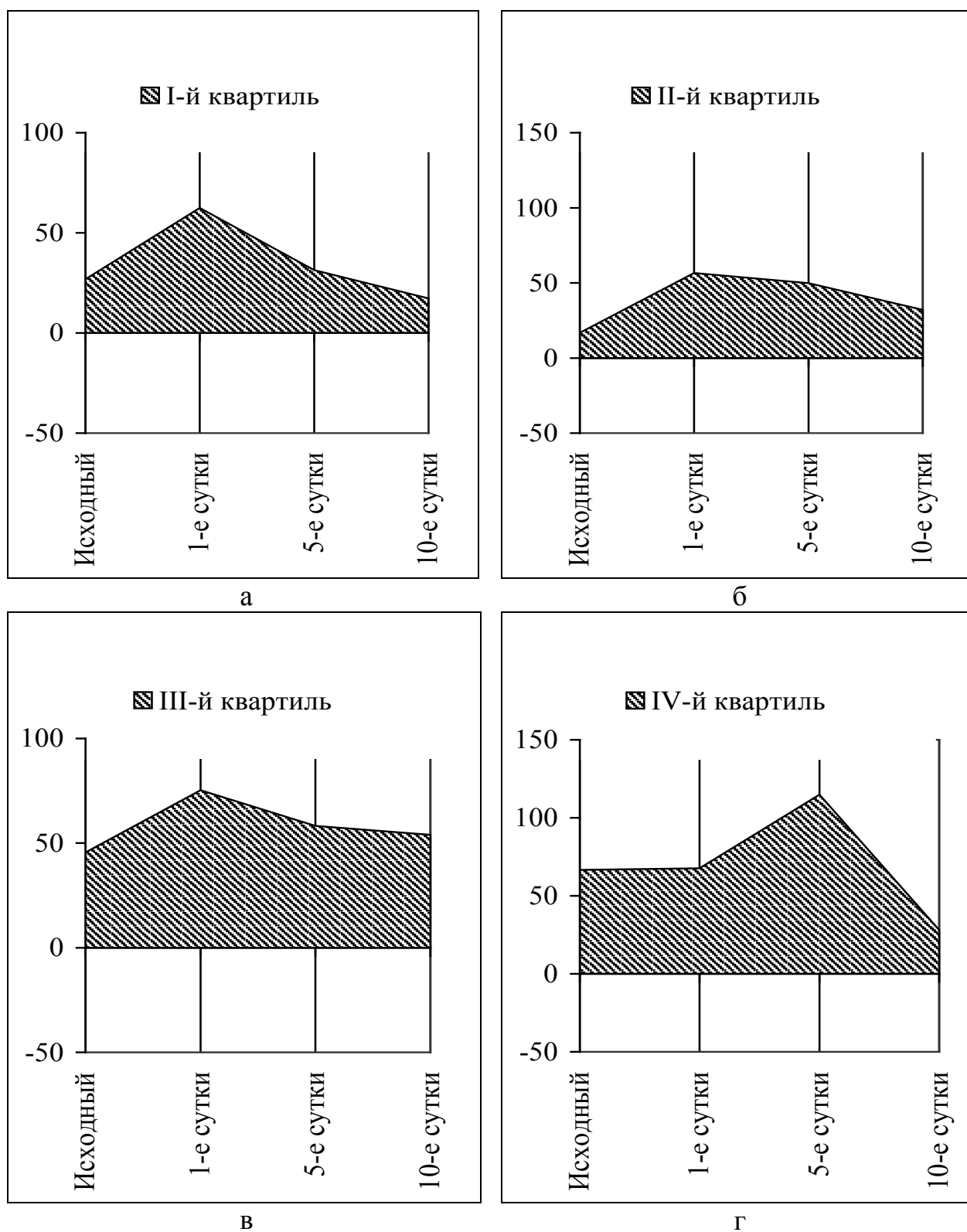


Рисунок 5.5 – Динамика прироста уровня свободного оксипролина у пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольным).

Таблица 5.4 – Уровень свободного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$23,71 \pm 1,10^{\circ\circ}$	$29,65 \pm 1,37$ °°°	$26,14 \pm 1,15^*$ °°	$23,99 \pm 0,95$ °°
ПВ	$30,18 \pm 1,37^{\circ\circ\circ}$	$30,36 \pm 1,34$ °°°	$38,91 \pm 1,17$ °°°	$23,20 \pm 1,04^{**}$ °°

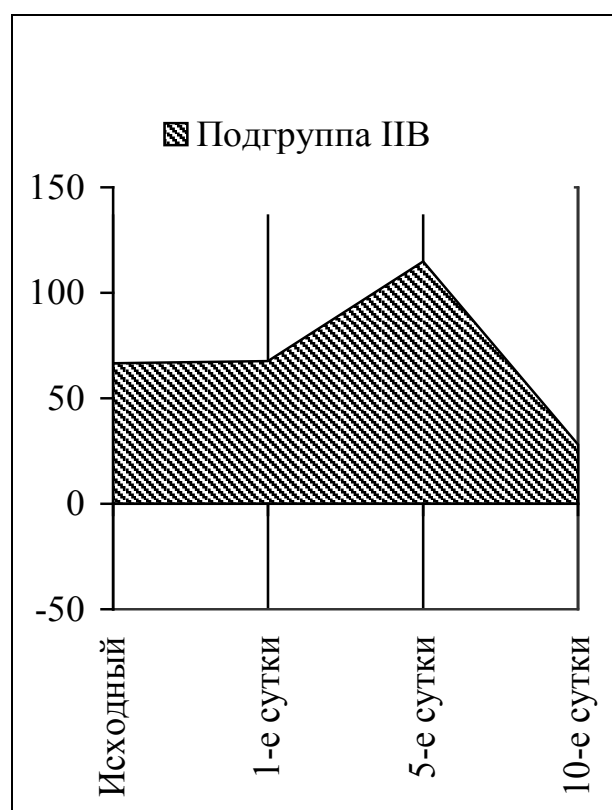
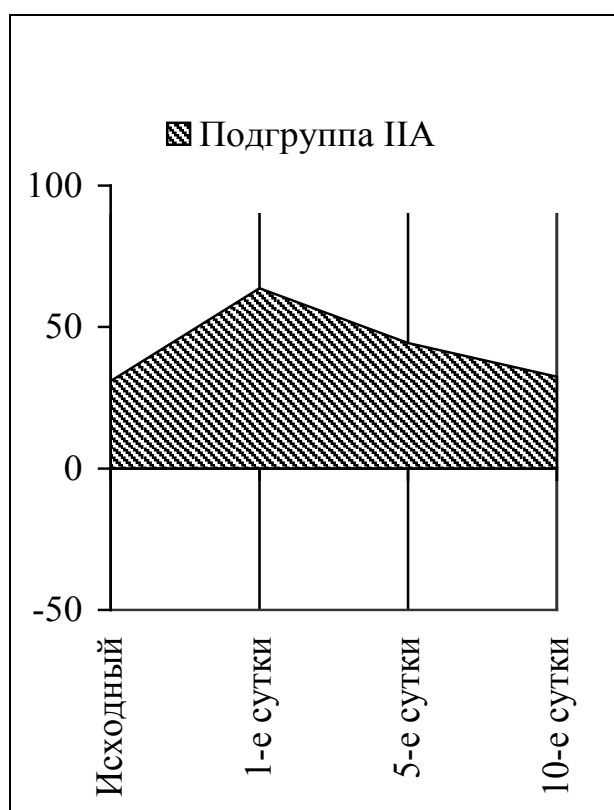


Рисунок 5.6 – Динамика прироста уровня свободного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

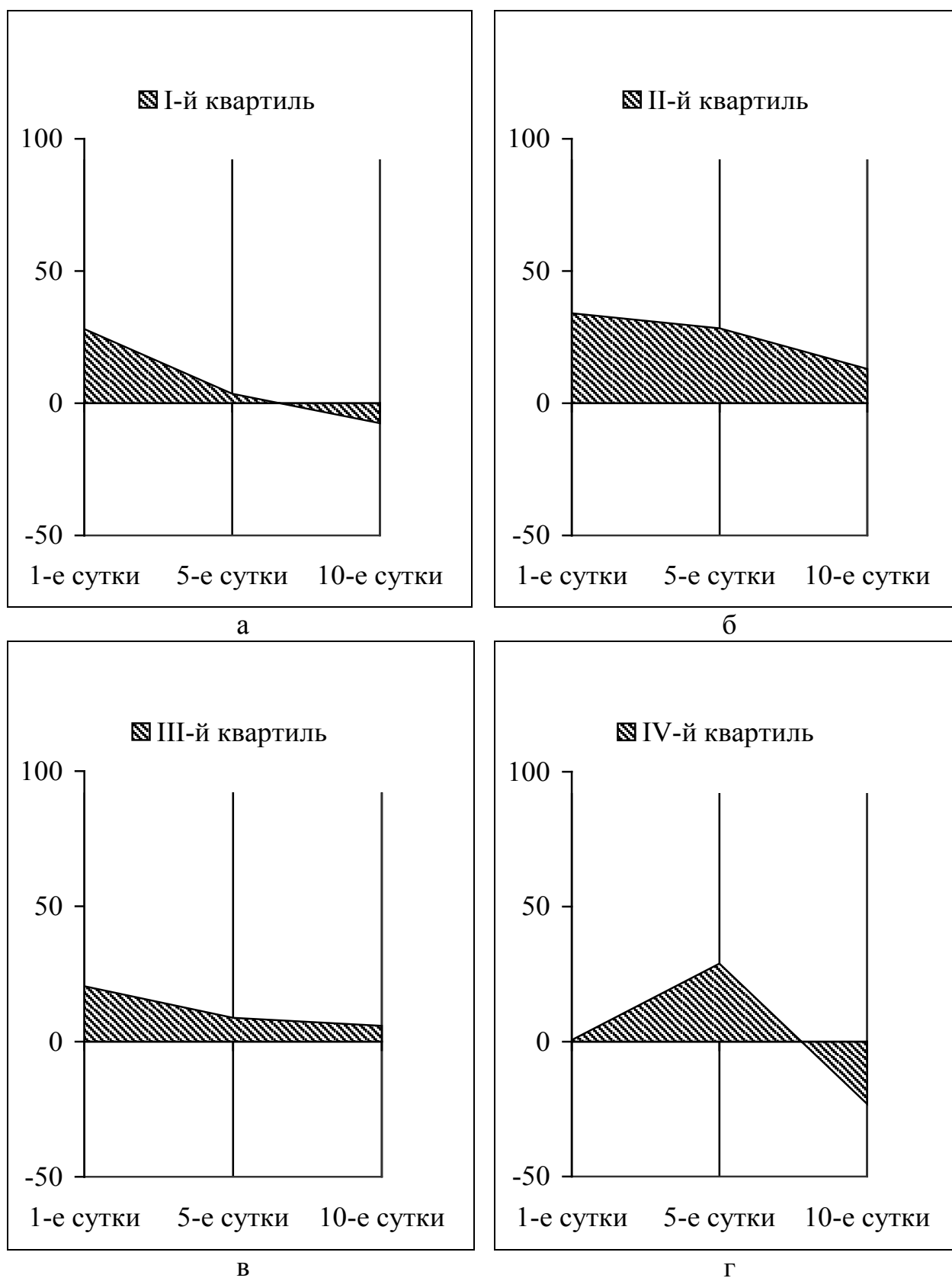


Рисунок 5.7 – Динамика прироста уровня свободного оксипролина в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Во II-м квартиле содержание СОП превышало исходный во все сроки наблюдения, достигая максимума в течение 1-х суток с последующим снижением степени его прироста к 10-м суткам, когда он на $12,99 \pm 0,52\%$ ($p < 0,01$) превышал исходный. В III-м квартиле аналогично высокий прирост имел место на 1-е сутки после операции – $20,49 \pm 0,82\%$ ($p < 0,01$). К 5-м суткам прирост показателя снижался, но сохранялся выше исходного на $8,76 \pm 0,67\%$ ($p < 0,01$) и сохранялся таким до 10-х суток. В IV-м квартиле содержание СОП возрастало к 5-м суткам после операции на $28,92 \pm 1,21\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – снижалось и стало меньше исходного на $23,12 \pm 0,95\%$ ($p < 0,05$).

В подгруппе ПА регистрировали 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 $25,05 \pm 1,10\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам был выше исходного на $10,24 \pm 0,46\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – восстановился до исходных значений, что демонстрирует рисунок 5.8.

Пациенты подгруппы ПВ характеризовались отсутствием изменений в содержании СОП в течение 1-х суток после операции, повышением его уровня на 5-е сутки (на $28,92 \pm 1,21\%$, $p < 0,05$) по сравнению с исходным и снижением к 10-м суткам на $23,12 \pm 0,95\%$ ($p < 0,05$).

Содержание пептидосвязанного оксипролина (ПСОП) в плазме крови у пациентов I-й группы показало, что его исходное среднее значение было меньше контрольного на $8,00 \pm 0,34\%$ ($p < 0,01$) и составило $1,38 \pm 0,10$ ммоль/л.

При этом лишь у пациентов II-го квартиля исходный уровень цитокина достоверно отличался от контроля (был ниже на $16,01 \pm 0,72\%$, $p < 0,01$), что показано в таблице 5.5 и на рисунке 5.9. В течение 1-х суток после операции содержание ПСОП в I-м квартиле повышалось на $61,33 \pm 2,73\%$ ($p < 0,05$) от контроля. К 5-м суткам исследования степень прироста показателя снижалась, но он превышал контроль на $17,33 \pm 0,65\%$ ($p < 0,01$), а к 10-м суткам восстанавливался до контрольного, превысив его лишь на $8,00 \pm 0,77\%$ ($p > 0,05$).

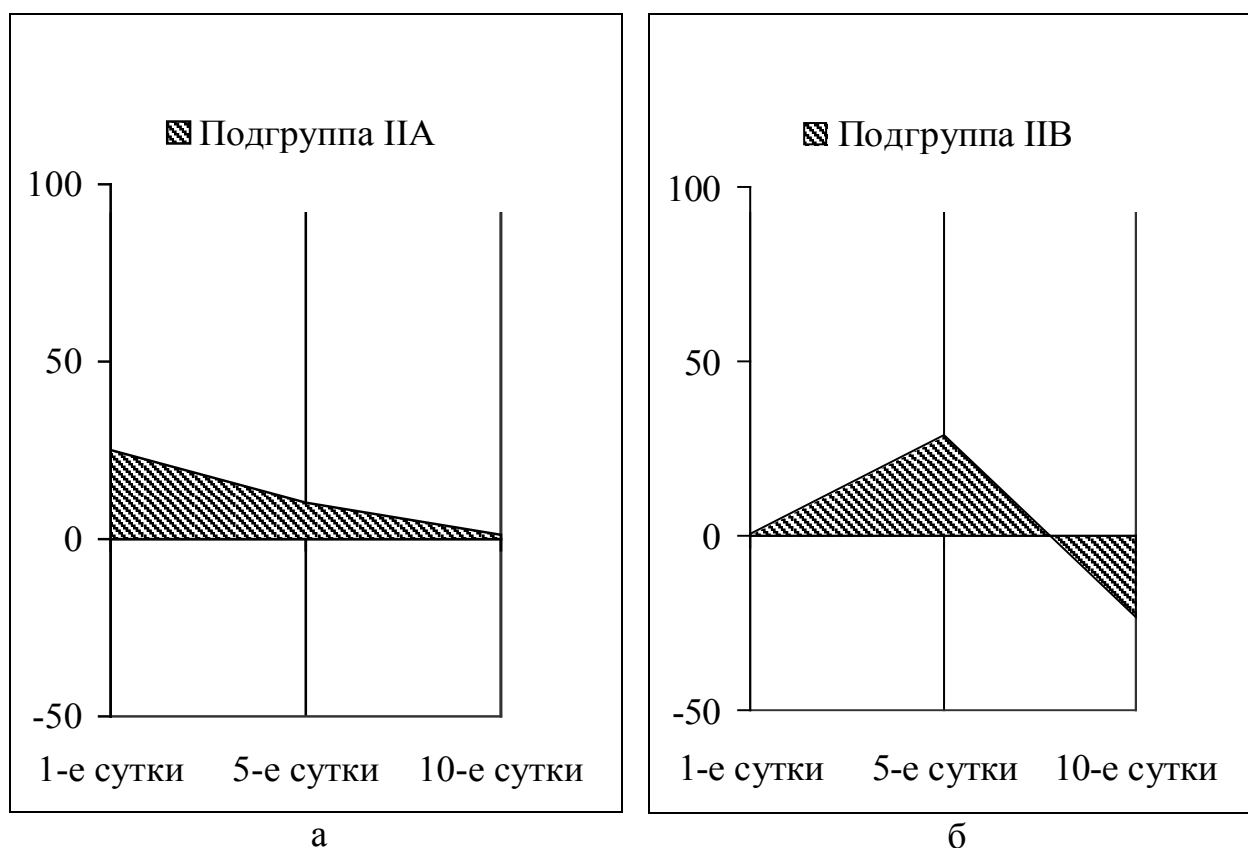


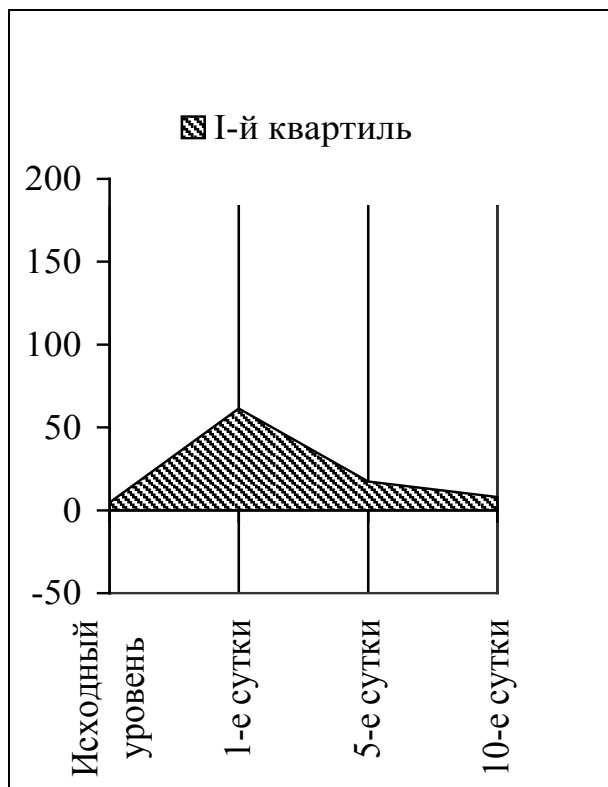
Рисунок 5.8 - Динамика прироста уровня свободного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Таблица 5.5 – Уровень пептидносвязанного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

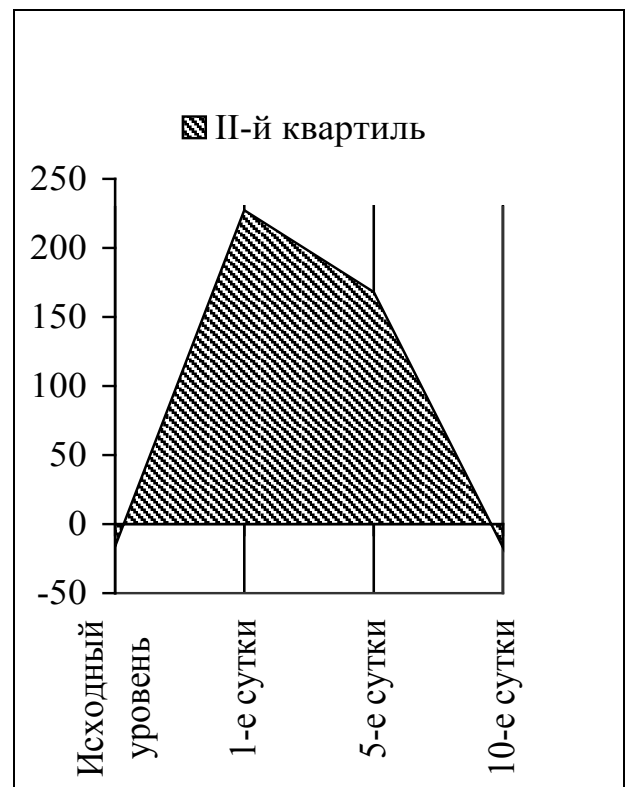
Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$1,57 \pm 0,09$	$2,42 \pm 0,11^{**}$ °°	$1,76 \pm 0,08^{*}$ °	$1,62 \pm 0,08$
II	$1,26 \pm 0,06^{\circ}$	$4,91 \pm 0,18^{***}$ °°°	$4,02 \pm 0,15^{***}$ °°°	$1,25 \pm 0,05$ °
III	$1,41 \pm 0,09$	$3,76 \pm 0,16^{***}$ °°°	$3,66 \pm 0,16^{***}$ °°°	$1,43 \pm 0,06$
IV	$1,38 \pm 0,10$	$4,27 \pm 0,19^{***}$ °°°	$3,79 \pm 0,12^{***}$ °°°	$1,33 \pm 0,05$ °

Иная динамика уровня ПСОП имела место у пациентов II-го квартиля - к 1-м и 5-м суткам имел место резкий прирост содержания, а к 10-м суткам наблюдения – становился ниже контрольных значений на $16,66 \pm 0,90\%$, $p < 0,01$). У пациентов III-го квартиля исходный уровень ПСОП недостоверно отличался от контроля. Степень прироста показателя к 1-м и 5-м суткам была сходной и составила соответственно $150,66 \pm 7,35\%$ ($p < 0,001$) и $144,02 \pm 7,87\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольным, а к концу периода наблюдения показатель снижался до контрольных цифр.

У пациентов IV-го квартиля в 1-е и 5-е сутки после операции степень увеличения уровня ПСОП составила соответственно $184,65 \pm 8,07\%$ ($p < 0,001$) и $152,60 \pm 6,99\%$ ($p < 0,001$).



а



б

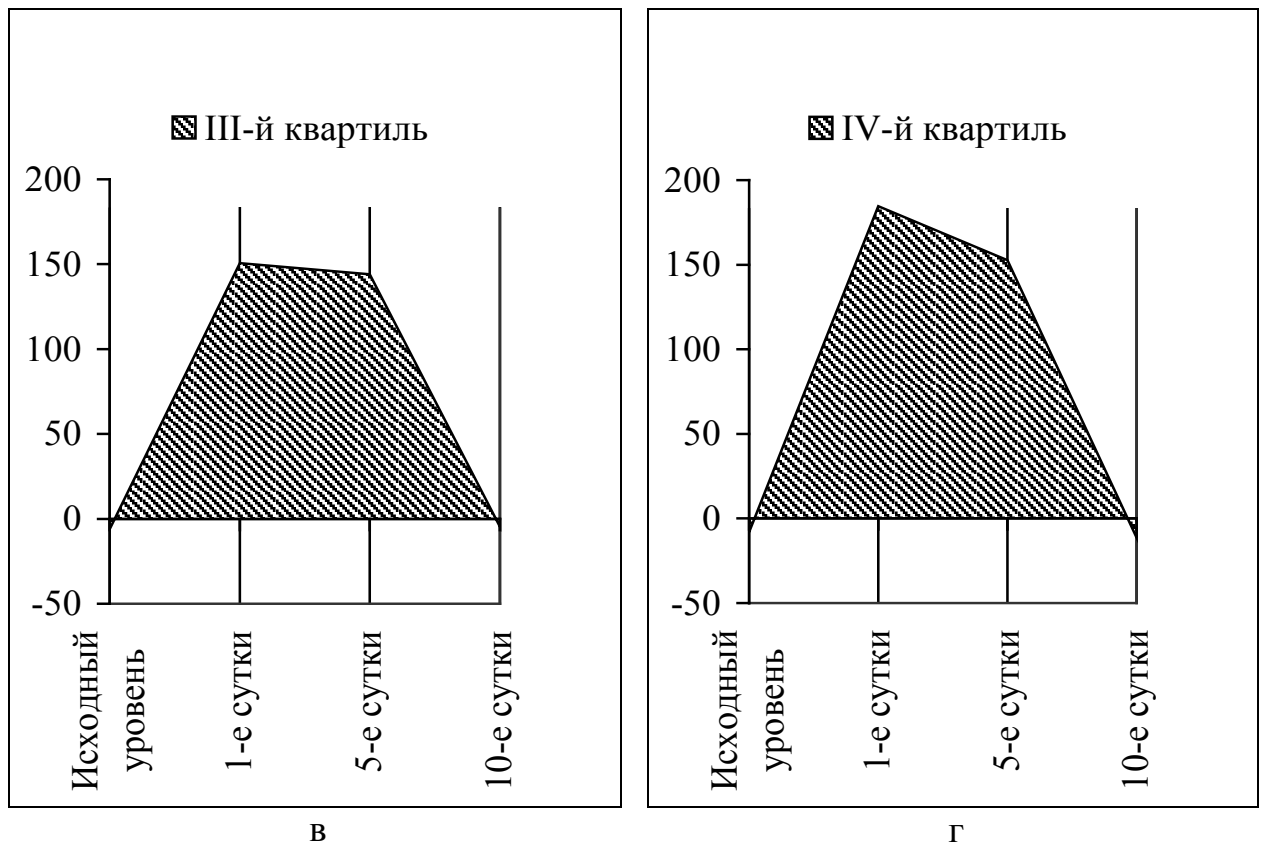


Рисунок 5.9 – Динамика прироста уровня пептидносвязанного оксипролина в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Однако, к 10-м суткам содержание ПСОП в IV-м квартиле снижалось и стало меньше контрольных значений на $11,33 \pm 0,46\%$ ($p < 0,01$).

У пациентов подгруппы IA содержание ПСОП повышалось в течение 1-х суток после операции на $61,33 \pm 2,33\%$ ($p < 0,05$), затем степень прироста показателя постепенно уменьшалось и к концу периода наблюдения он восстанавливался до контрольных значений. Иная картина изменений концентрации ПСОП имела место в подгруппе IB, где уровень цитокина к 1-м суткам максимально повышался в течение 1-х суток после операции (на $186,66 \pm 7,68\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем), к 5-м суткам - на $152,02 \pm 6,13\%$ ($p < 0,001$), а к 10-м суткам был ниже контроля на $12,66 \pm 0,64$ ($p < 0,01$), что отражено в таблице 5.6 и на рисунке 5.10.

Таблица 5.6 - Уровень пептидосвязанного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	1,57±0,09	2,42±0,11** °°	1,76±0,08* °	1,62±0,08
IB	1,38±0,06	4,30±0,18 °°°	3,78±0,13*** °°°	1,31±0,05 °

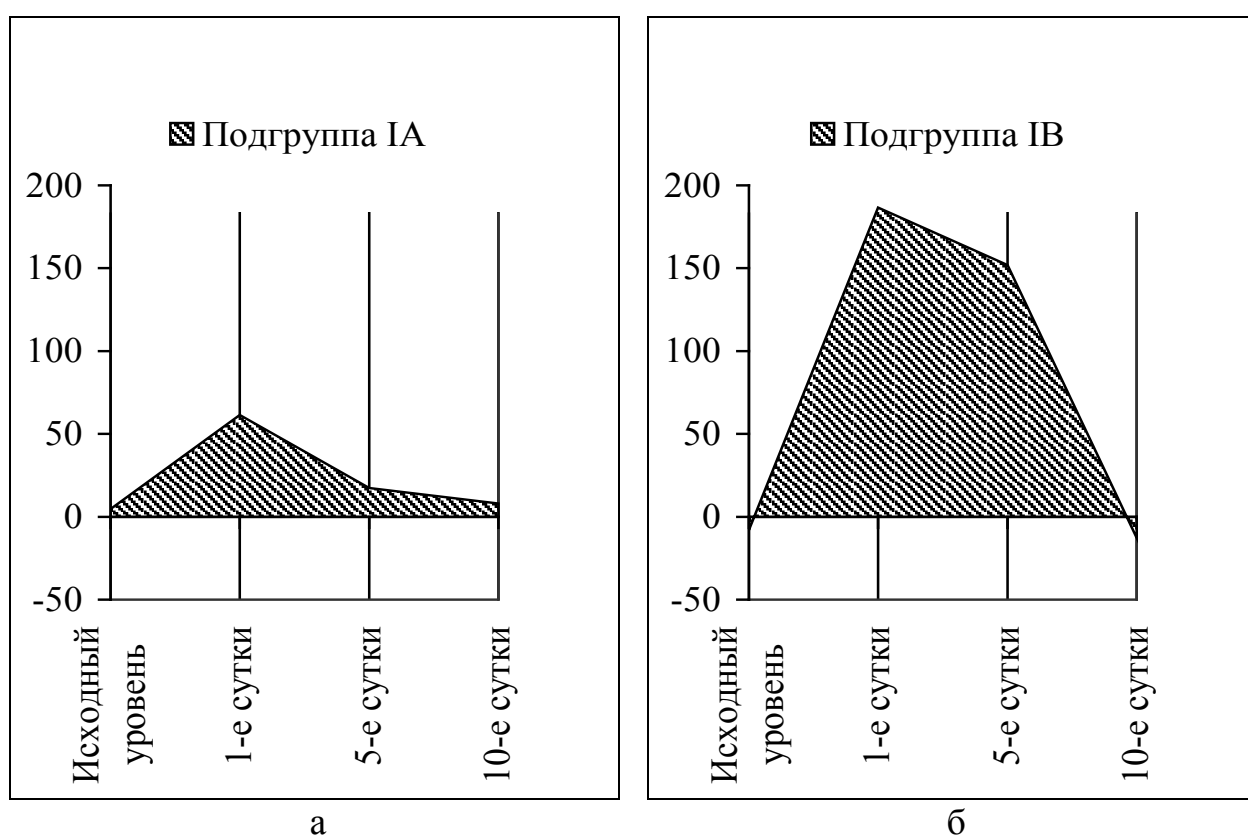


Рисунок 5.10 – Динамика прироста уровня пептидосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Сравнение динамики уровня ПСОП у пациентов I группы в послеоперационном периоде по сравнению с исходными значениями показало, что у пациентов I-го квартиля в 1-е сутки показатель повысился на

54,14±2,11% ($p<0,05$), сохранялся повышенным к 5-м суткам и к 10-м суткам восстанавливался до исходных значений, что отражено на рисунке 5.11.

У пациентов II-го квартиля в течение 1-5-х суток содержание ПСОП максимально возросло по сравнению с исходным (в 3,89 раза, $p<0,001$), а к 10-м суткам восстанавливалось до исходного.

Аналогичная таковой во II-м квартиле динамика ПСОП имела место у пациентов III-го и IV-го квартиля - отмечался сходный прирост содержания показателя на 1-е сутки по сравнению с исходным (соответственно на 168,57±8,17% и 109,42±4,61%, $p<0,001$), к 5-м суткам после операции уровень ПСОП оставался повышенным, к концу периода наблюдения восстанавливался до исходного уровня.

При анализе показателя в подгруппах установили однонаправленные изменения содержания ПСОП в подгруппах IA и IB – повышение в течение 1-5-х суток с последующим снижением до исходных значений. У пациентов подгруппы IA он повышался в течение первых суток после операции на 54,14±2,11% ($p<0,05$) по сравнению с исходным, к 5-м суткам - на 12,10±0,55% ($p<0,01$) и к 10-м суткам превысил таковой до операции на 3,18±0,42% ($p>0,05$). В подгруппе IB значения показателя повышались в течение 1-х и 5-х суток после АГП соответственно на 211,60±8,27% ($p<0,001$) и 173,91±6,79% ($p<0,001$), а к концу периода наблюдения были ниже исходного на 5,07±0,41% ($p>0,05$), что отражено на рисунке 5.12.

У пациентов II группы исходное среднее содержание ПСОП составило 1,36±0,42 ммоль/л, что было ниже контрольного на 9,34±0,37% ($p<0,01$). Значимую разницу в исходном уровне показателя по сравнению с контролем выявили у пациентов III-го и IV-го квартилей, где он оказался ниже контроля соответственно на 8,66±0,40% ($p<0,01$) и 18,00±0,85 ($p<0,01$). При этом уровень ПСОП у пациентов I-го и II-го квартилей недостоверно отличался от контрольного. К 1-м суткам после АГП концентрация ПСОП повышалась по сравнению с контролем у пациентов I-го квартиля на 14,01±0,64 ($p<0,01$).

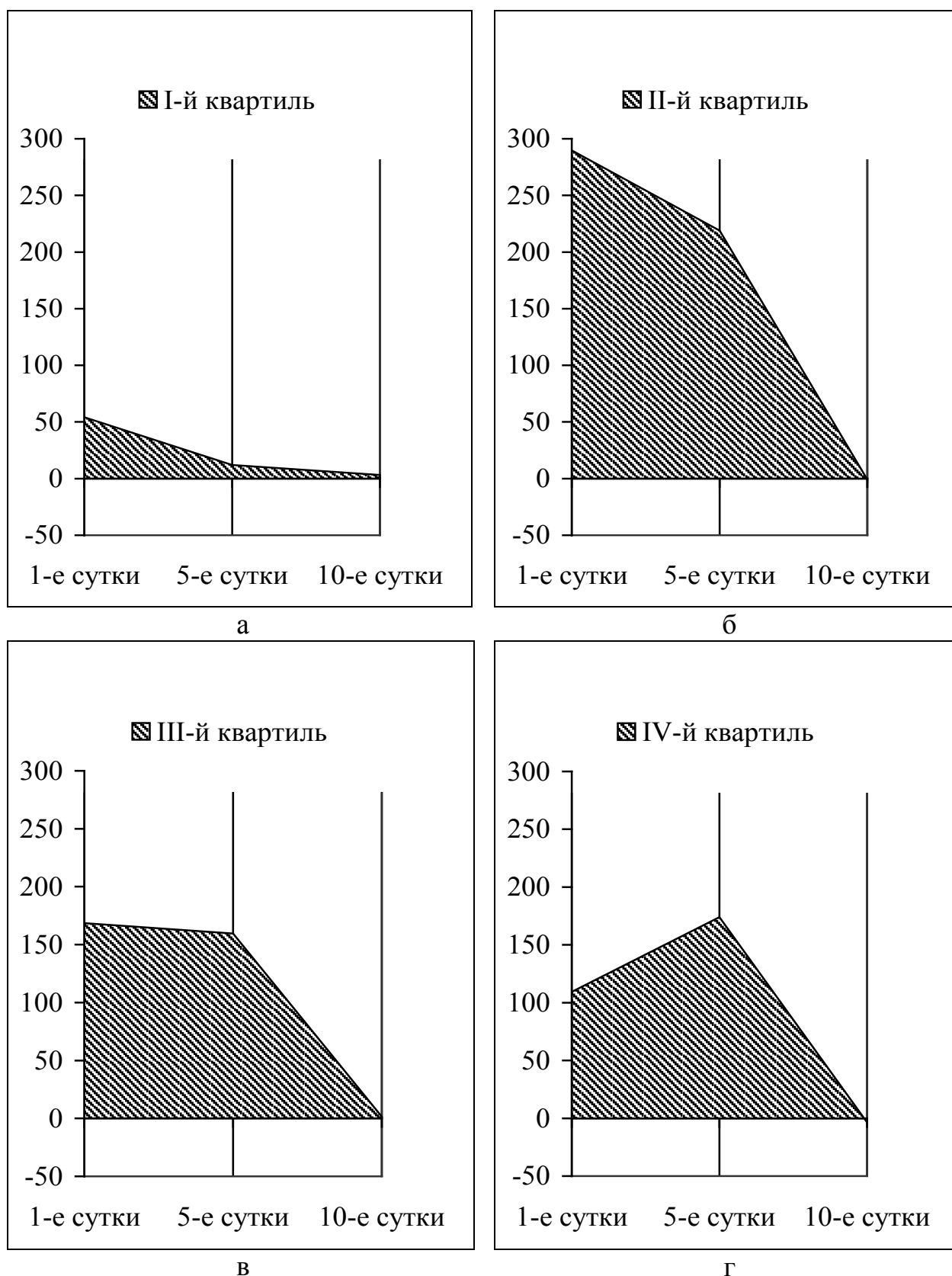


Рисунок 5.11 – Динамика прироста уровня пептидосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

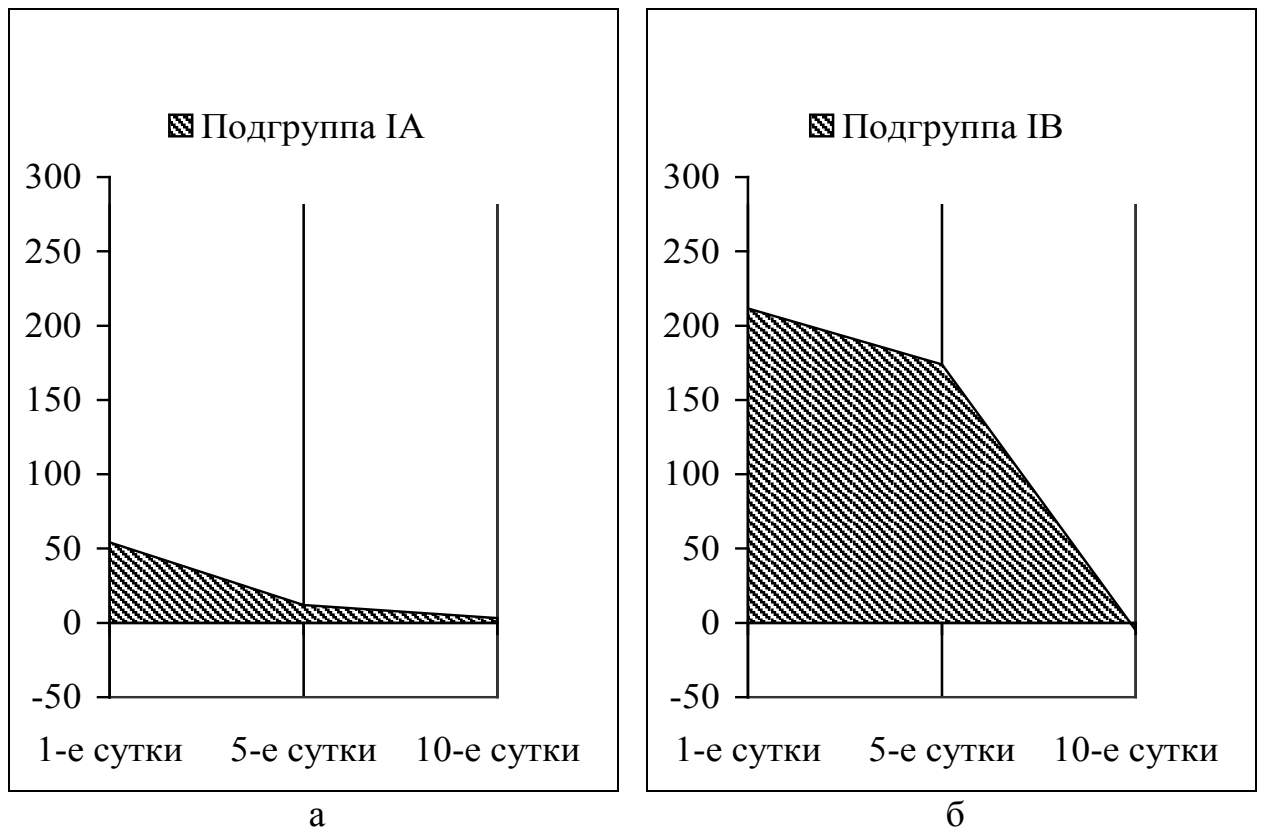


Рисунок 5.12 - Динамика прироста уровня пептидосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Концентрация ПСОП у пациентов I-го квартиля повышалась на протяжении 5-10-х суток (соответственно на $26,02 \pm 0,95\%$, $p < 0,05$, и $20,66 \pm 0,89\%$, $p < 0,01$), что отражено в таблице 5.7 и на рисунке 5.13.

Во II-м квартиле исходное содержание ПСОП не отличалось от такового в контроле, в течение 1-х суток после оперативного вмешательства также сохранялось на контрольном уровне, однако к 5-м суткам после операции показатель значимо превысил контрольный на $41,33 \pm 1,76\%$ ($p < 0,05$) и сохранялся на таком уровне к концу периода наблюдения – превышал контрольный на $44,66 \pm 1,85\%$ ($p < 0,05$).

У пациентов III-го и IV-го квартиля исходно сниженное содержание ПСОП к 1-м суткам после операции незначительно повышалось, однако не достигало контрольные значения соответственно на $4,66 \pm 0,34\%$ ($p > 0,05$) и $15,33 \pm 0,64\%$ ($p < 0,01$).

Таблица 5.7 - Уровень пептидосвязанного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	1,42±0,08	1,71±0,07** °	1,89±0,08** °°	1,81±0,06** °
II	1,51±0,07	1,53±0,05	2,12±0,10** °°	2,17±0,09** °°
III	1,37±0,05°	1,43±0,05	2,30±0,11*** °°	2,29±0,10*** °°°
IV	1,23±0,04°°	1,27±0,06 °	2,05±0,09*** °°	2,11±0,09*** °°

Дальнейшая динамика показателя в III-м и IV-м квартилях носила однонаправленный характер – он повышался в течение последующих 5-10-ти суток послеоперационного периода и к 10-м суткам после АГП его прирост составил соответственно на $52,65 \pm 0,22\%$ ($p < 0,001$) и на $130,60 \pm 6,32\%$ ($p < 0,05$) от контрольного.

При сравнении динамики содержания ПСОП в крови пациентов II группы выявили достоверные ее различия лишь на 1-е сутки после операции. Так, в подгруппе IIА к 1-м суткам послеоперационного периода показатель не изменился по сравнению с контролем, а в подгруппе IIВ снижался на $15,33 \pm 0,62\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. В дальнейшем динамика уровня ПСОП была сходной у пациентов обеих подгрупп. В подгруппе IIА показатель возрастал в течение 5-10-х суток (соответственно на $39,33 \pm 1,09\%$ и $40,66 \pm 1,91\%$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем. В подгруппе IIВ значения уровня ПСОП в течение 5-10-х суток после герниопластики увеличивались сходным образом – соответственно на $36,66 \pm 1,17\%$ ($p < 0,05$) и $40,66 \pm 1,82\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что отражено в таблице 5.9 и на рисунке 5.14.

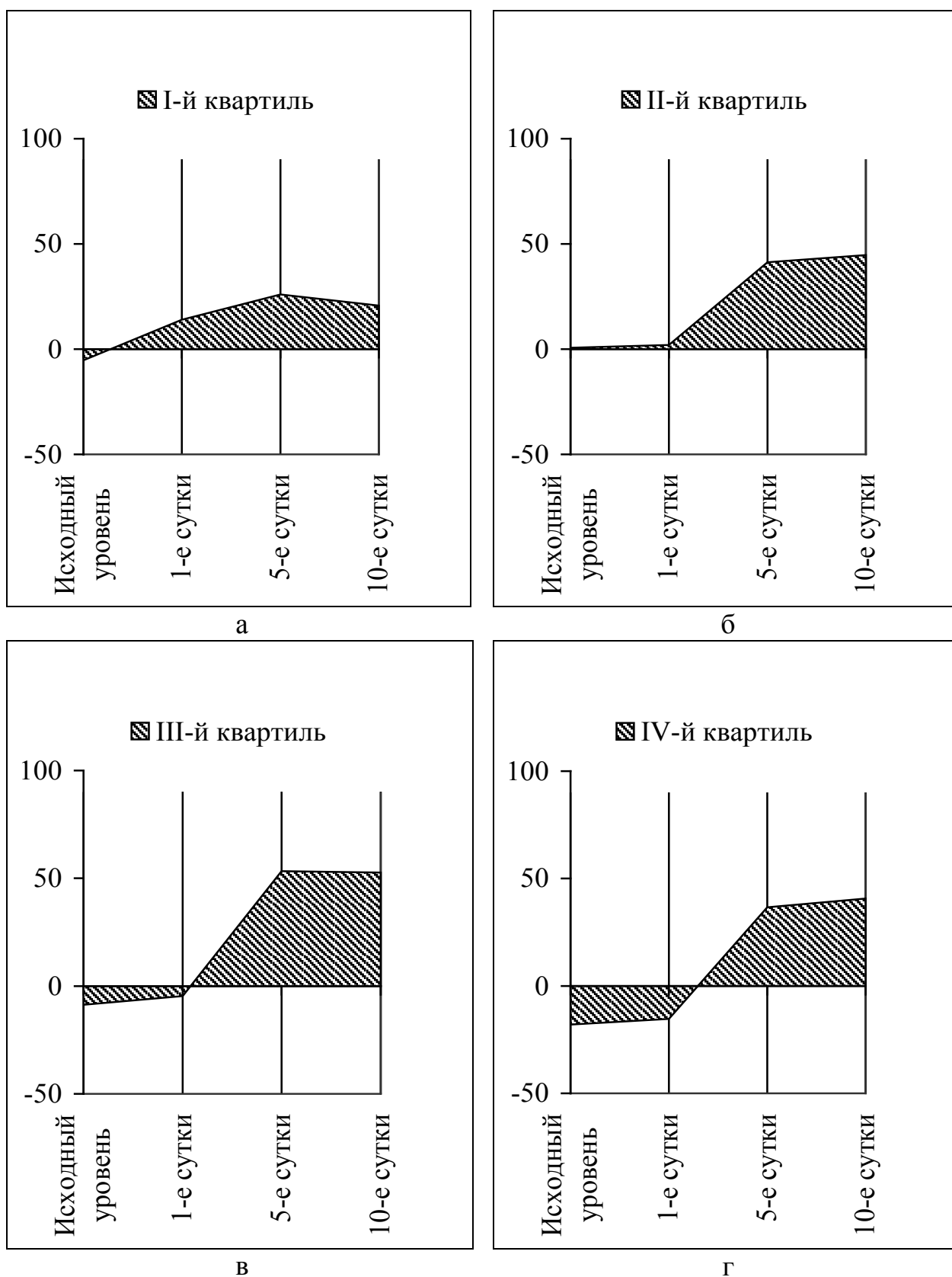


Рисунок 5.13 – Динамика прироста уровня пептидсвязанного оксипролина в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Таблица 5.9 – Уровень пептидосвязанного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	1,41±0,07	1,55±0,09*	2,09±1,04** °°	2,11±1,02** °°
ПВ	1,23±0,04°°	1,27±0,06 °	2,05±0,09*** °°	2,11±0,09*** °°

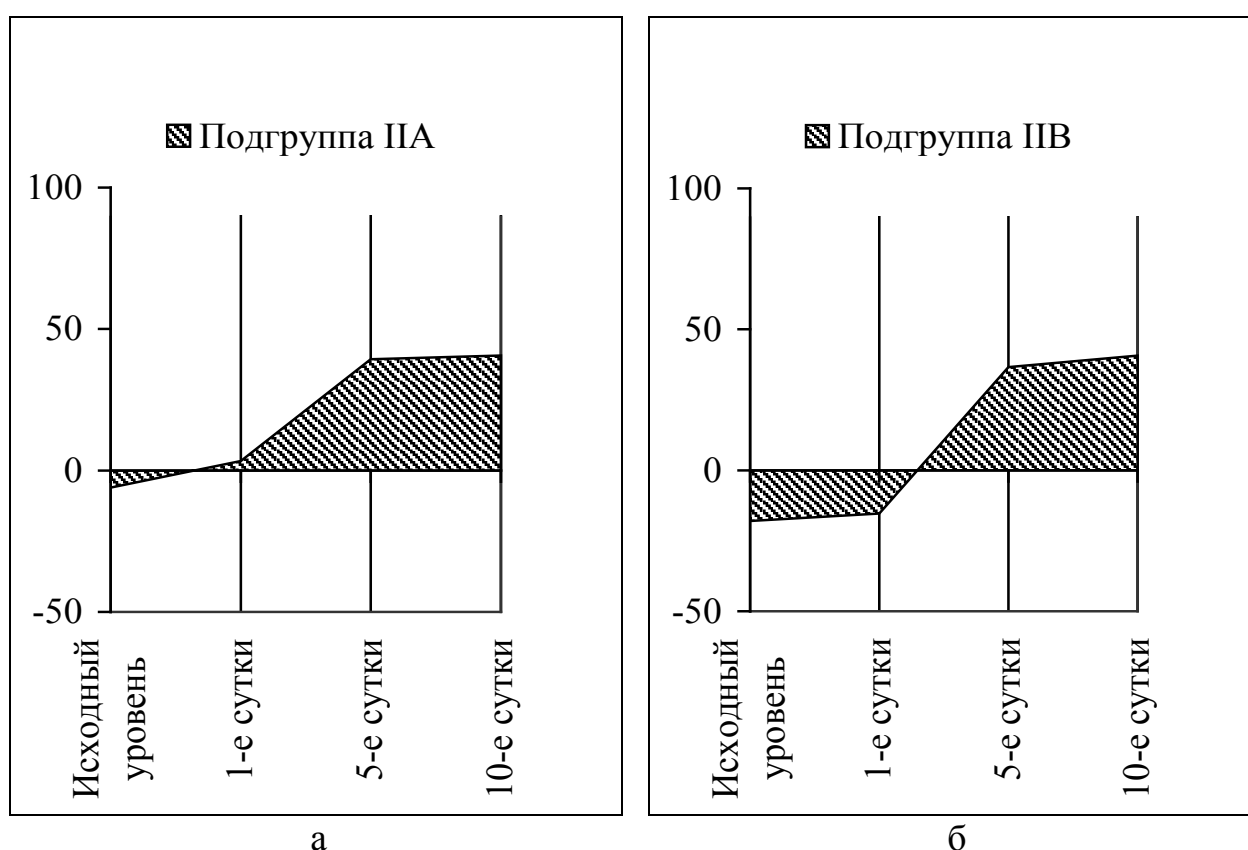


Рисунок 5.14 – Динамика прироста уровня пептидосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Анализ динамики уровня ПСОП у пациентов II группы после операции продемонстрировал его постепенное повышение по сравнению с исходным у пациентов I-го квартиля к 1-м суткам на $20,42 \pm 0,40\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам

на $33,09 \pm 1,43\%$ ($p < 0,05$), к 10-м суткам - на $27,46 \pm 1,18\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым до операции, что отражено на рисунке 5.15.

У пациентов II-го квартиля исходно сходный с контролем показатель к 5-м суткам возрастал на $41,33 \pm 1,56\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, а к 10-м суткам – на $44,66 \pm 2,01\%$ ($p < 0,05$). В III-м и IV-м квартилях к 1-м суткам показатель значимо не изменился по сравнению с таковым до операции, а к 5-10-м суткам превышал исходный в одинаковой степени.

В подгруппе ПА отмечалось отсутствие изменений концентрации ПСОП в 1-е сутки после операции по сравнению с исходным с последующим его ростом по мере увеличения сроков наблюдения. К 5-м суткам уровень ПСОП превысил исходный на $48,22 \pm 1,71\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – на $49,64 \pm 2,03\%$ ($p < 0,05$). Пациенты подгруппы ПВ также характеризовались отсутствием реакции со стороны показателя в течение 1-х суток после операции, тогда как по мере увеличения сроков исследования его уровень значимо повышался - к 5-м суткам на $66,66 \pm 2,92\%$ ($p < 0,001$), к 10-м суткам – на $71,54 \pm 3,26\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, что отражено на рисунке 5.16.

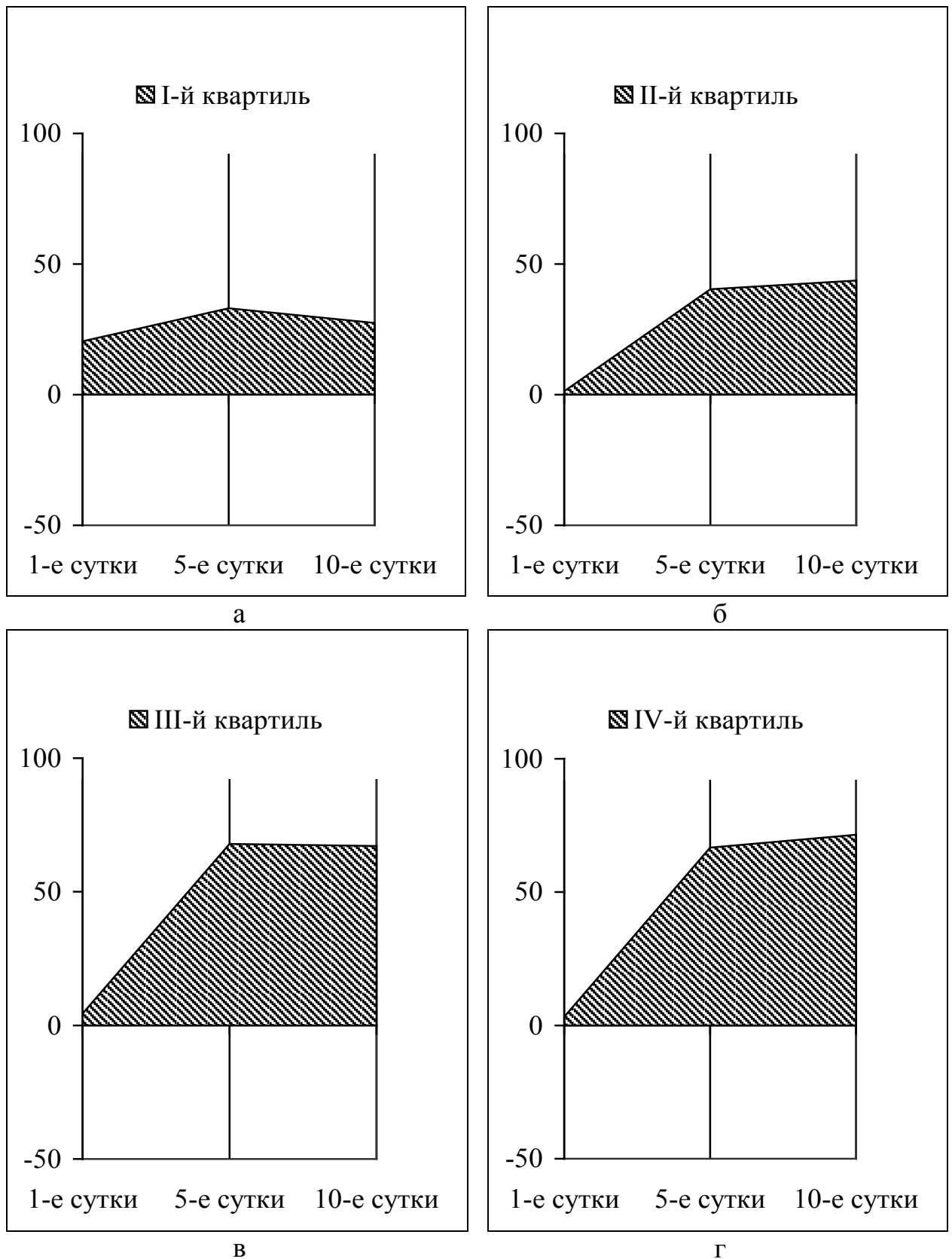


Рисунок 5.15 – Динамика прироста уровня пептидсвязанного оксипролина в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

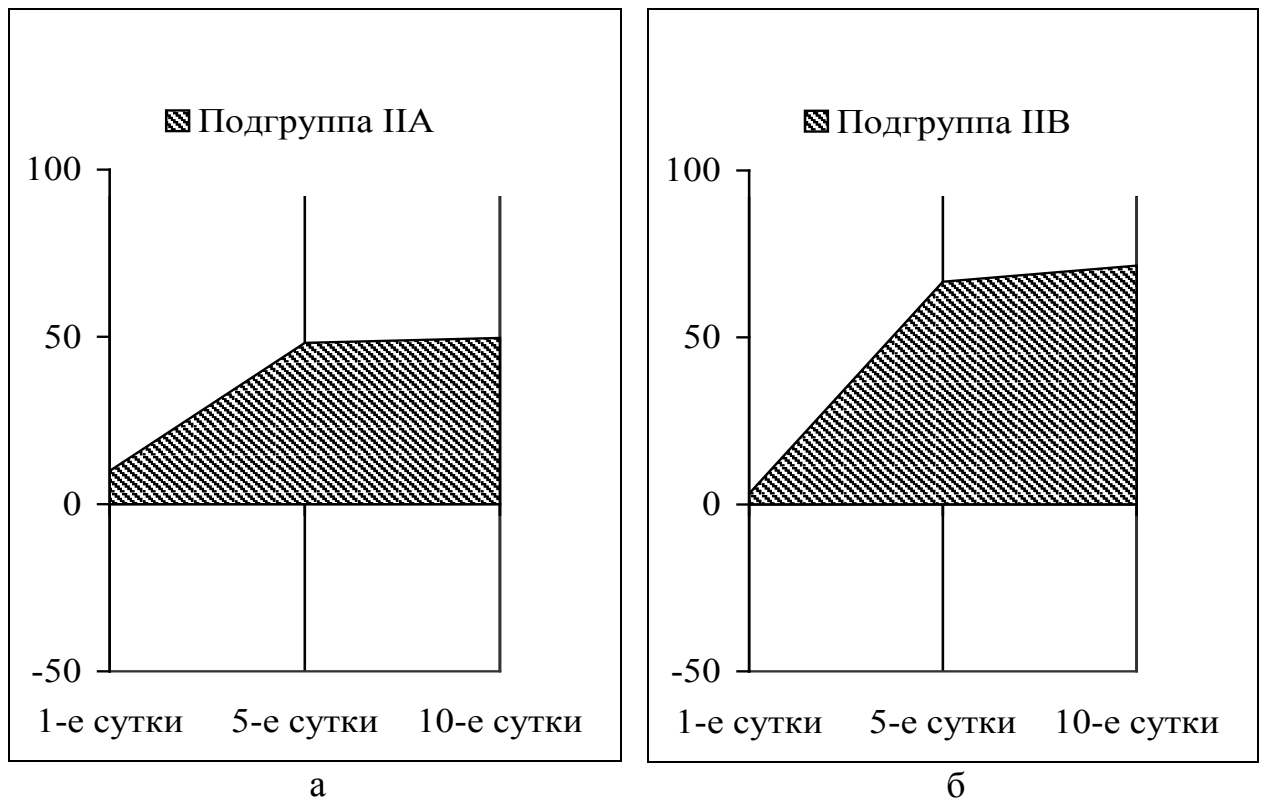


Рисунок 5.16 – Динамика прироста уровня пептидосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

5.2. Динамика изменений компонентов межклеточного матрикса, участвующих в репарации раны после герниопластики

Средние значения исходного уровня фибронектина (ФН) у пациентов I группы составили $166,47 \pm 8,46$ пмоль/мл (в контроле $189,70 \pm 7,85$ пмоль/мл). У пациентов I-го, III-го и IV-го квартилей исходная концентрация ФН в плазме крови оказалась ниже контроля соответственно на $11,25 \pm 0,51\%$ ($p < 0,01$), $25,96 \pm 1,16\%$ ($p < 0,01$) и $23,52 \pm 0,87\%$ ($p < 0,05$), что отражено в таблице 5.9 и на рисунке 5.17. К 1-м суткам после АГП у пациентов II-го квартиля показатель превысил контрольный на $24,34 \pm 1,09\%$ ($p < 0,05$), к 5-10-м суткам – он постепенно снижался соответственно на $11,99 \pm 0,42\%$ ($p < 0,05$) и $25,48 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$). У пациентов II-го квартиля уровень ФН в течение 1-х суток после аллогерниопластики увеличился на $30,02 \pm 1,27\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, а в дальнейшем снижался. У пациентов III-го и IV-го квартилей уровень ФН в 1-е сутки после АГП возрастал по сравнению с контролем соответственно на $26,37 \pm 1,22\%$ ($p < 0,05$) и $26,57 \pm 1,18\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам снижался на $13,92 \pm 0,99\%$ и $12,78 \pm 1,04\%$ ($p < 0,01$) и сохранялся низким к 10-м суткам в III-м квартиле, но восстанавливался в IV-м квартиле.

Таблица 5.9 – Уровень фибронектина (пмоль/мл) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$168,16 \pm 8,11^\circ$	$235,87 \pm 9,77^{***}$ °°	$166,94 \pm 9,22$ °	$141,37 \pm 7,16^*$ °°
II	$216,23 \pm 10,40^\circ$	$246,65 \pm 16,05^*$ °°	$152,81 \pm 6,84^{**}$ °°	$162,55 \pm 6,69^{**}$ °
III	$140,44 \pm 6,42^\circ$	$239,73 \pm 9,82^{***}$ °°	$163,29 \pm 7,18^*$ °	$155,03 \pm 7,11^*$ °°
IV	$145,07 \pm 5,91^\circ$	$240,11 \pm 11,03^{***}$ °°	$165,45 \pm 8,08^*$ °	$199,38 \pm 8,75^{**}$

Содержание ФН к 1-м суткам после операции повышался в подгруппе IA (на $24,34 \pm 1,09\%$, $p < 0,05$), в подгруппе IB – на $27,11 \pm 1,15\%$, $p < 0,05$). В дальнейшем он снижался в подгруппе IA к 5-м суткам исследования на $11,99 \pm 0,42\%$ ($p < 0,05$), а на 10-е сутки – $25,48 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$), в подгруппе IB – на 5-е сутки на $14,00 \pm 0,54\%$ ($p < 0,01$), на 10-е сутки на $9,16 \pm 0,67\%$ ($p > 0,05$) по сравнению с контролем, что отражено в таблице 5.10 и на рисунке 5.18.

Изучение динамики уровня ФН по сравнению с исходным у пациентов I-го квартиля позволило установить повышение значений показателя к 1-м суткам на $40,26 \pm 1,73\%$ ($p < 0,001$), тогда как к 5-м суткам показатель восстановился до контрольного уровня, а к 10-м суткам – стал ниже контрольного на $15,93 \pm 0,57\%$ ($p < 0,01$), что отражено на рисунке 5.19. У пациентов II-го квартиля отмечалось повышение содержания гликопротеина к 1-м суткам после операции на $14,06 \pm 0,52\%$ ($p < 0,05$). В дальнейшем имело место его последующее снижение к 5-м и 10-м суткам на $29,33 \pm 1,26$ ($p < 0,05$) и $24,82 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным. В III-м квартиле прирост концентрации гликопротеина к 1-м суткам был максимальным в группе пациентов с первичными грыжами ПБС и составил $70,70 \pm 2,78\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, а в IV-м квартиле – $65,51 \pm 2,49\%$ ($p < 0,001$). К 10-м суткам после АГП уровень ФН превышал исходный на $10,39 \pm 0,39\%$ ($p < 0,05$) в III-м квартиле и на $37,44 \pm 1,18\%$ ($p < 0,05$) в IV-м квартиле.

При анализе динамики показателя в подгруппах выявили разнонаправленную картину – в подгруппе IA исходно сниженное содержание ФН повышалось в 1-е сутки после операции на $40,26 \pm 1,73$ ($p < 0,001$), восстанавливалось до контрольных значений к 5-м суткам, а затем снижалось к 10-м суткам наблюдения на $15,93 \pm 0,57\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. В подгруппе IB исходно низкие значения показателя в 1-е сутки после герниопластики повышалась на $56,68 \pm 1,78\%$ ($p < 0,001$), на 5-е сутки – на $6,00 \pm 0,42\%$ ($p > 0,05$), а к 10-м суткам был ниже исходного на $9,16 \pm 0,42\%$ ($p < 0,01$), что отражено на рисунке 5.20.

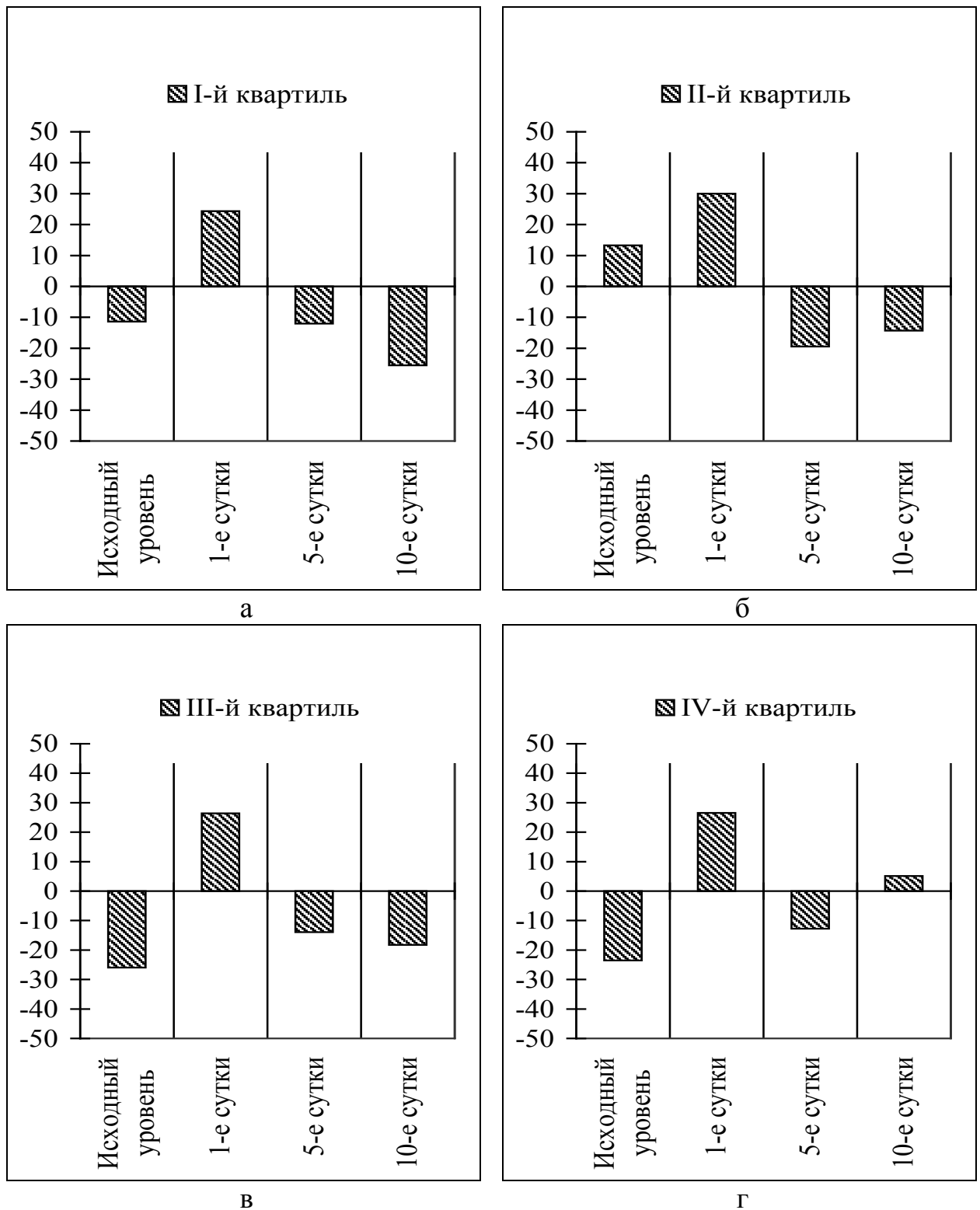


Рисунок 5.17 - Динамика прироста уровня фибронектина в плазме крови пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Таблица 5.10 - Уровень фибронектина (пмоль/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	168,16 $\pm$ 8,11°	235,65 $\pm$ 9,77** °°	166,94 $\pm$ 9,22 °	141,37 $\pm$ 7,16* °°
IB	153,90 $\pm$ 8,86°	241,13 $\pm$ 10,06*** °°	163,14 $\pm$ 8,81 °	172,32 $\pm$ 8,49*

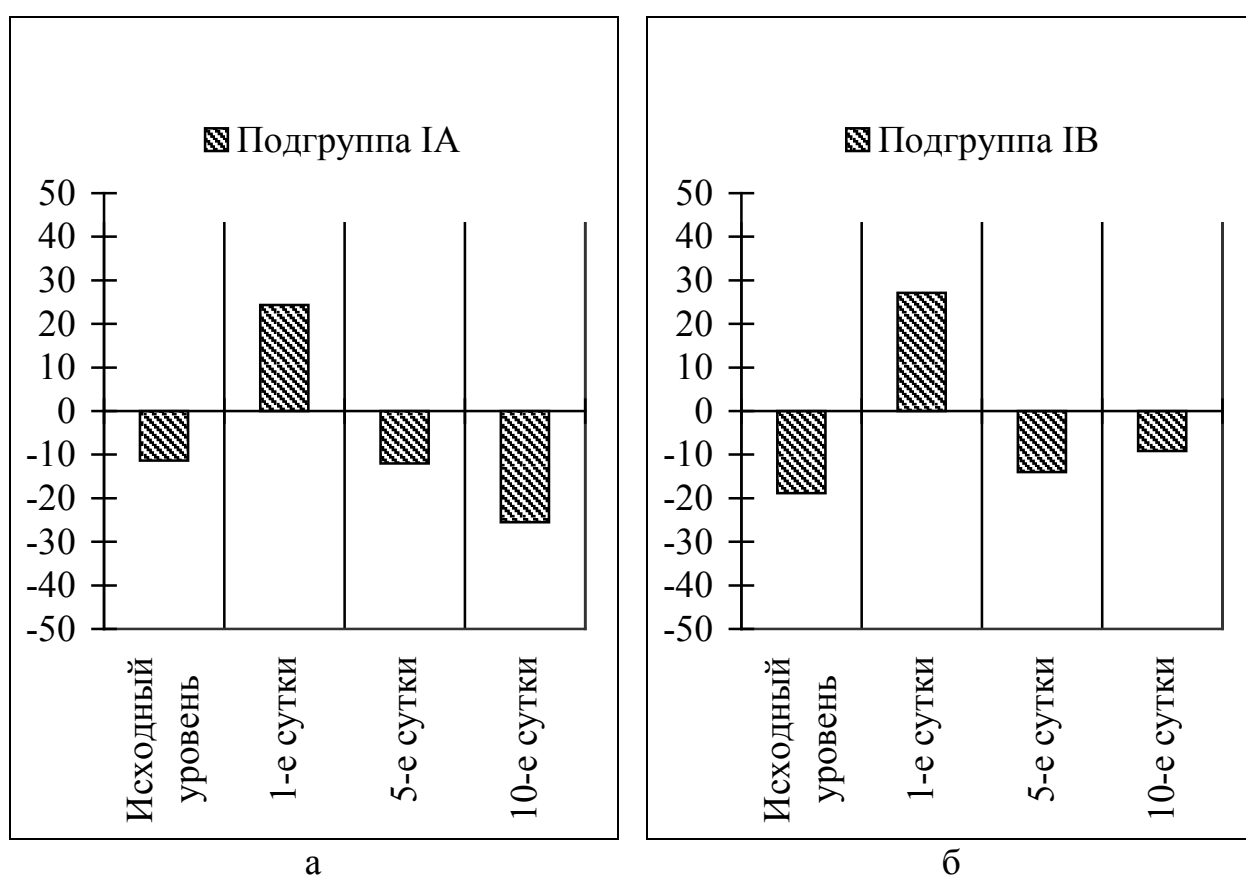


Рисунок 5.18 - Динамика прироста уровня фибронектина в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

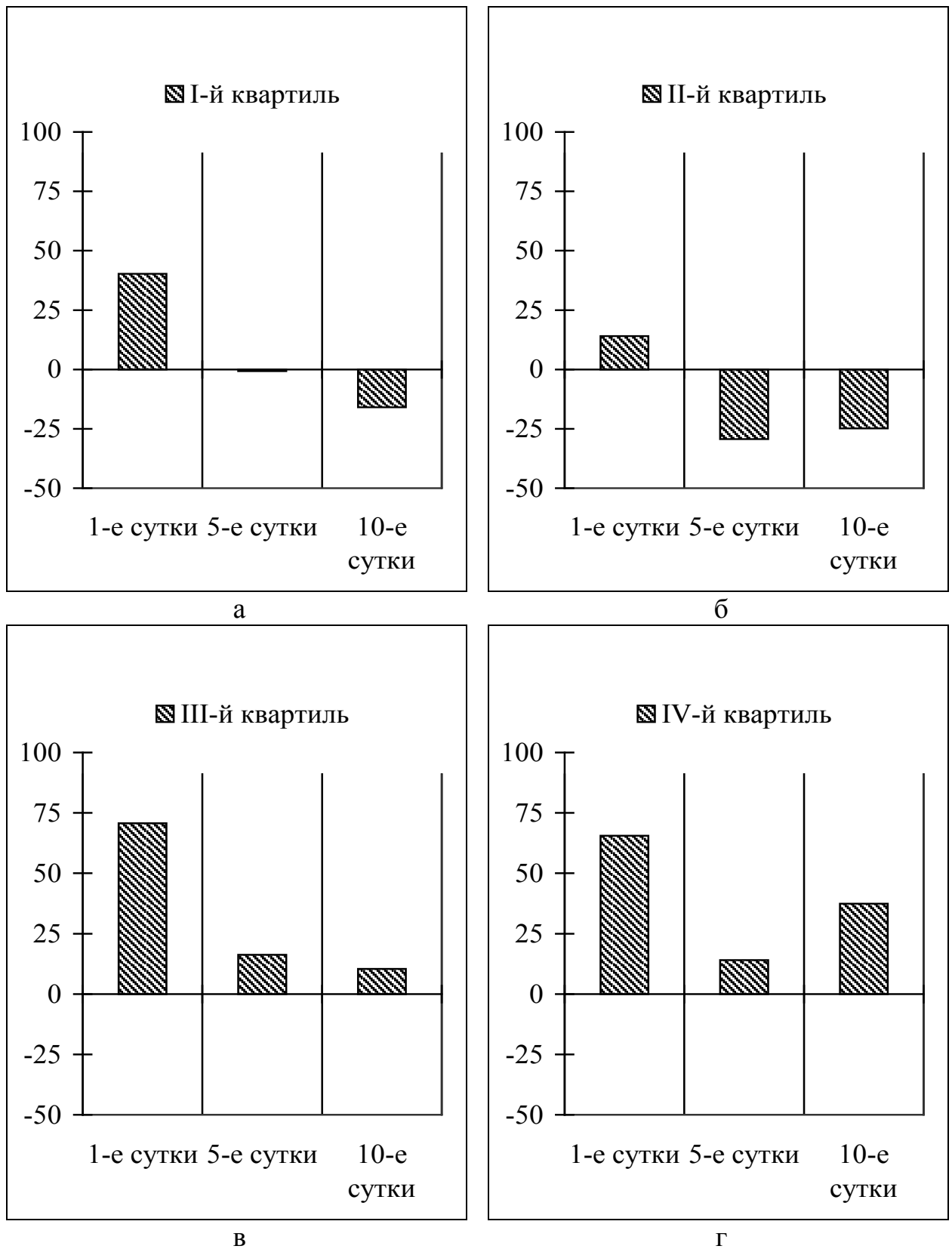


Рисунок 5.19 - Динамика прироста уровня фибронектина в плазме крови пациентов с I группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

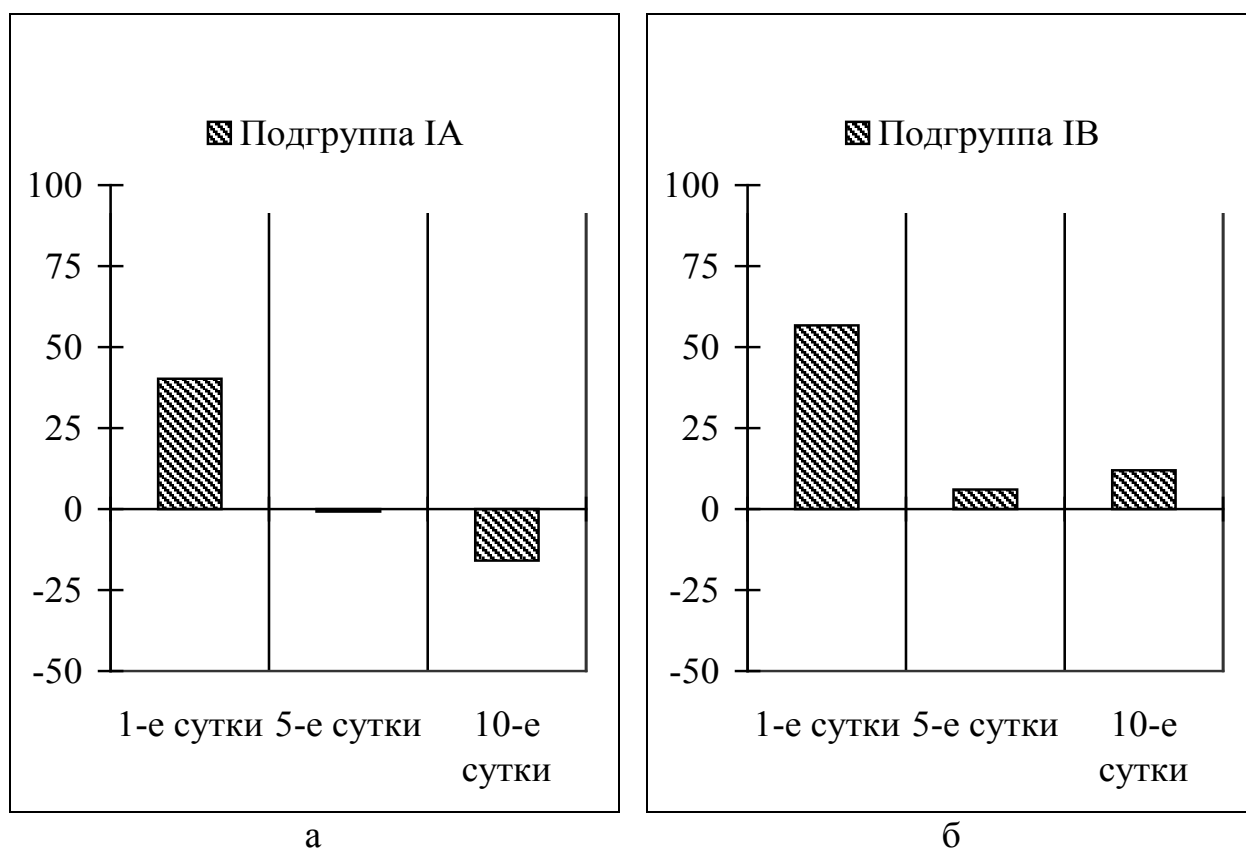


Рисунок 5.20 - Динамика прироста уровня фибронектина в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

У пациентов II группы исходное содержание ФН в плазме крови составило $186,13 \pm 8,41$ пмоль/мл, что не отличалось от контрольных значений. У пациентов I-го квартиля к 1-м суткам снижалась концентрация ФН (на $37,70 \pm 1,16\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем), к 5-м суткам на $8,31 \pm 0,34\%$ ($p < 0,01$) превысила контроль, а к 10-м суткам стала ниже ее на $31,29 \pm 1,09\%$ ($p < 0,05$), что отражено в таблице 5.11 и на рисунке 5.21.

У пациентов II-го квартиля содержание ФН в 1-е сутки снизилось на $42,98 \pm 1,62\%$ ($p < 0,05$) от контрольных значений и оставался низким до 10-х суток. В III-м квартиле концентрация гликопротеина снижалась по сравнению с контролем к 1-м суткам на $36,57 \pm 1,20\%$ ($p < 0,05$) и сохранялась таковой до 10-х суток исследования. У пациентов IV-го квартиля в течение 1-х суток после операции показатель снижался на $25,21 \pm 0,85\%$ ($p < 0,05$), к 5-м

суткам повысился на $9,83 \pm 0,33\%$ ($p < 0,01$), к 10-м суткам превысил контрольный на $16,41 \pm 0,55\%$ ($p < 0,01$).

При сравнении динамики содержания ФН в крови пациентов II группы выявили достоверное его снижение в подгруппе ПА к 1-м суткам на $34,83 \pm 1,37\%$ ($p < 0,001$), к 5-м суткам после операции - на $20,41 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$), к 10-м суткам - на $34,06 \pm 1,42\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В подгруппе ПВ показатель снижался к 1-м суткам $25,21 \pm 0,85\%$ ($p < 0,05$), тогда как в дальнейшем повышался и к концу исследования стал на $16,41 \pm 0,55\%$ ($p < 0,01$) выше контроля (таблица 5.12, рисунок 5.22).

Анализ динамики концентрации ФН у пациентов II группы после АГП по сравнению с исходным продемонстрировал гетерогенные его изменения у пациентов I-го квартиля по сравнению с пациентами II-IV квартилей. У пациентов I-го квартиля на 1-е сутки он незначительно снижался (на $11,70 \pm 0,36\%$, $p < 0,05$), а к 5-м суткам значимо возрос (на $53,53 \pm 2,06\%$ ($p < 0,001$)) а к 10-м суткам восстановился до исходного (рисунок 5.23).

Таблица 5.11 - Уровень фибронектина (пмоль/мл) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$133,82 \pm 7,03^{\circ\circ}$	$118,17 \pm 4,77^*$ °°	$205,46 \pm 9,88^{***}$ °	$130,33 \pm 4,76$ °°
II	$157,04 \pm 7,45^{\circ}$	$108,16 \pm 6,05^{**}$ °°°	$115,49 \pm 5,26^{**}$ °°	$126,57 \pm 5,34^*$ °°
III	$202,91 \pm 10,01$	$120,33 \pm 5,13^{***}$ °°	$131,24 \pm 5,87^*$ °°	$122,51 \pm 5,29^{**}$ °°°
IV	$255,16 \pm 11,23^{\circ\circ}$	$141,87 \pm 6,87^{***}$ °°	$208,36 \pm 9,42^*$ °	$220,84 \pm 10,51^*$ °

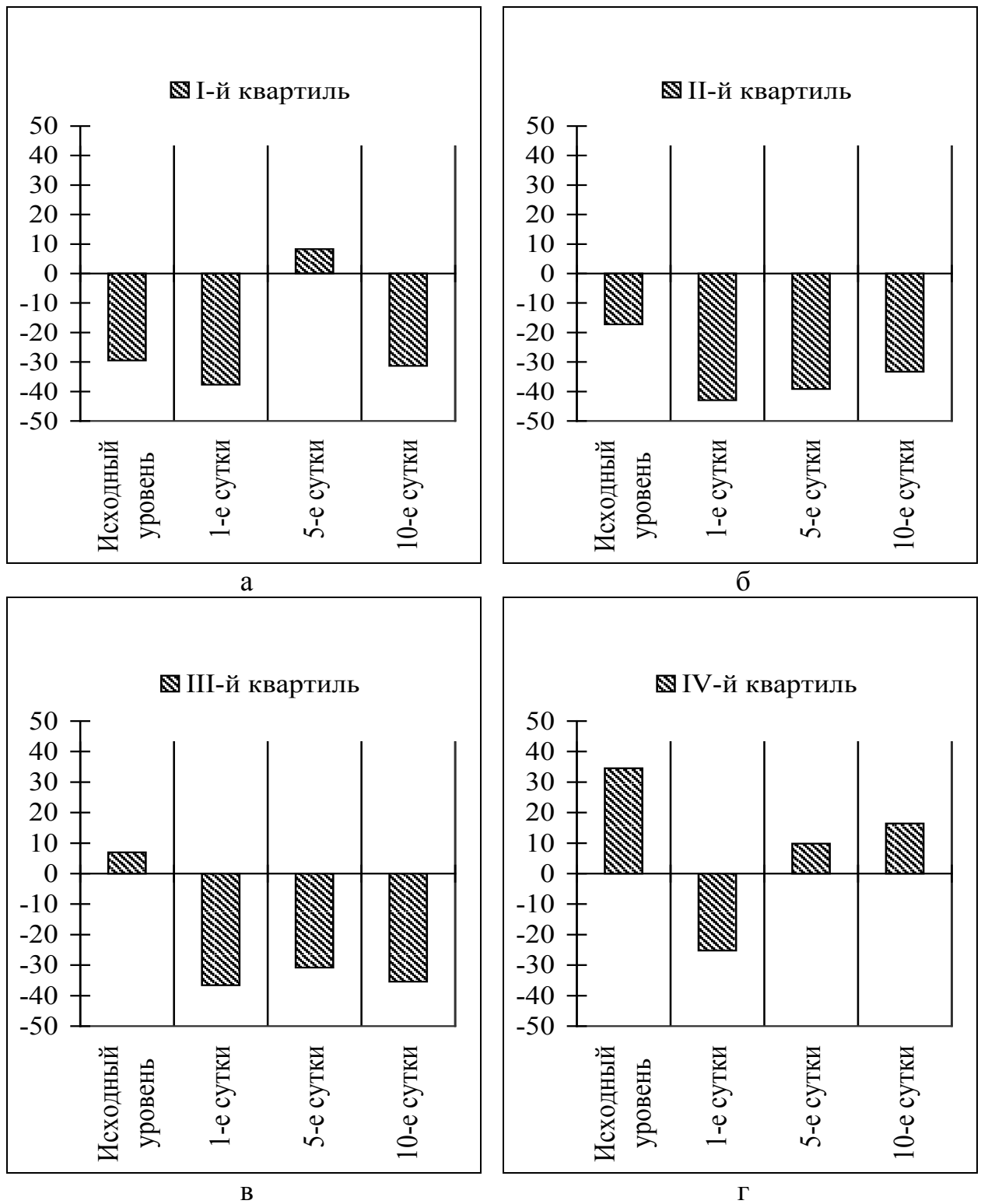
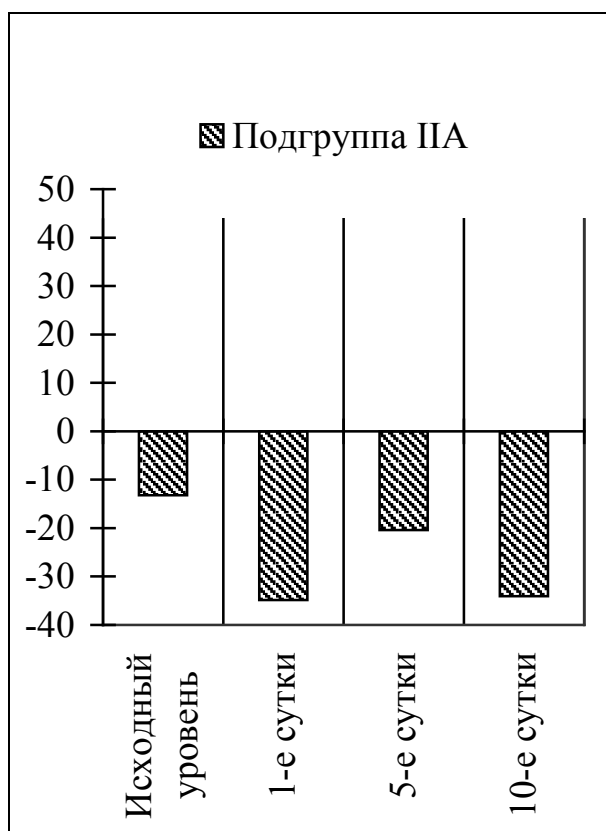


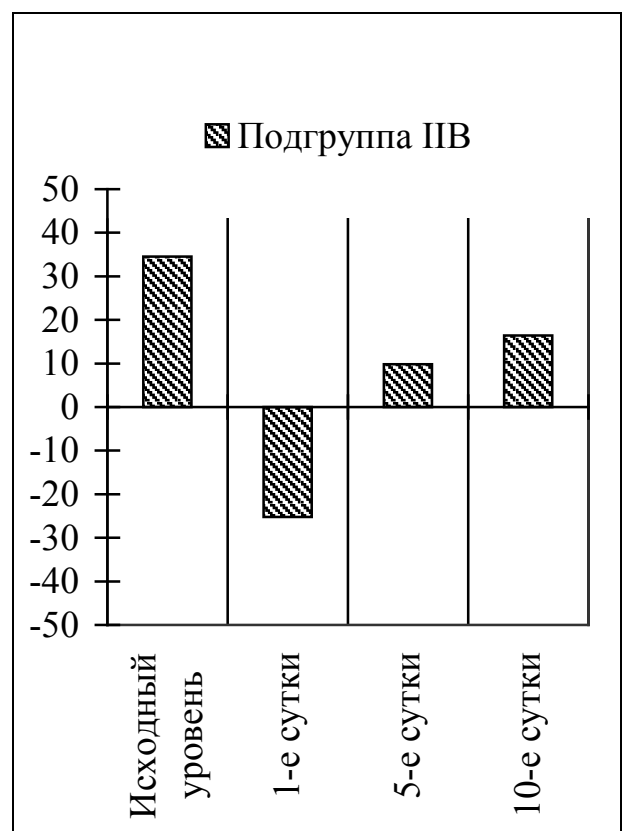
Рисунок 5.21 - Динамика прироста уровня фибронектина в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Таблица 5.12 - Уровень фибронектина (пмоль/мл) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	164,60±6,84°	123,62±5,32** °°	150,98±5,07* °°	125,08±6,19** °°
ПВ	255,16±11,23°°	141,87±6,87*** °°	208,36±9,42* °	220,84±10,51* °



а



б

Рисунок 5.22 – Динамика прироста уровня фибронектина в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Во II-м квартиле концентрация ФН снижалась в течение всего периода наблюдения с максимумом на 1-е сутки (снизился на $31,12 \pm 1,05\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным). Менее выраженная динамика прироста уровня ФН

имела место у пациентов III-го квартиля – степень уменьшения содержания гликопротеина на 1-10-е сутки варьировала в пределах 35-41% по сравнению с таковым до операции. В IV-м квартиле к 1-м суткам наблюдения концентрация ФН снижалась к 1-м суткам (на $44,40 \pm 1,87\%$, $p < 0,001$) и степень ее снижения была максимальной среди пациентов II-й группы, к 5-10-м суткам степень ингибирования продукции ФН снижалась.

В подгруппе ПА регистрировали волнообразные изменения уровня гликопротеина в течение всего периода наблюдения. Так, к 1-м суткам после операции исходно сниженная продукция ФН ингибировалась в еще большей степени (была меньше на $24,90 \pm 1,14\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходной), к 5-м суткам была ниже на $8,27 \pm 0,35\%$ ($p < 0,01$), а к 10-м суткам снова значимо снизилась по сравнению с исходной (на $24,01 \pm 0,83\%$, $p < 0,05$). Пациенты подгруппы ПВ характеризовались резким снижением уровня ФН в 1-е сутки после операции (на $44,40 \pm 1,87\%$, $p < 0,001$), повышением его концентрации к 5-м и 10-м суткам исследования, хотя она на $18,34 \pm 0,84\%$ ($p < 0,01$) и $13,45 \pm 0,70\%$ ($p < 0,01$) не достигла исходную (рисунок 5.24).

Исследование содержания белковосвязанного оксипролина (БСОП) в плазме крови у пациентов I группы показало сходные значения показателя по сравнению с контролем, за исключением пациентов IV-го квартиля, где исходный уровень БСОП был достоверно ниже контроля на $13,07 \pm 0,72\%$ ($p < 0,01$), что отражено в таблице 5.13 и на рисунке 5.25.

У пациентов I-го квартиля уровень БСОП стал ниже контрольного в 1-е сутки после операции на $56,18 \pm 1,77\%$ ($p < 0,001$), к 5-10-м суткам - значимо возрастал. Во II-м квартиле уровень БСОП в 1-5-е сутки после операции и проявлялась его снижением в течение 1-х суток на $54,24 \pm 2,08\%$ ($p < 0,001$) с последующим увеличением на $118,35 \pm 5,44\%$ ($p < 0,001$) от контрольного уровня. К 10-м суткам исследования значения показателя снизились, однако он по-прежнему превышал контроль (на $25,59 \pm 1,06\%$, $p < 0,05$), хотя и в меньшей степени, чем в I-м квартиле.

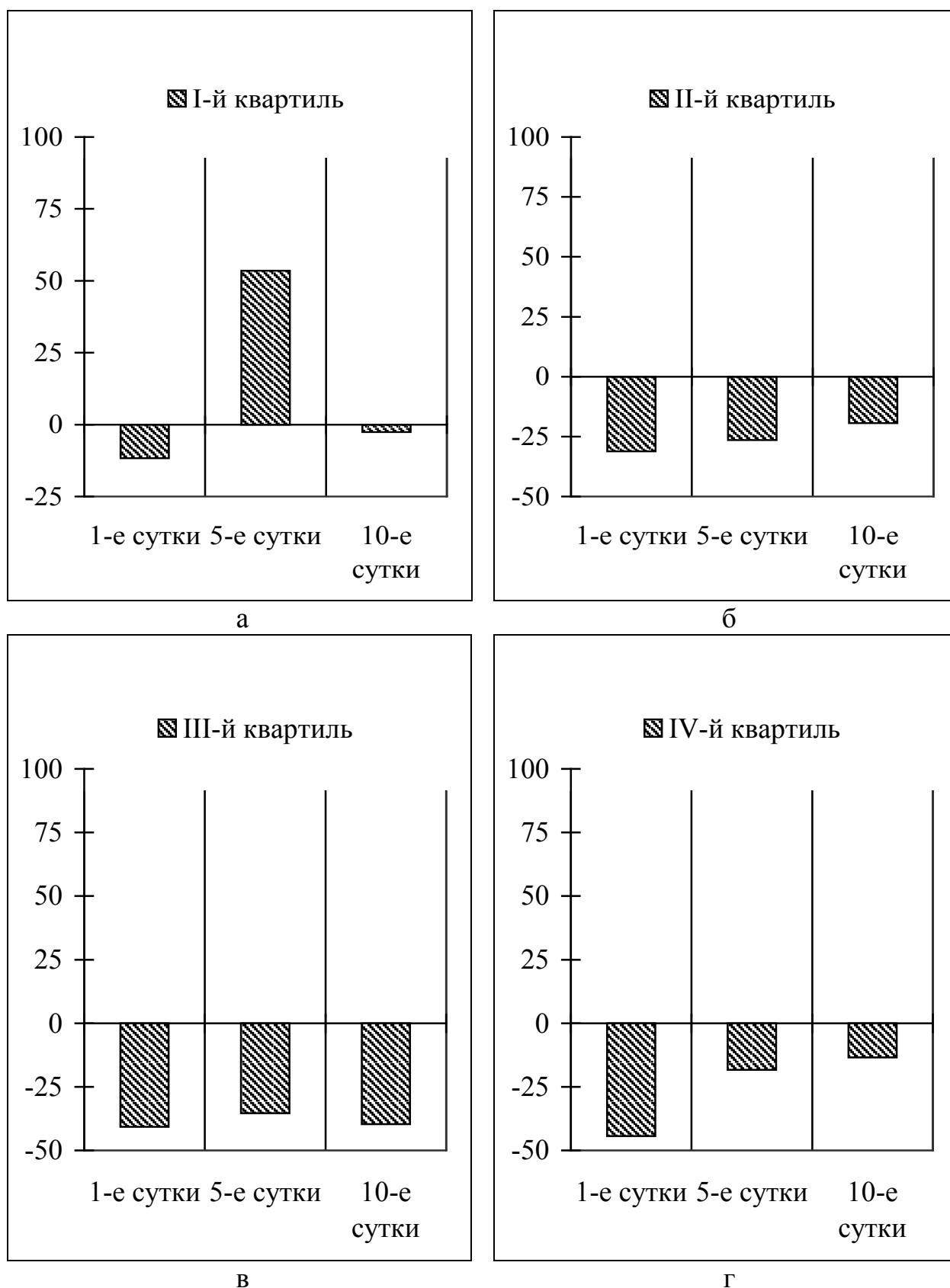


Рисунок 5.23 - Динамика прироста уровня фибронектина в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

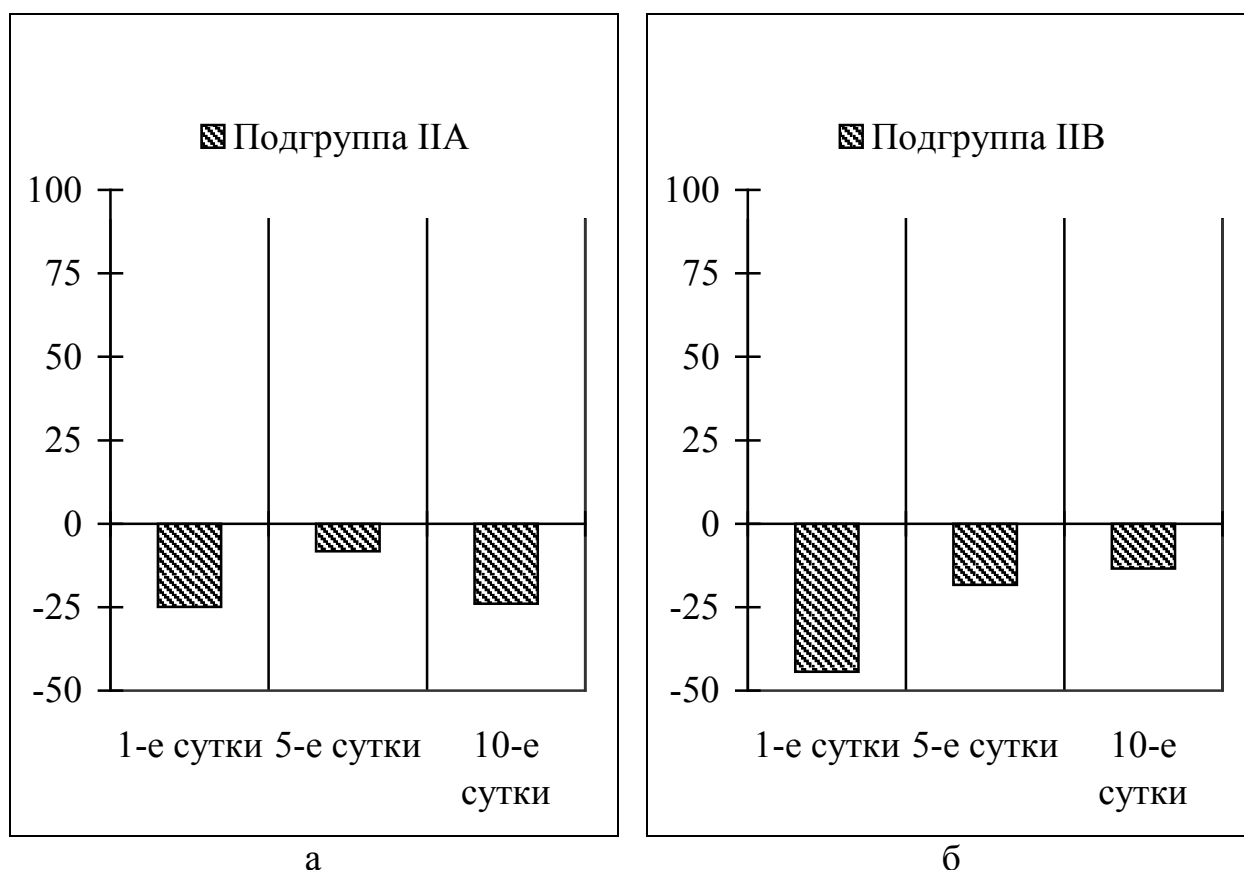


Рисунок 5.24 - Динамика прироста уровня фибронектина в плазме крови пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

В III-м кватриле имела место сходная тенденция – к 1-м суткам после операции показатель снижался на $33,51 \pm 1,19\%$, ($p < 0,05$) по сравнению с контролем), повышался к 5-м суткам на $85,25 \pm 3,24\%$ ($p < 0,001$) и сохранялся повышенным до 10-х суток. У пациентов IV-го кватриля к 1-м суткам ФН снижался в меньшей степени, чем у пациентов I-III-го кватрилей – на $28,65 \pm 0,69\%$ ($p < 0,05$), в дальнейшем повышался к 5-м суткам на $132,40 \pm 1,68\%$ ($p < 0,001$), что было максимальным в группе, а к 10-м суткам степень его прироста уменьшалась до $32,96 \pm 1,15\%$ ($p < 0,05$) от контроля.

У пациентов подгруппы IA содержание БСОП значительно снизилось в течение 1-х суток после операции на $56,18 \pm 1,77\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольным, с 5-х суткам оно повышалось и к концу исследования превысило контроль на $99,30 \pm 4,21\%$ ($p < 0,001$). Исходно сниженная концентрация БСОП в подгруппе IB снижалась к 1-м суткам на $38,10 \pm 1,33\%$

($p < 0,001$), повышалась в течение 5-ти суток на $110,01 \pm 4,74\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем, а к 10-м суткам превышала контроль лишь на $34,07 \pm 1,05\%$ ($p < 0,05$), что отражено в таблице 5.14 и на рисунке 5.26.

Таблица 5.13 - Уровень белковосвязанного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$7,38 \pm 0,56$	$3,15 \pm 0,11^{***}$ ooo	$16,45 \pm 0,67^{***}$ ooo	$14,33 \pm 0,45^{**}$ ooo
II	$6,79 \pm 0,41$	$3,29 \pm 0,12^{***}$ ooo	$15,70 \pm 0,59^{***}$ ooo	$9,03 \pm 0,42^{**}$ oo
III	$6,48 \pm 0,32$	$4,78 \pm 0,22^{***}$ oo	$13,32 \pm 0,44^{***}$ ooo	$10,25 \pm 0,50^{***}$ oo
IV	$6,25 \pm 0,30^{\circ}$	$5,13 \pm 0,16^{**}$ oo	$16,71 \pm 0,60^{***}$ ooo	$9,56 \pm 0,38^{**}$ oo

Сравнение динамики уровня БСОП по сравнению с исходными значениями показало, что у пациентов I группы I-го квартиля показатель максимально снижался к 1-м суткам после лечения (на $57,31 \pm 2,19\%$ ($p < 0,001$), а по мере увеличения сроков наблюдения – повышался, к 10-м суткам его прирост составил $94,17 \pm 3,66\%$ ($p < 0,05$) и был максимальным в группе, что отражено на рисунке 5.27.

У пациентов II-го квартиля отмечалось снижение концентрации БСОП в течение 1-х суток после операции – на $51,54 \pm 2,17\%$ ($p < 0,001$), который к 5-м суткам сменился приростом показателя на $131,22 \pm 7,92\%$, $p < 0,001$) по сравнению с исходным и его снижением к 10-м суткам. В III-м квартиле уровень БСОП к 1-м суткам снижался на $26,23 \pm 1,20\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, к 5-м и 10-м суткам увеличился соответственно на $105,55 \pm 4,63\%$ ($p < 0,001$) и $42,56 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$).

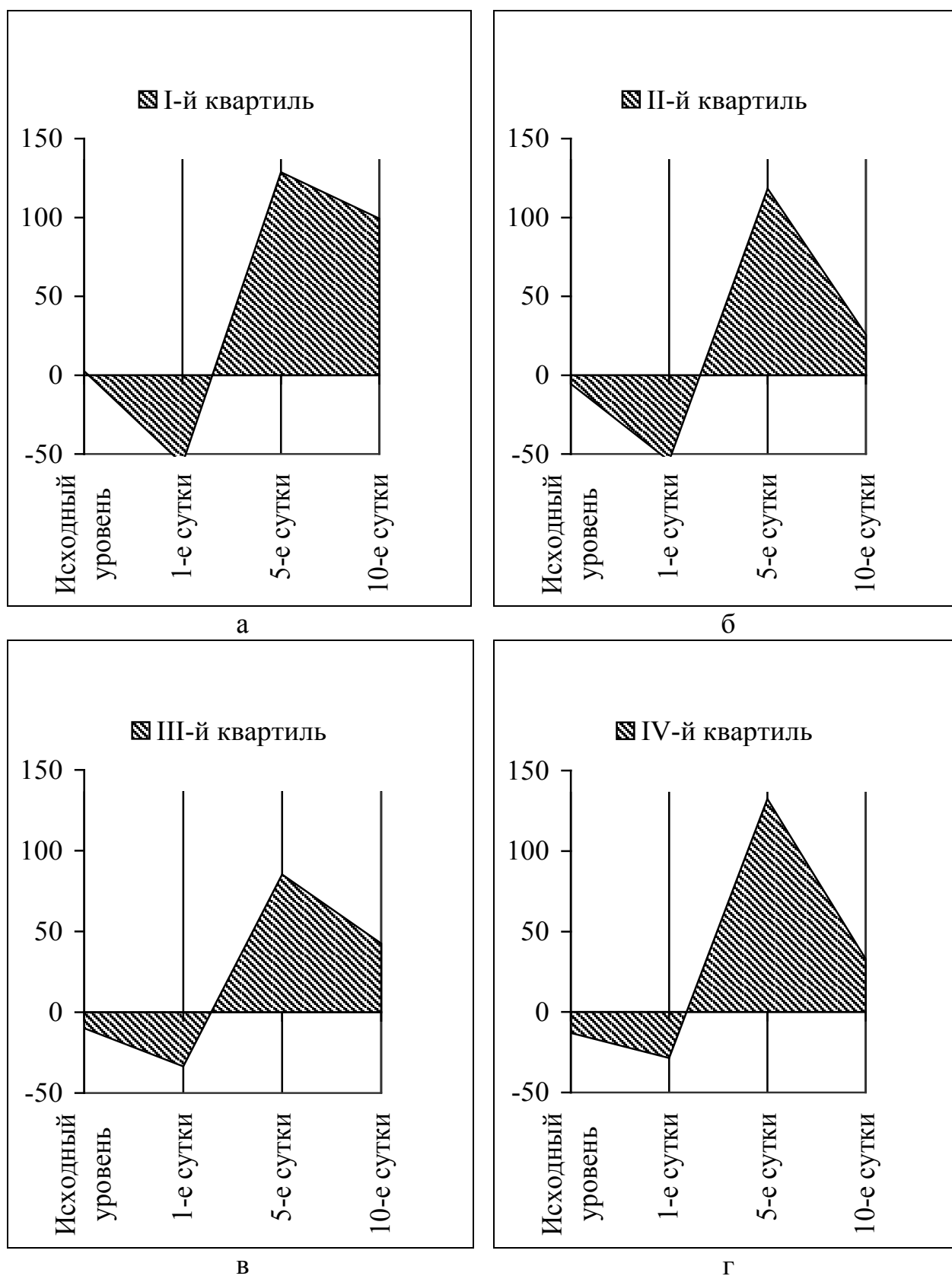


Рисунок 5.25 – Динамика прироста уровня белковосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Таблица 5.14 – Уровень белковосвязанного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	4,16±0,19	4,62±0,21 [*] ○	4,51±0,18 [*] ○	4,22±0,25 ○
IB	3,59±0,13 ○○	4,69±0,20 ^{**} ○○	4,73±0,23 ^{**} ○○	3,87±0,16 [*]

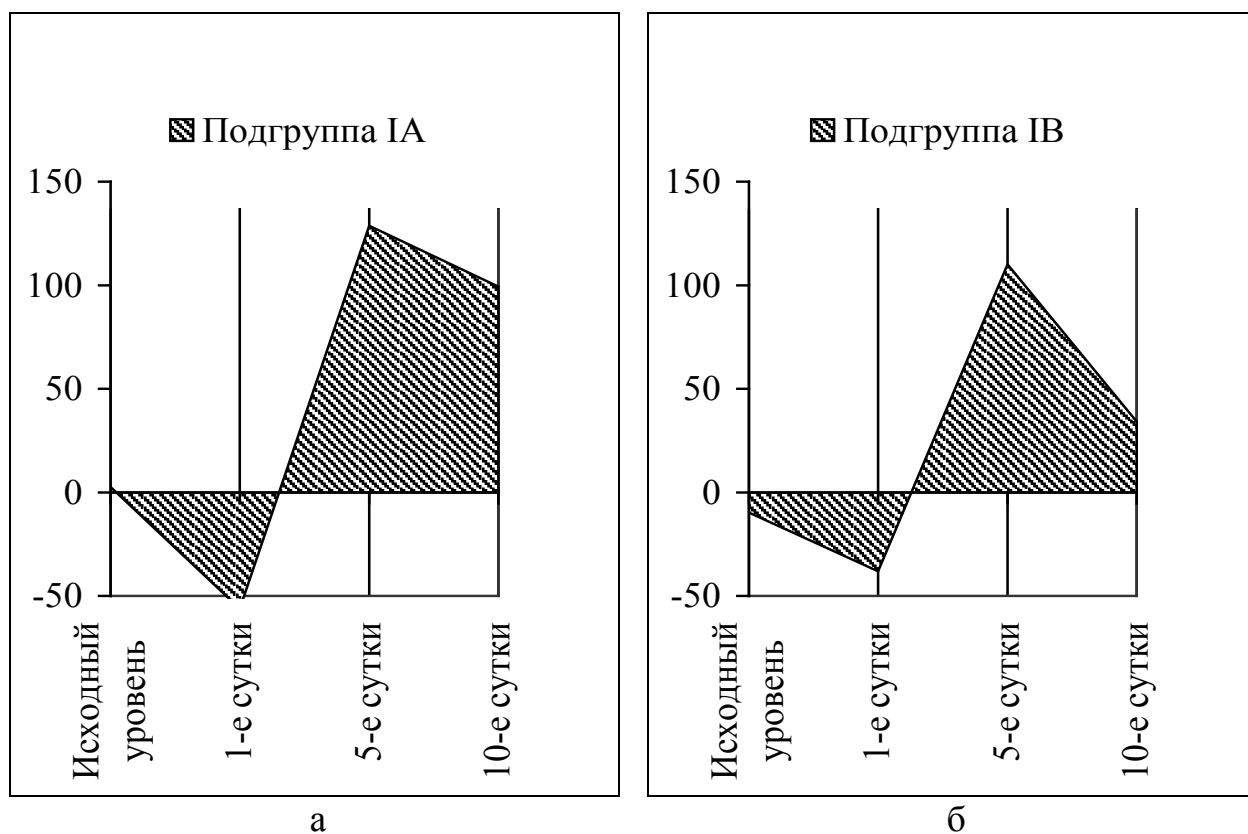


Рисунок 5.26 – Динамика прироста уровня белковосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Наименьшее снижение содержания БСОП в течение 1-х суток после АГП имело место у пациентов IV-го квартиля (на $17,92 \pm 6,77\%$, $p < 0,05$), с максимумом, как в III-м квартиле, на 5-е сутки.

К концу периода наблюдения у всех пациентов I группы продукция БСОП оставалась выше исходной.

У пациентов I группы в 1-е сутки после операции периода выявили однонаправленное снижение содержания БСОП, максимальное в подгруппе IA и наименьшее в подгруппе IB. В подгруппе IA к 5-м суткам уровень БСОП превышал таковой до лечения на $122,89 \pm 5,46\%$ ($p < 0,001$). В подгруппе IB значения показателя возрастали на 5-е сутки (на $132,66 \pm 6,10\%$, $p < 0,001$), а на 10-е сутки прирост показателя в обеих подгруппах снижался, но он оставался выше исходного (рисунок 5.28).

Пациенты II группы отличались исходно сниженным содержанием БСОП, причем степень снижения показателя была большей, чем в I-й группе. В I-м квинтиле уровень БСОП к 1-м суткам уменьшался на $32,68 \pm 1,50\%$, $p < 0,05$, к 5-м – восстанавливался до контрольных значений, а к концу наблюдения возрос на $50,76 \pm 2,06\%$ ($p < 0,001$) (таблица 5.15, рисунок 5.29). У пациентов II-го квинтиля концентрация БСОП в течение 1-х и 5-х суток сохранялась на низком уровне, а степень его снижения составила соответственно $29,06 \pm 1,43\%$ ($p < 0,05$) и $23,22 \pm 1,01\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в контроле. На 10-е сутки исследования показатель повышался и превысил контроль на $33,10 \pm 1,54\%$ ($p < 0,05$). В III-м квинтиле отмечалась наибольшая степень снижения содержания БСОП в течение 1-5-х суток после АГП (на $28,65 \pm 1,22\%$, $p < 0,05$ и $27,12 \pm 1,19\%$, $p < 0,05$ соответственно), а к 10-м суткам – показатель превысил контроль на $37,83 \pm 1,72\%$ ($p < 0,05$). У пациентов IV-го квинтиля исходный уровень БСОП был ниже такового в контрольной группе на $21,00 \pm 0,83\%$ ($p < 0,05$), оставался сниженным в течение 1-х суток после аллогерниопластики (на $22,39 \pm 1,05\%$, $p < 0,05$). В последующие сроки наблюдения содержание БСОП повышалось, благодаря чему к 5-м суткам он восстановился до контрольных значений, а к 10-м суткам – превысил их на $24,34 \pm 1,01\%$ ($p < 0,05$).

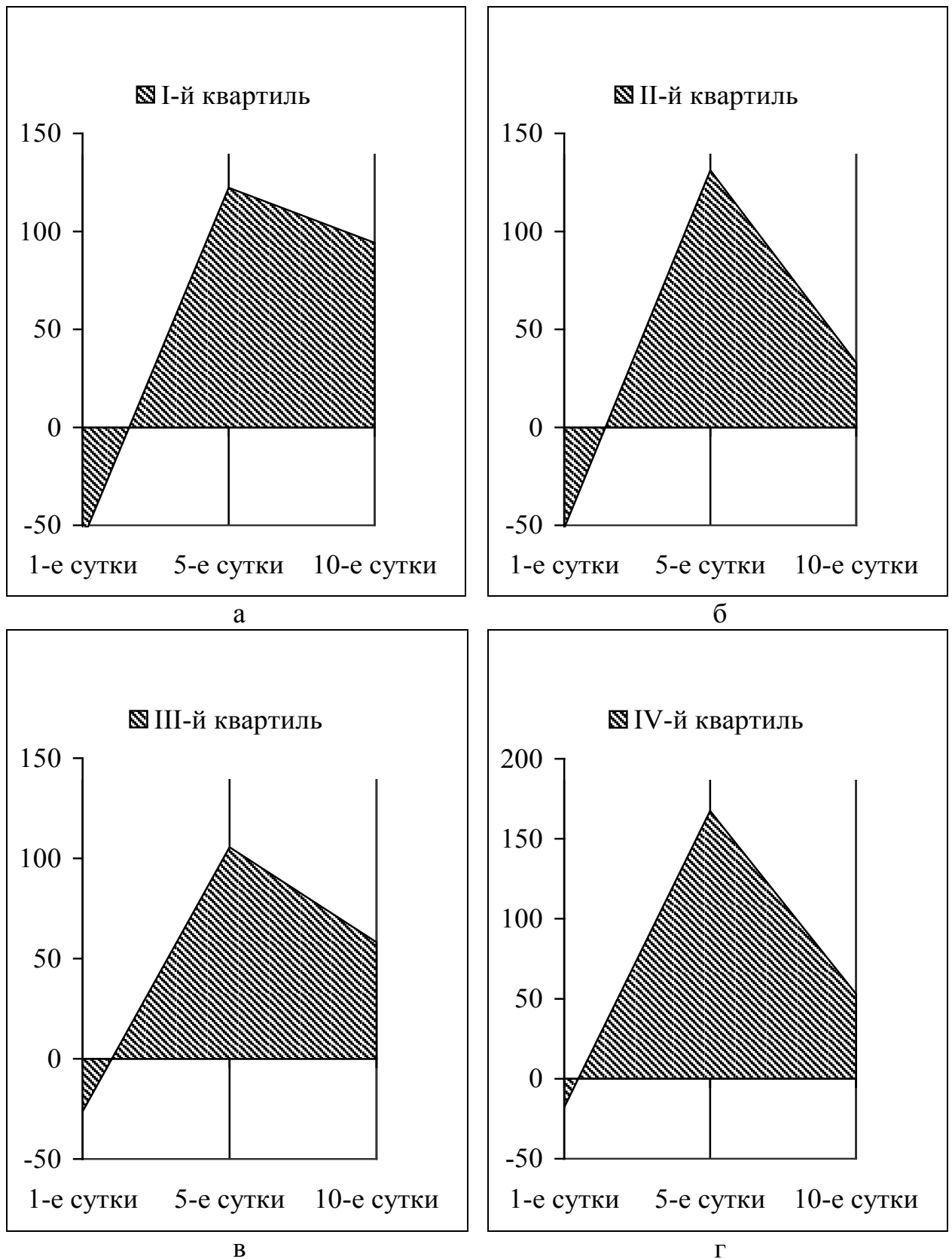


Рисунок 5.27 - Динамика прироста уровня белковосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

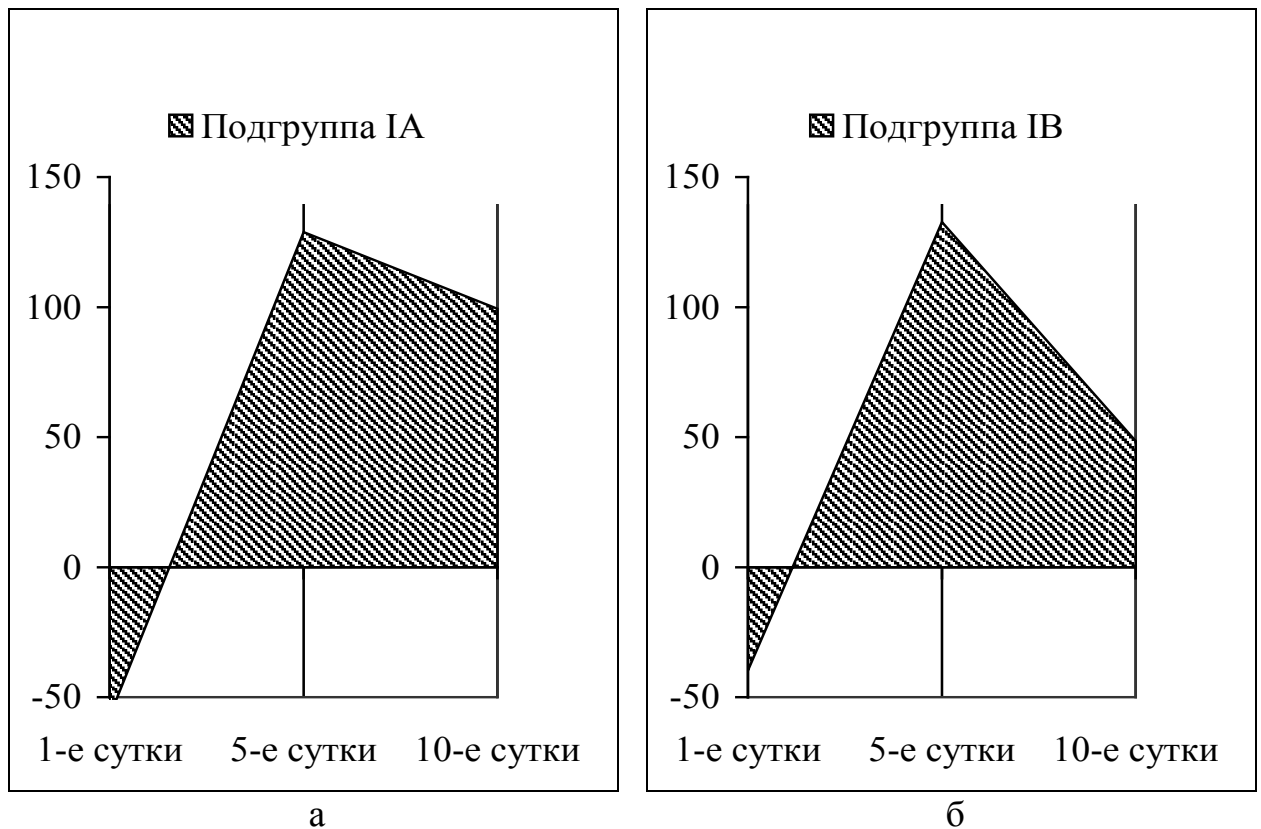


Рисунок 5.28 - Динамика прироста уровня белковосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Таблица 4.15 - Уровень белковосвязанного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	7,19±0,41	4,84±0,19** °°	7,46±0,30	10,84±0,41*** °°°
II	5,69±0,28°°	5,10±0,22* °°	5,52±0,19 °°	9,57±0,37*** °°
III	5,25±0,21°°	5,13±0,24 °°	5,24±0,21 °°	9,91±0,32*** °°
IV	5,68±0,25°°	5,58±0,20 °°	7,77±0,28** °	8,94±0,40*** °°

Таким образом, у пациентов подгруппы ПА исходно сниженное содержание БСОП еще более снизилось в течение 1-х суток после операции и стало ниже контрольного на $30,60 \pm 1,37\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам не достигало контрольных значений на $16,27 \pm 1,28\%$ ($p < 0,01$), а на 10-е сутки возросло на $39,77 \pm 1,66\%$ ($p < 0,05$) сравнению с контрольным.

Низкая исходная концентрация БСОП в подгруппе ПВ сохранялась таковой в течение 1-х суток после АГП $22,39 \pm 1,05\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контрольной), а в дальнейшем повышалась – к 5-м суткам стала выше контроля на $8,06 \pm 0,35\%$ ($p < 0,05$), к 10-м суткам на $24,34 \pm 1,01\%$ ($p < 0,001$) больше по сравнению с контрольными значениями, что отражено в таблице 5.16 и на рисунке 5.30.

У пациентов II группы содержание БСОП было максимально низким в I-м quartile к 1-м суткам (на $32,68 \pm 1,23\%$, $p < 0,05$ от исходного), восстанавливался к 5-м суткам и возрастал к 10-м суткам на $50,76 \pm 2,21\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, что отражено на рисунке 5.31. Во II-м quartile плазменный уровень БСОП демонстрировал аналогичную динамику. В III-м quartile имела место ареактивность содержания БСОП в течение 1-5-х суток после операции, а к 10-м суткам показатель увеличился на $68,19 \pm 3,22\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с таковым до лечения. Иная картина имела место у пациентов IV-го quartilia – отсутствие изменений концентрации БСОП в течение 1-х суток после АГП сменилось значимым повышением показателя на 5-е и 10-е сутки (соответственно на $36,79 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$) и $57,39 \pm 1,42\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным.

В целом в подгруппе ПА исходно низкий плазменный уровень БСОП сохранялся таковым к 1-м суткам исследования, к 5-м суткам восстанавливался до исходного, а к 10-м суткам превысил исходный на $67,22 \pm 2,91\%$ ($p < 0,001$) (рисунок 5.32). В подгруппе ПВ в течение 1-х суток после лечения показатель не изменялся по сравнению с исходным, а к 5-м и 10-м суткам он достоверно повышался соответственно на $36,78 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$) и $57,39 \pm 1,42\%$ ($p < 0,001$) от исходного.

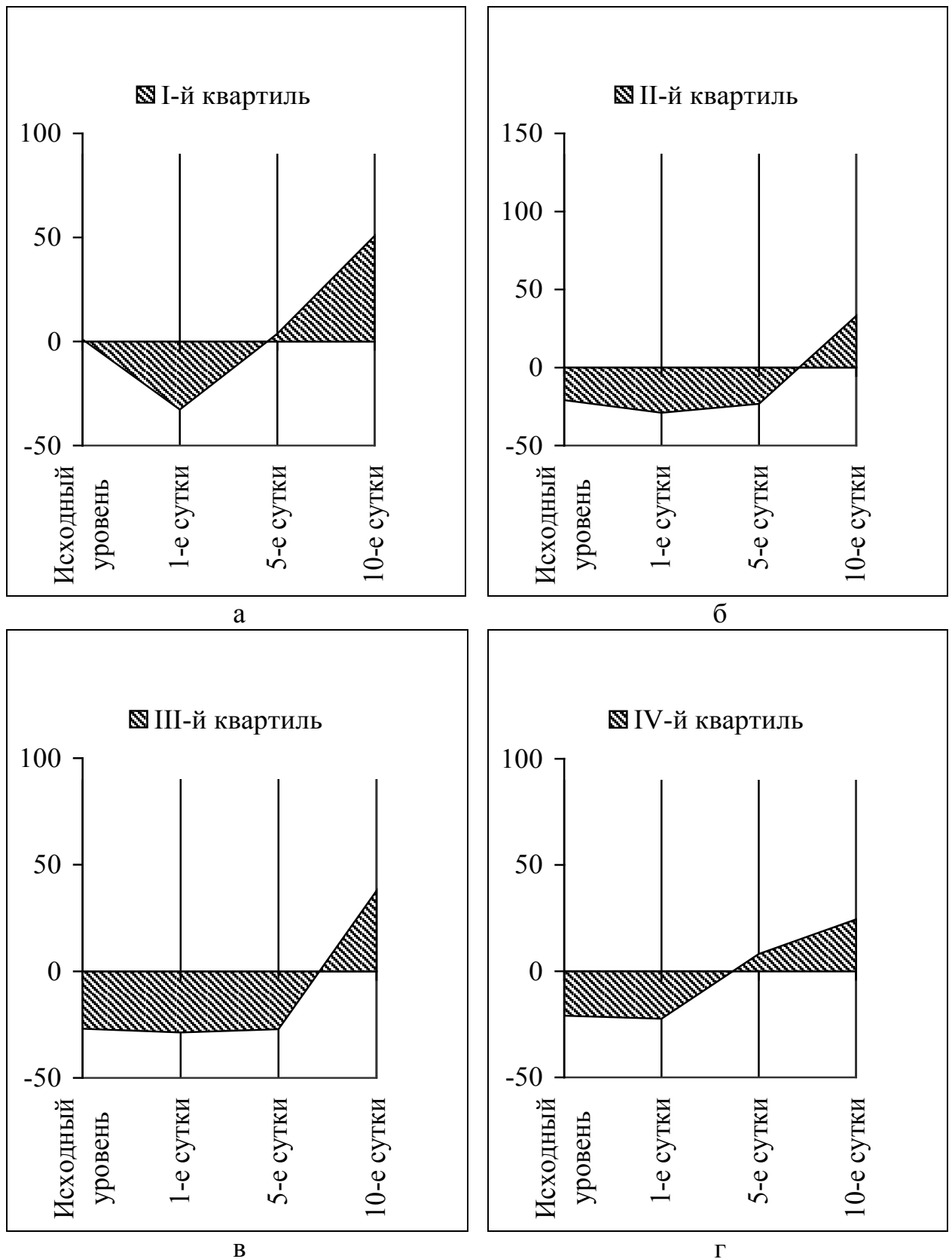


Рисунок 5.29 – Динамика прироста уровня белковосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Таблица 5.16 - Уровень белковосвязанного оксипролина (ммоль/л) в плазме крови пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$6,01 \pm 0,40^\circ$	$4,99 \pm 0,17^*$ °°	$6,02 \pm 0,22$ °	$10,05 \pm 0,48^{***}$ °°
ПВ	$5,68 \pm 0,25^\circ$	$5,58 \pm 0,20$ °°	$7,77 \pm 0,28^{**}$ °	$8,94 \pm 0,40^{***}$ °°

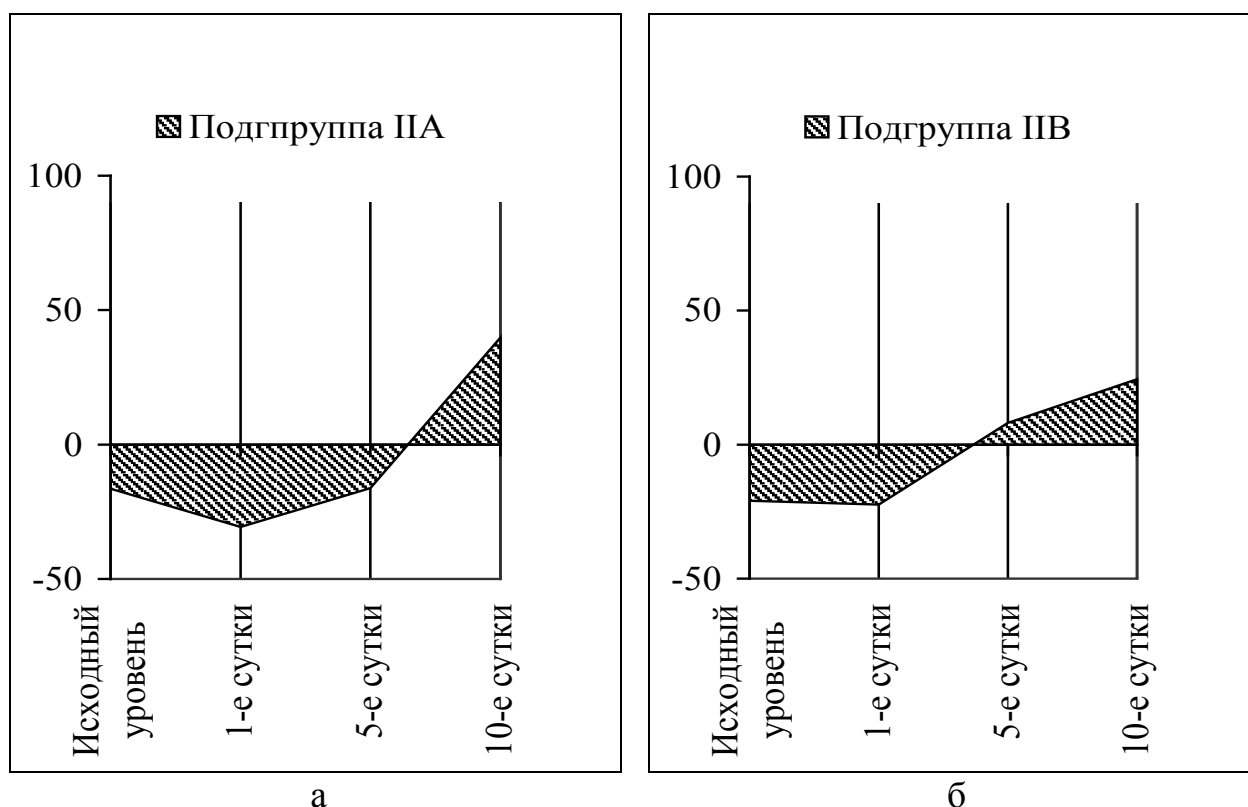


Рисунок 5.30 – Динамика прироста уровня белковосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Таким образом, у пациентов подгруппы ІА выполнение АГП сопровождалось ингибированием синтеза коллагена в течение 1-5-х суток после операции при исходно неизменном уровне БСОП, тогда как у пациентов подгруппы ІВ и пациентов подгруппы ІА исходно сниженный по сравнению с контролем уровень БСОП возрастал во все сроки наблюдения.

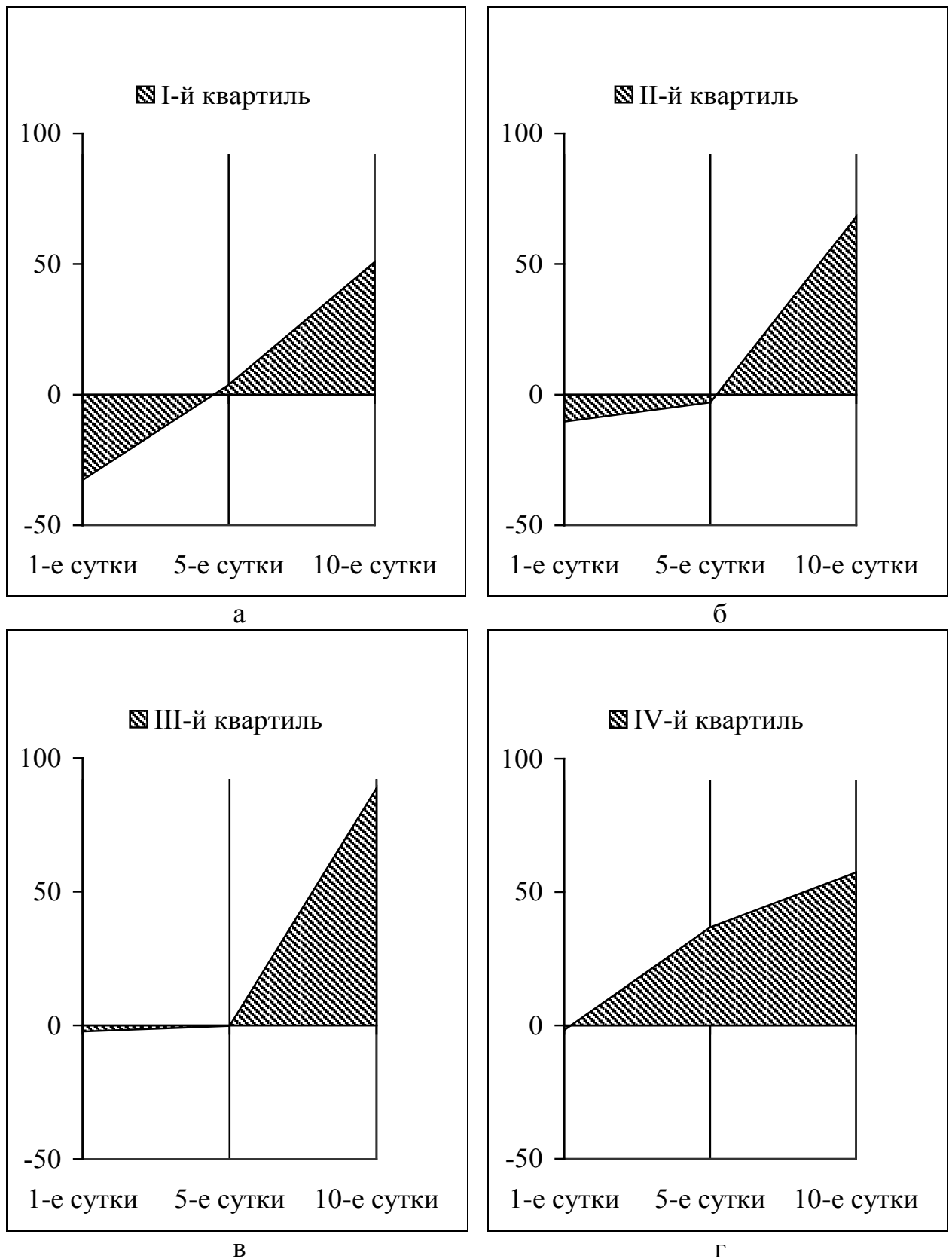


Рисунок 5.31 – Динамика прироста уровня белковосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

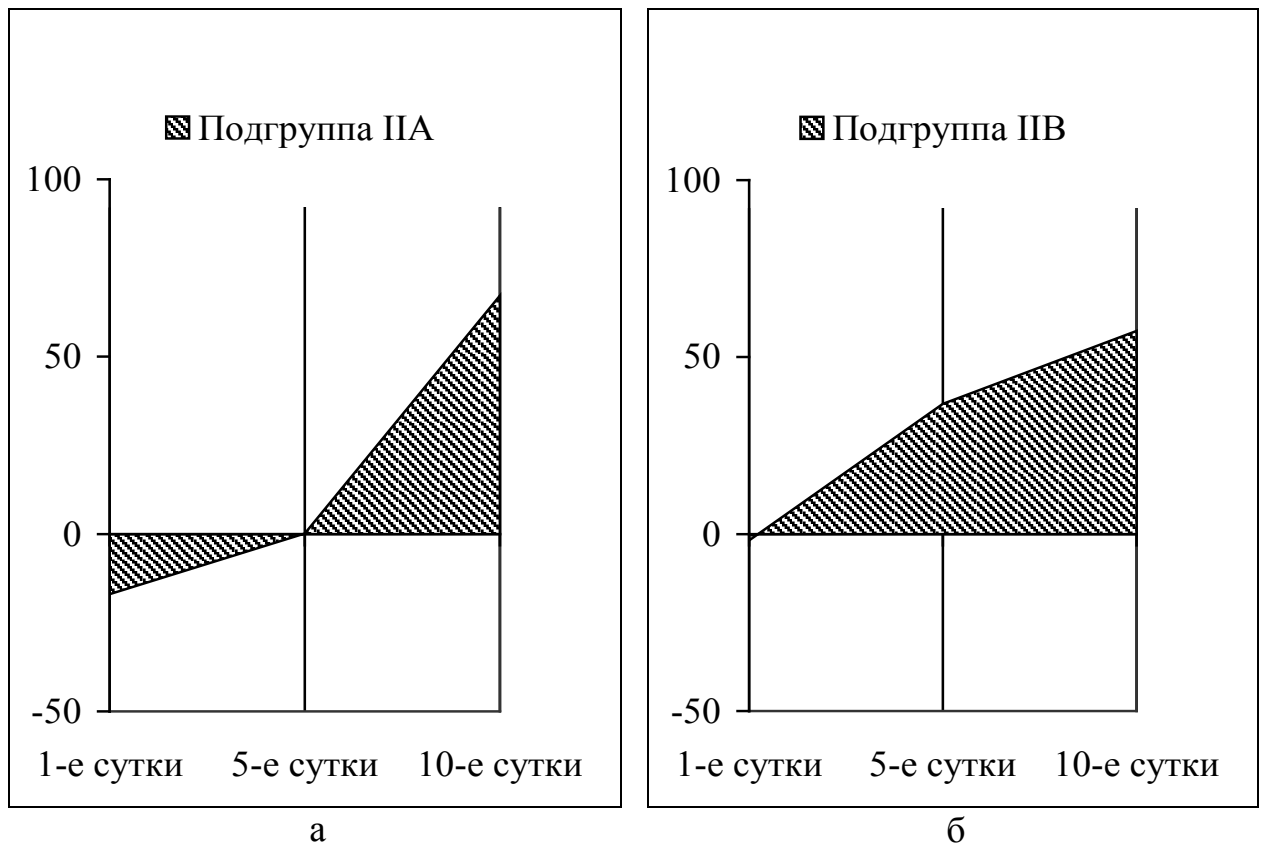


Рисунок 5.32 - Динамика прироста уровня белковосвязанного оксипролина в плазме крови пациентов подгрупп IIА (а) и IIВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

У пациентов подгруппы IIВ максимально сниженный исходное содержание БСОП имело тенденцию к его повышению, однако, лишь к 5-10-м суткам показатель превысил контрольный, что свидетельствовало о затяжном характере интенсификации фибриллогенеза.

Средние значения исходного уровня гиалуроновой кислоты (ГК) у пациентов I группы составили $13,12 \pm 0,58$ ммоль/л, что было на $11,76 \pm 0,42\%$ ($p < 0,01$) меньше контроля ($14,87 \pm 2,16$ ммоль/л). У пациентов I-го и II-го квартиля исходная концентрация ГК в плазме крови недостоверно отличалась от контроля, тогда как в III-м и IV-м квартиле показатель был меньше контрольного соответственно на $14,99 \pm 6,12\%$ ($p < 0,01$) и $32,41 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$) что отражено в таблице 5.17 и на рисунке 5.33.

При исследовании динамики содержания ГК в крови пациентов I-го квартиля выявили его снижение к 1-м и 5-м суткам после операции на

39,27±1,22% ($p<0,05$) и 20,44±0,87% ($p<0,05$) соответственно, тогда как к 10-м суткам показатель превышал контрольный на 51,51±2,33% ($p<0,001$). У пациентов II-го квартиля степень во все сроки исследования уровень ГК повышался по сравнению с контролем с максимумом на 5-е сутки - 156,48±6,72% ($p<0,001$), а к 10-м суткам степень прироста концентрации ГК снижалась, но он по-прежнему превышал контроль на 32,81±1,26% ($p<0,05$).

Таблица 5.17 - Уровень гиалуроновой кислоты (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов I-й группы до и после герниопластики ($M\pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	15,77±0,95	9,03±0,37*** °°	11,83±0,57** °°	22,53±0,12** °°°
II	13,96±0,69	22,26±1,06*** °°°	38,14±1,15*** °°°	19,75±0,84** °°
III	12,64±0,50 °	19,16±0,88*** °°	20,87±0,94*** °°	13,72±0,56* °
IV	10,05±0,04 °°	18,44±0,75*** °°	20,66±0,10*** °°	10,98±0,51* °°

Большая степень повышения показателя на 1-е сутки после операции имела место у пациентов III-го квартиля, причем он постепенно возрастал и к 5-м суткам, а на 10-е сутки на 7,73±0,29% ($p<0,01$) не достигал контроля. У пациентов IV-го квартиля самый низкий в группе исходный уровень ГК повышался по сравнению с контрольным в течение 1-5-х суток после операции, а к 10-м суткам максимально снижался по сравнению с другими квартилями пациентов I-й группы - на 26,16±1,20% ($p<0,01$) от контроля.

Сравнение динамики содержания ГК в подгруппах пациентов I группы со значениями в контроле продемонстрировало различную реакцию несulfатированного гликозаминогликана после операции.

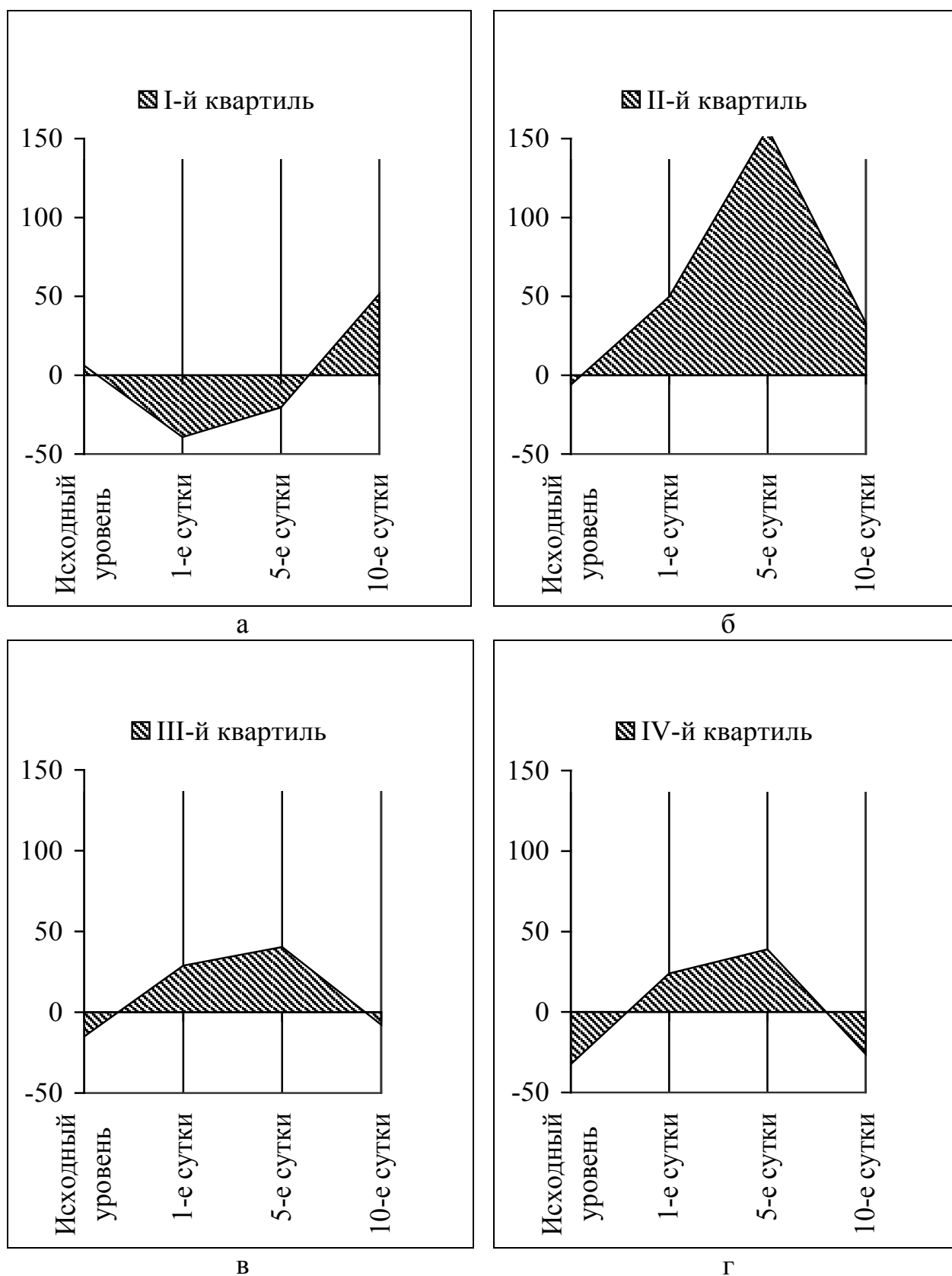


Рисунок 5.33 – Динамика прироста концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Так, в подгруппе IA уровень ГК к 1-м суткам снижался к 1-м суткам после операции на $39,27 \pm 1,13\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным, восстанавливался на 5-е сутки исследования, а к 10-м суткам возрос и превысил контроль на $51,51 \pm 2,14\%$ ($p < 0,001$). В подгруппе IB концентрация ГК повышалась в течение 1-х и 5-х суток после АГП (соответственно на $33,62 \pm 1,30\%$, $p < 0,05$ и $76,53 \pm 3,29\%$ ($p < 0,001$)), а к 10-м суткам – восстанавливался до контрольных значений (таблица 5.18, рисунок 5.34).

Аналогичная тенденция была выявлена при сравнении динамики значений уровня ГК с исходными. Так, у пациентов I-го квартиля в течение 1-х суток исследования значения показателя оказались ниже исходного на $42,73 \pm 2,05\%$ ($p < 0,001$). К 5-м суткам после АГП показатель возрастал, но оставался ниже контрольного на $24,99 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам превышал контроль на $51,51 \pm 2,32\%$ ($p < 0,05$). что отражено на рисунке 5.35.

Таблица 5.18 – Уровень гиалуроновой кислоты (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
IA	$15,77 \pm 0,95$	$9,03 \pm 0,37^{***}$ °°	$11,83 \pm 0,57^{**}$ °°	$22,53 \pm 0,12^{**}$ °°°
IB	$12,19 \pm 0,66$ °	$19,87 \pm 0,72^{***}$ °°	$26,25 \pm 0,86^{***}$ °°°	$15,03 \pm 0,64^{**}$

У пациентов II-го квартиля содержание ГК повысилось по сравнению с исходным к 1-м суткам после операции на $59,45 \pm 2,14\%$ ($p < 0,001$), максимально - к 5-м суткам (на $273,20 \pm 10,44\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем), а к 10-м суткам его прирост составил $46,47 \pm 2,11\%$ ($p < 0,05$). У пациентов III-го квартиля имела место сходная со II-м квартилем тенденция, но менее выраженная в количественном отношении.

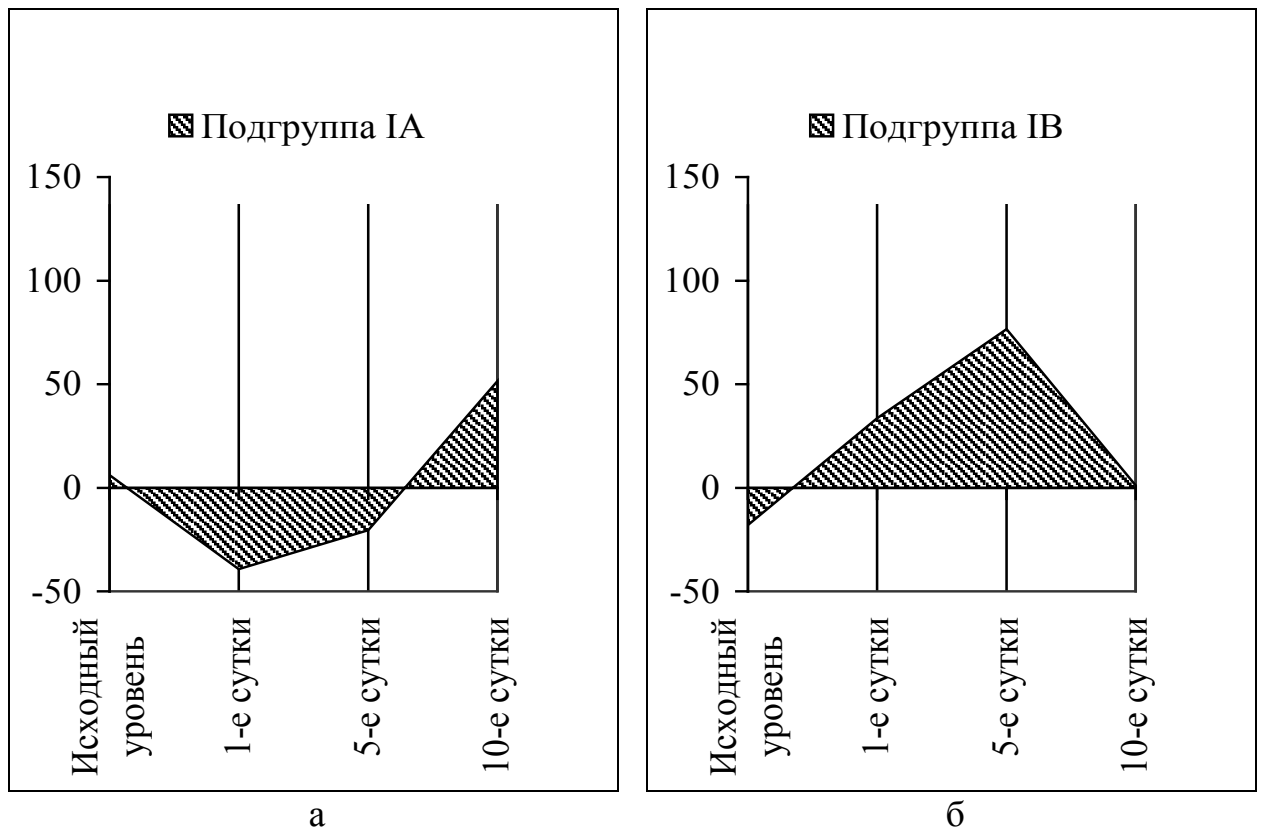


Рисунок 5.34 – Динамика прироста концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Динамика продукции ГК в послеоперационном периоде у пациентов IV-го квартиля характеризовалась ее повышением в течение 1-х суток на $35,55 \pm 1,38\%$ ($p < 0,05$), к 5-м и 10-м суткам показатель повышался соответственно на $83,48 \pm 3,63\%$, ($p < 0,001$) и $105,57 \pm 4,68\%$ ($p < 0,001$), а к 10-м суткам возвращался к исходным значениям.

При анализе динамики показателя в послеоперационном периоде у пациентов подгруппы IA выявили снижение уровня ГК в течение 1-5-х суток на $42,73 \pm 1,87\%$ ($p < 0,001$) и $24,99 \pm 1,15\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым до лечения и повышение к 10-м суткам на $51,51 \pm 2,14\%$ ($p < 0,05$). В подгруппе IB содержание ГК нарастало в течение 1-5-х суток после АГП – соответственно на $63,60 \pm 2,58\%$ и $115,34 \pm 4,88\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с таковым до лечения, а к 10-м суткам прирост показателя снизился, но был выше исходного на $23,29 \pm 0,89\%$ ($p < 0,05$), что отражено на рисунке 5.36.

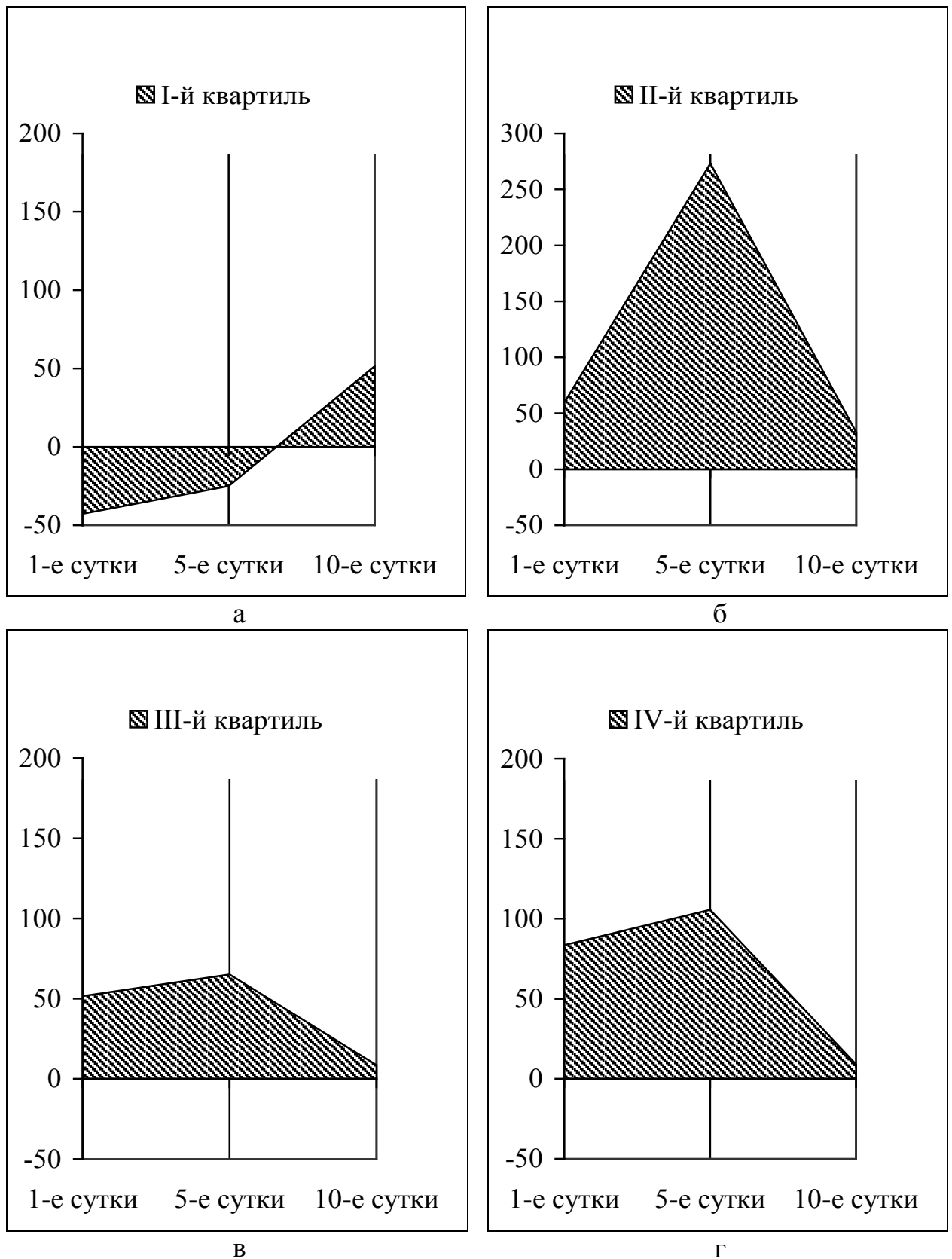


Рисунок 5.35 - Динамика прироста концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови пациентов I-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

У пациентов II группы исходное содержание ГК в плазме крови составило $11,95 \pm 0,51$ ммоль/л, что было на $19,63 \pm 0,88\%$ ($p < 0,05$) меньше контрольных значений ($14,87 \pm 2,16$ ммоль/л). В I-м кватриле к 1-м суткам после операции показатель превысил контрольный на $84,13 \pm 3,78\%$, $p < 0,001$), к 5-м суткам наблюдения - на $31,47 \pm 1,14\%$ ($p < 0,001$) и сохранялся таким до 10-х суток. Во II-м кватриле имело место аналогичное повышение показателя в течение всего периода наблюдения, однако степень его прироста была ниже, чем у пациентов I-го кватриля.

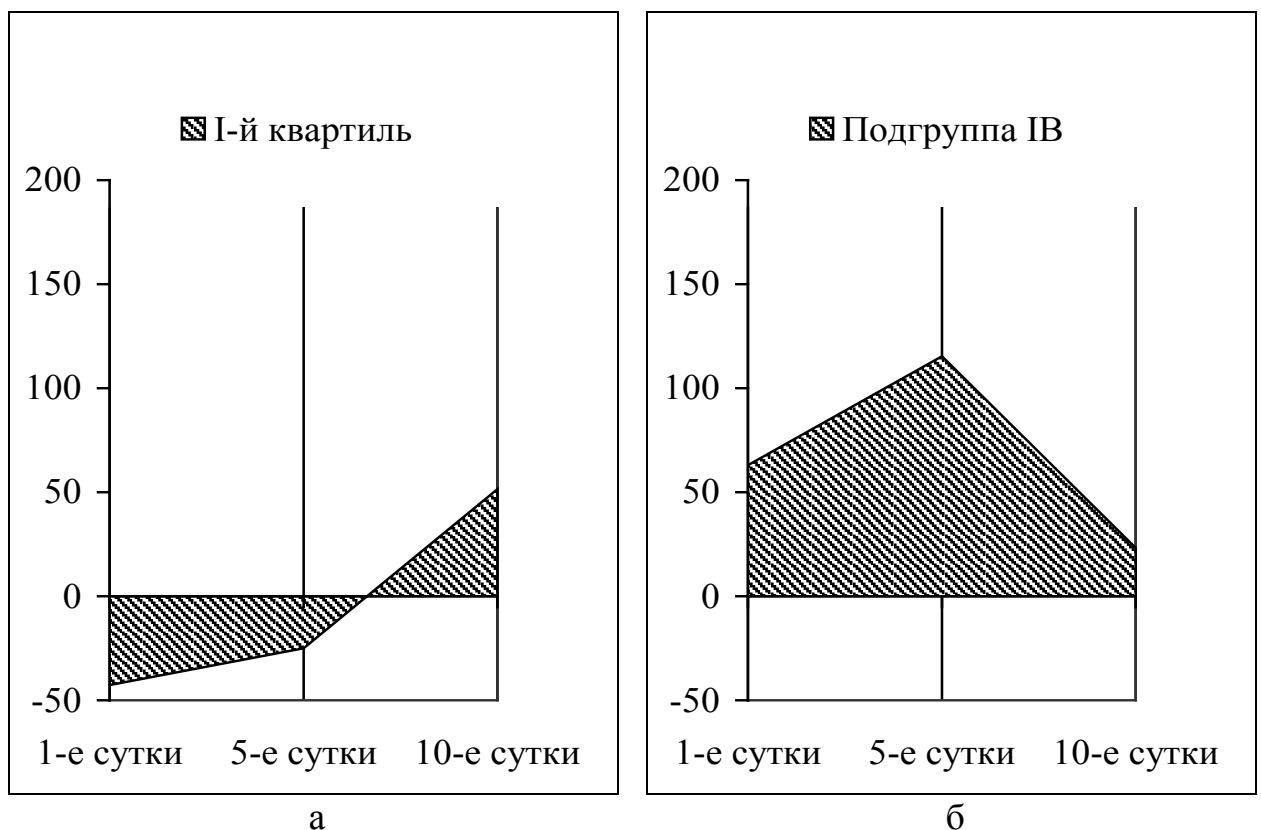


Рисунок 5.36 – Динамика прироста концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови пациентов групп IA (а) и IV (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

Так, к 1-м суткам после операции содержание ГК у пациентов II-го кватриля возросло на $68,86 \pm 3,23\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Затем снижалась, но сохранялась выше контрольных до 10-х суток – на $13,92 \pm 0,58\%$ ($p < 0,05$). Сходной была динамика изменений продукции ГК у

пациентов III-го квартиля. В IV-м квартиле уровень ГК снижался еще в большей степени в течение 1-х суток после лечения (на $45,32 \pm 2,10\%$, $p < 0,05$ от контрольного), что отражено в таблице 5.19 и на рисунке 5.37. В дальнейшем содержание ГК начало нарастать и его прирост к 10-м суткам относительно контроля был максимальным по сравнению с пациентами других квартилей и составил $64,56 \pm 3,03\%$ ($p < 0,001$).

Таблица 5.19 - Уровень гиалуроновой кислоты (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов II-й группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$12,64 \pm 0,55^\circ$	$27,38 \pm 0,12^{***}$ °°°	$19,55 \pm 0,71^{***}$ °°	$20,15 \pm 0,85^{***}$ °°
II	$13,07 \pm 0,51^\circ$	$25,11 \pm 0,10^{***}$ °°°	$17,32 \pm 0,63^{**}$ °	$16,94 \pm 0,71^{**}$ °
III	$12,49 \pm 0,58^\circ$	$24,64 \pm 0,98^{***}$ °°°	$19,17 \pm 0,77^{***}$ °°	$17,38 \pm 0,69^{**}$ °
IV	$9,85 \pm 0,43^\circ$	$8,13 \pm 0,40^*$ °°	$20,33 \pm 0,95^{***}$ °°	$24,47 \pm 1,11^{***}$ °°°

При сравнении динамики содержания ГК в крови пациентов II группы выявили достоверное его повышение в подгруппе ПА к 1-м суткам после операции (на $72,69 \pm 3,12\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем) с последующим снижением его прироста к 5-м и 10-м суткам (выше контрольного на $25,01 \pm 0,90\%$, $p < 0,05$ и $21,85 \pm 0,83\%$, $p < 0,05$ соответственно). В подгруппе ПВ исходно низкая концентрация ГК снижалась в течение 1-х суток после операции на $45,32 \pm 0,44\%$ ($p < 0,05$) от контрольных значений, а в дальнейшем постепенно повышалась – к 5-м суткам на $36,71 \pm 1,34\%$ ($p < 0,05$), к 10-м суткам - на $64,56 \pm 3,03\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, что отражено в таблице 5.20 и на рисунке 5.38.

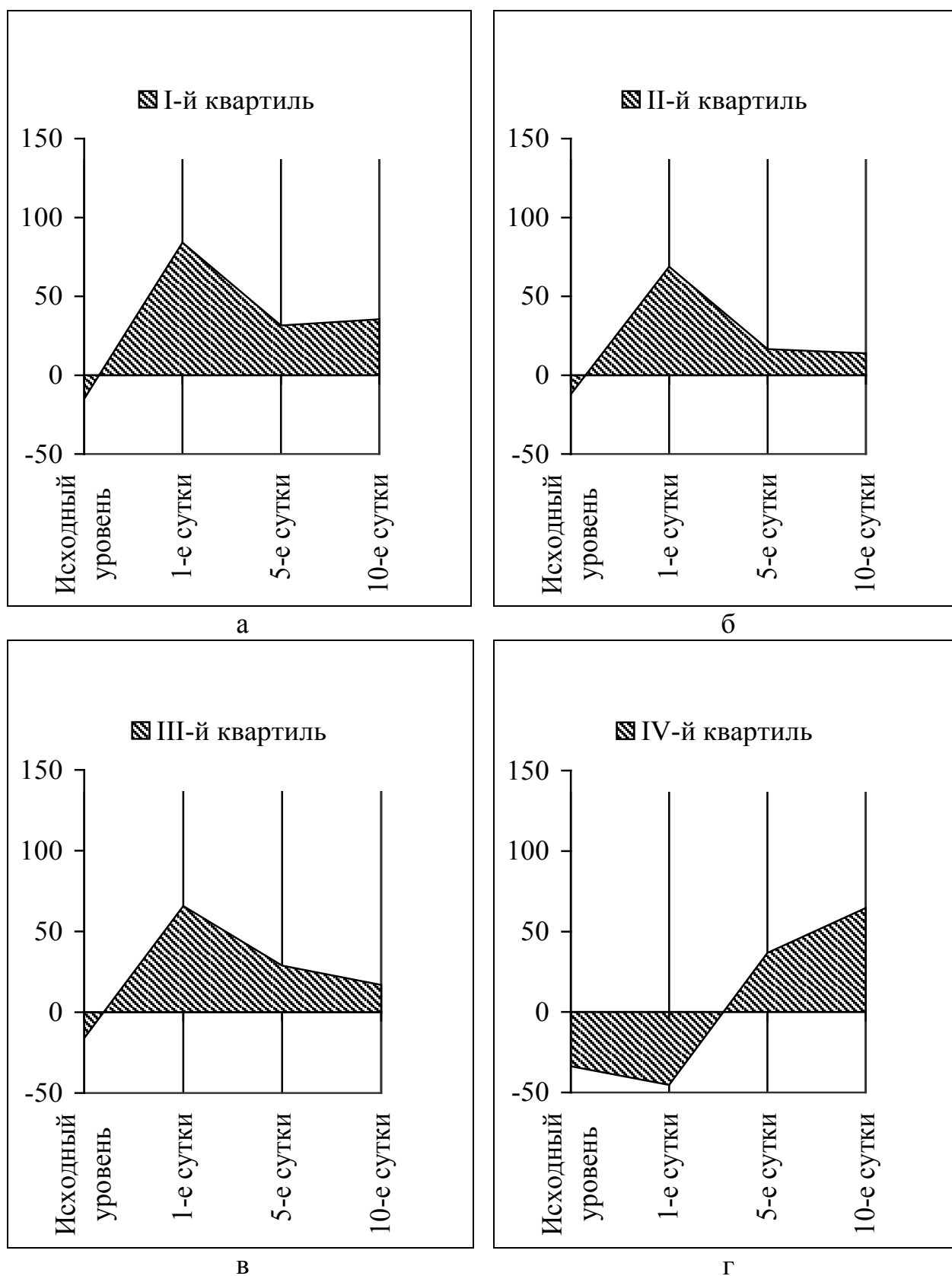


Рисунок 5.37 – Динамика прироста концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями).

Таблица 5.20 - Уровень гиалуроновой кислоты (ммоль/л) в плазме крови обследованных пациентов групп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Подгруппа	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
ПА	$2,68 \pm 0,09^{ooo}$	$2,22 \pm 0,10^*$ ooo	$4,19 \pm 0,16^{***}$ o	$3,11 \pm 0,13^*$ ooo
ПВ	$3,36 \pm 0,12^{oo}$	$4,08 \pm 0,20^{**}$ oo	$4,21 \pm 0,16^{**}$ o	$4,98 \pm 0,21^{***}$ o

Анализ динамики уровня ГК у по сравнению с исходным продемонстрировал у пациентов I-го квартиля к 1-м суткам максимальное повышение (на $116,61 \pm 5,22\%$, $p < 0,001$), тогда как к 5-м и 10-м суткам прирост показателя составил соответственно $54,66 \pm 2,10\%$ ($p < 0,001$) и $59,41 \pm 2,25\%$, $p < 0,001$ выше исходного), что отражено на рисунке 5.39.

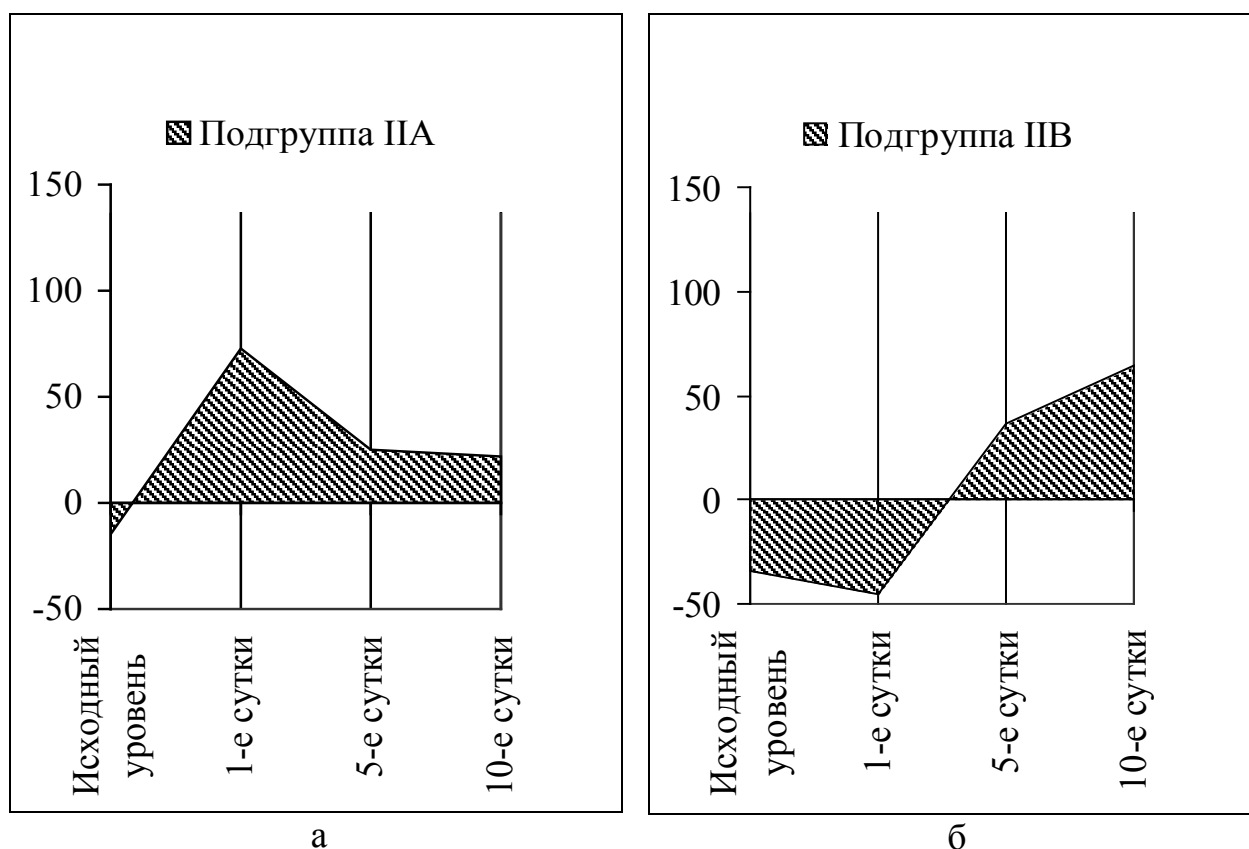


Рисунок 5.38 - Динамика прироста концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с контрольными значениями)

Во II-м кватиле в течение 1-х суток после пластики содержание ГК превышало таковое до лечения, однако, степень прироста показателя была ниже, чем в I-м кватиле. Так, к 1-м суткам уровень ГК повышался на $92,12 \pm 3,70\%$, ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, а в дальнейшем степень прироста снижалась, хотя он сохранялся выше исходного к 10-м суткам на $13,92 \pm 0,79\%$ ($p < 0,01$). У пациентов III-го кватили также к 1-м суткам после операции содержание ГК в течение 1-х суток увеличилось на $97,27 \pm 2,95\%$, ($p < 0,001$) с последующим снижением степени прироста до 10-х суток.

В IV-м кватиле, в отличие от I-III-го кватили первые сутки после АГП ознаменовались незначительным повышением показателя, однако он не достигал исходного, к 5-м суткам уровень ГК стал нарастать и его прирост был максимальным в группе и составил $106,29 \pm 4,83\%$ ($p < 0,001$), а к 10-м суткам – $148,42 \pm 6,04\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями.

В подгруппах ПА и ПВ регистрировали разнонаправленные изменения уровня ГК в течение всего периода наблюдения – в подгруппе ПА показатель резко повышался уже к 1-м суткам после операции на $102,52 \pm 4,37\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, а затем достоверно снижался, но превышал таковой до операции соответственно на $46,60 \pm 1,71\%$ ($p < 0,05$) и $42,90 \pm 1,93\%$ ($p < 0,05$), что демонстрирует рисунок 5.40.

У пациентов подгруппы ПВ 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 $148,42 \pm 6,04\%$ ($p < 0,001$) выше исходного.

Таким образом, сравнение динамики гиалуроновой кислоты у пациентов различных групп позволило установить, что у пациентов подгрупп ПВ и ПА значимый прирост показателя имел место в течение 1-5-х суток, который незначительно снижался к 10-м суткам после операции. У пациентов подгрупп IA и IB максимальный прирост уровня ГК отмечался на 5-е сутки после герниопластики, который затем в подгруппе IA снижался, а в подгруппе IB продолжал нарастать.

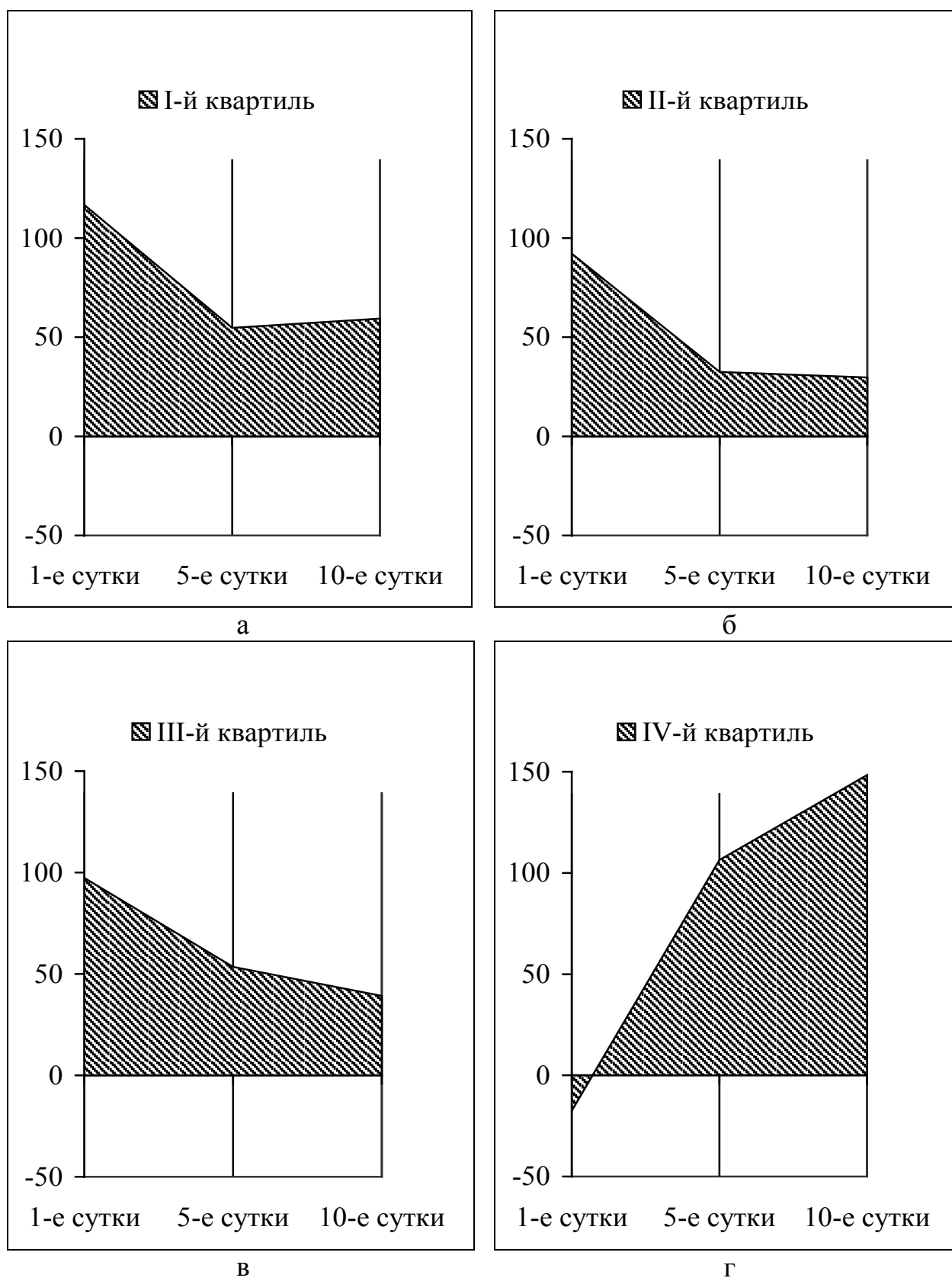


Рисунок 5.39 – Динамика прироста концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови пациентов II-й группы до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

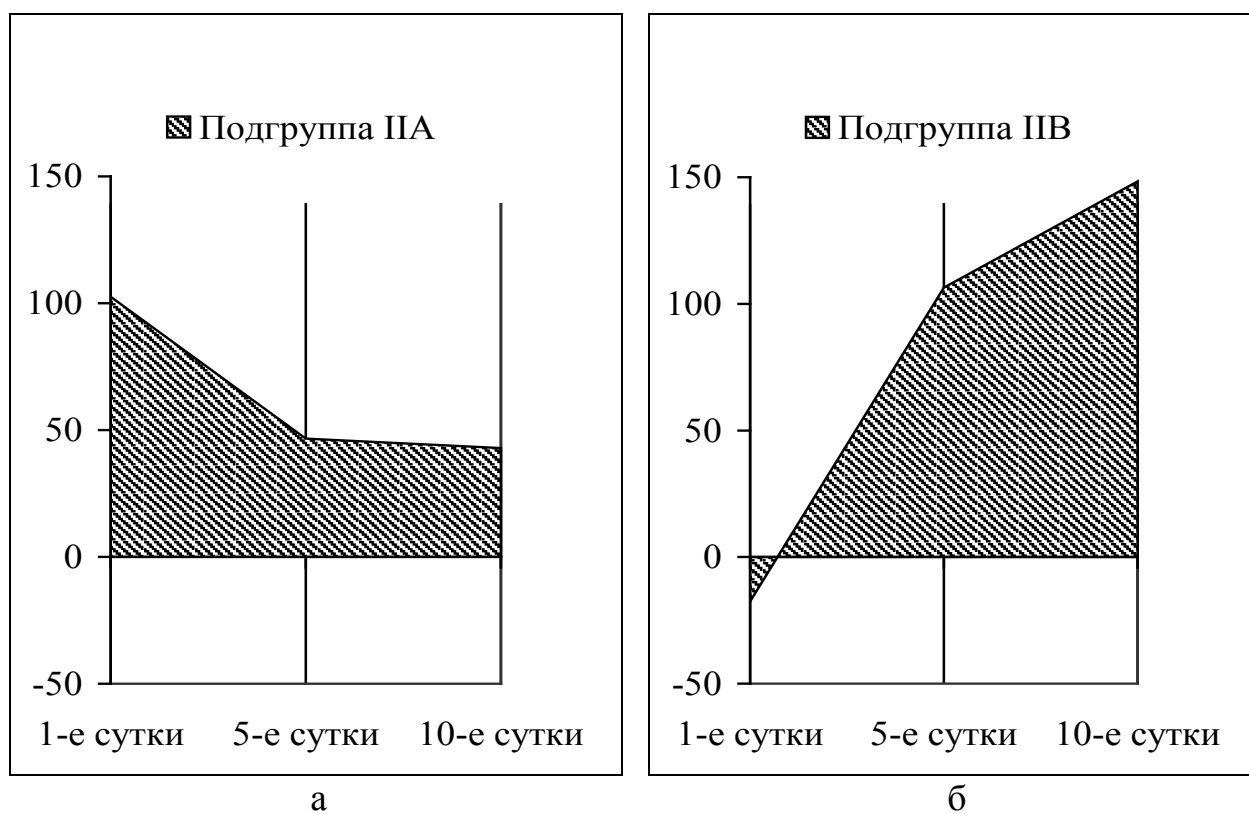


Рисунок 5.40 - Динамика прироста концентрации гиалуроновой кислоты в плазме крови пациентов подгрупп ПА (а) и ПВ (б) до и после герниопластики (в % по сравнению с исходными значениями)

5.3. Особенности метаболизма межклеточного матрикса соединительных тканей после герниопластики у пациентов с различным уровнем кортизолемии.

Учитывая роль ГК в обеспечении структурного гомеостаза межклеточного матрикса, нами прослежена динамика отношения количественных показателей, отражающих степень деструкции коллагеновых волокон матрикса (СОП+ПСОП) и неофибриллогенеза (БСОП), названный нами как коэффициент метаболизма коллагена (КМК).

При исследовании отношения СОП+ПСОП/БСОП у пациентов I-го квартиля I группы установили, что до лечения преобладали процессы деструкции коллагена над фибриллогенезом, о чем свидетельствовали значения КМК ($2,06 \pm 0,07$ ед). К 1-м суткам после АГП значения КМК возросли в 3,35 раза по сравнению с исходным (до $6,92 \pm 0,86$ ед) вследствие увеличения значений СОП+ПСОП и снижением уровня БСОП, что отражено в таблице 5.21 и на рисунке 5.41. К 10-м суткам значения СОП+ПСОП в I-м квартиле достигали исходных, а БСОП превышали значимо таковые, при этом КМК были ниже исходного ($1,16 \pm 0,09$ ед).

Таблица 5.21 – Значения коэффициента метаболизма коллагена у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$2,06 \pm 0,17$	$6,92 \pm 0,86$	$1,04 \pm 0,10$	$1,16 \pm 0,09$
II	$1,95 \pm 0,07$	$11,52 \pm 1,41$	$2,19 \pm 0,47$	$1,33 \pm 0,50$
III	$2,45 \pm 0,22$	$6,28 \pm 1,03$	$2,18 \pm 0,33$	$1,11 \pm 0,37$
IV	$2,60 \pm 0,54$	$6,50 \pm 1,28$	$1,74 \pm 0,24$	$1,06 \pm 0,52$

Спустя 5 суток после операции значения КМК снижались до $1,04 \pm 0,10$ ед, что было обусловлено двукратным приростом содержания БСОП на фоне снижения СОП+ПСОП практически до исходного уровня.

У пациентов II-го квартиля исходные значения КМК были ниже такового в I-м квартиле – $1,95 \pm 0,07$ ед, к чему привели более низкие, чем в I-м квартиле значения СОП+ПСОП и БСОП. К 1-м суткам КМК увеличился максимально – в 5,90 раз, за счет параллельного увеличения СОП+ПСОП и снижения БСОП. К 5-м суткам КМК снижался и превышал исходный – $2,19 \pm 0,47$ ед, к концу периода наблюдения за счет увеличения СОП+ПСОП в 2,59 раза при прироста БСОП в 2,31 раза по сравнению с исходными.

В III-м квартиле исходные значения КМК составили $2,45 \pm 0,22$ ед за счет преобладания СОП+ПСОП над БСОП. К 1-м суткам после операции степень деструкции коллагена возросла в 1,88 раза, а биосинтез – снизилась на одну треть, что привело к увеличению значений КМК – оно составило $6,28 \pm 1,03$ ед. На 5-е сутки КМК уменьшался до $2,18 \pm 0,33$ ед, хотя показатели деструкции и биосинтеза коллагена одинаково были выше исходных. К 10-м суткам КМК снижался до $1,11 \pm 0,37$ ед на фоне ингибирования процессов деструкции и практически двукратного увеличения биосинтеза коллагена.

У пациентов IV-го квартиля исходно самые высокие значения КМК ($2,60 \pm 0,54$ ед) были обусловлены наиболее высокими в группе значениями СОП+ПСОП и низкими значениями БСОП. В течение 1-х суток после операции значения коэффициента повышались до $6,50 \pm 1,28$ ед в связи с двукратным приростом СОП+ПСОП и незначительным снижением БСОП, что подтверждает доминирование процессов деструкции коллагена. К 5-м суткам послеоперационного периода степень деструкции незначительно снижалась, а биосинтез коллагена возрастал в 2,05 раза по сравнению с исходным, в результате КМК снизился до $1,74 \pm 0,24$ ед и оставался низким до 10-х суток ($1,06 \pm 0,52$ ед). В последнем случае это было обусловлено значимым снижением показателей процессов деструкции при сохранившихся высокими значениях показателей процессов биосинтеза коллагена.

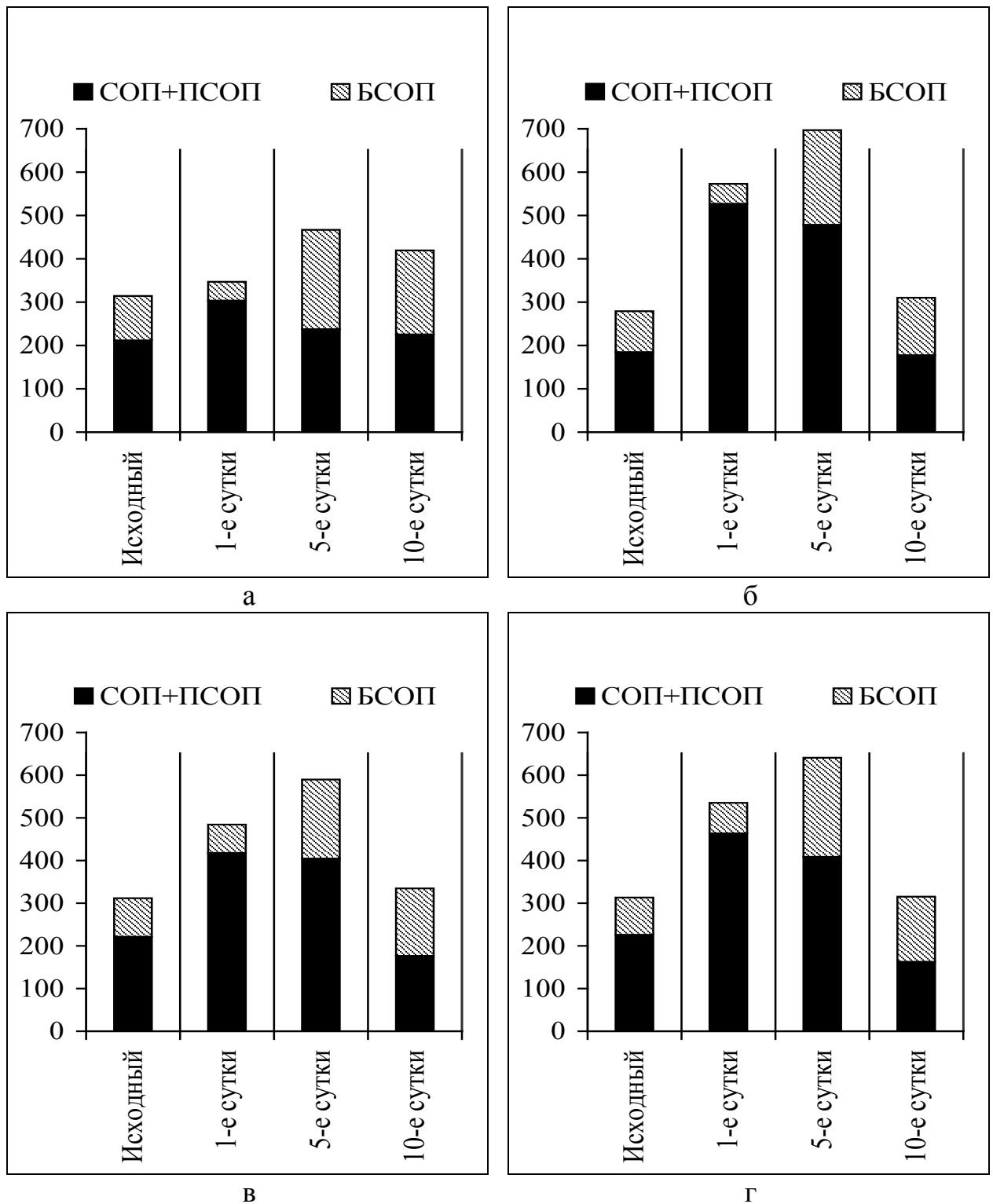


Рисунок 5.41 – Динамика изменений отношения СОП+ПСОП/БСОП у пациентов I-й группы до и после герниопластики.

Примечание: здесь и на рисунках 5.42-5.44 исходные значения (в % по сравнению с контролем), на 1-е, 5-е и 10-е сутки – в % по сравнению с исходными значениями; в I-м квартиле (а), во II-м - б, в III-м – в, в IV-м – г.

При сравнительном анализе значений КМК у пациентов подгрупп IA и IB выявили сходную динамику – повышение в течение 1-х суток после операции и снижение к 5-м суткам исследования, тогда как на 10-е сутки в подгруппе IA показатель повысился по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, а в подгруппе IB продолжал снижаться, что отражено в таблице 5.22 и на рисунке 5.42. В обеих подгруппах к 10-м суткам значения КМК не достигали исходных – в подгруппе IA за счет доминирования биосинтеза коллагена, а в подгруппе IB за счет снижения процессов коллагенолиза.

Пациенты II группы отличались исходно более высокими значениями КМК по сравнению с пациентами I-й группы. При этом, судя по значениям СОП+ПСОП, степень деструкции коллагена превышала таковую в I-й группе, более низкими были показатели биосинтеза, что отражали сниженные значения БСОП.

Таблица 5.22 - Значения коэффициента метаболизма коллагена у пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	$2,06 \pm 0,17$	$6,92 \pm 0,86$	$1,04 \pm 0,10$	$1,16 \pm 0,09$
II	$2,30 \pm 0,16$	$10,67 \pm 1,19$	$1,82 \pm 0,39$	$1,20 \pm 0,44$

У пациентов I-го квартиля II-й группы исходные значения КМК составили $2,60 \pm 0,31$ ед за счет преобладания деструктивных процессов в метаболизме коллагена. При этом показатели биосинтеза были в 2,60 раз снижены по сравнению с деструкцией, что отражено в таблице 5.23 и на рисунке 5.43. К 1-м суткам после АГП значения КМК снижались до $1,50 \pm 0,11$ ед вследствие более значимого прироста показателя биосинтеза коллагена, хотя и степень деструкции незначительно повышалась по сравнению с исходной. К 5-м суткам значения КМК повышались по сравнению с предыдущим сроком исследования - до $1,95 \pm 0,11$ ед.

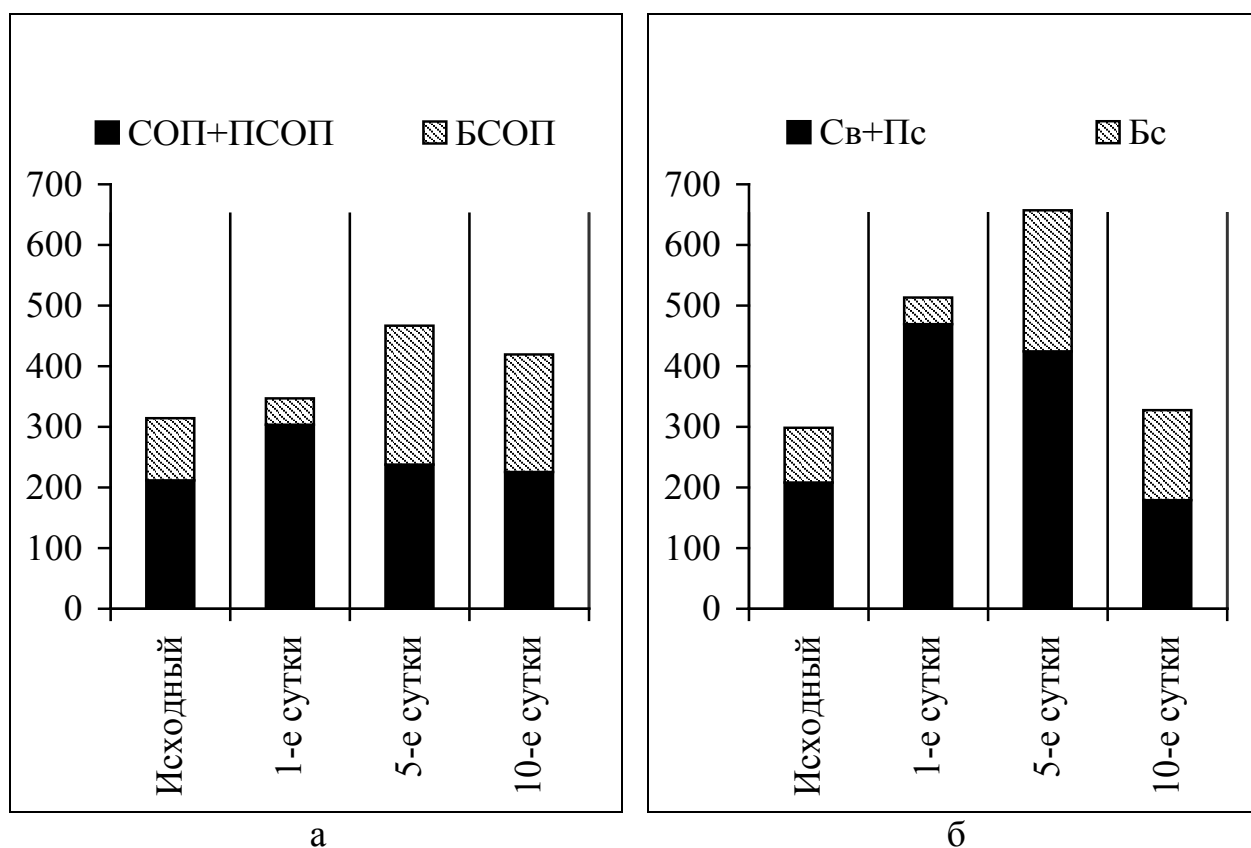


Рисунок 5.42 - Динамика изменений отношения СОП+ПСОП/БСОП у пациентов подгрупп IA и IB до и после герниопластики.

Таблица 5.23 – Значения коэффициента метаболизма коллагена у пациентов с II группы до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	2,60±0,31	1,50±0,11	1,95±0,11	1,75±0,13
II	2,47±0,15	1,53±0,18	2,50±0,13	2,42±0,21
III	2,81±0,27	1,63±0,16	2,41±0,28	2,62±0,30
IV	3,87±0,39	4,61±0,52	2,57±0,36	1,63±0,18

Во II-м квартиле исходные значения КМК были сходны с таковыми в I-м квартиле и составили $2,47 \pm 0,15$ ед. В течение 1-х суток после операции существенно возросли значения БСОП, отражающего биосинтез коллагена – в 1,92 раза по сравнению с исходным, а степень деструкции коллагена незначительно возросла, что привело к снижению значений КМК до $1,50 \pm 0,11$ ед. Однако, к 5-м суткам после АГП прирост СОП+ПСОП,

отражающих деструктивные процессы в метаболизме коллагена, возрастал, а прирост значений белоксинтетической функции стал меньше, чем на 1-е сутки исследования, вследствие чего КМК повысился до $2,50 \pm 0,13$ ед и сохранялся практически на таком уровне до 10-х суток наблюдения.

У пациентов III-го квартиля исходные значения КМК составили $2,81 \pm 0,27$ ед и были выше таковых в I-II-м квартилях за счет разнонаправленных изменений – процессы деструкции были выше таковых в I-II-м квартилях, а биосинтез – незначительно ниже. К 1-м суткам исследования КМК снизился до $1,63 \pm 0,16$ ед за счет доминирования процессов биосинтеза над деструкцией, хотя показатели обоих процессов превышали таковые до лечения. На 5-е сутки после операции значения КМК стали возрастать и достигли $2,41 \pm 0,28$ ед в результате увеличения значений СОП+ПСОП и снижения БСОП.

В IV-м квартиле имели место максимально высокие во II группе исходные значения КМК ($3,87 \pm 0,39$ ед), причиной чего были повышенные значения показателей деструкции коллагена /(СОП+ПСОП) по сравнению с другими квартилями, а также сниженные значения показателей биосинтеза коллагена (БСОП). По истечении 1-х суток после операции КМК повышался до $4,61 \pm 0,52$ ед за счет ингибирования биосинтеза коллагена, что подтверждали самые низкие значения БСОП. К 5-м суткам значения КМК составили $2,57 \pm 0,36$ ед, однако при этом значения показателей деструкции были максимальными в группе и степень прироста показателя биосинтеза коллагена возрос в 2,12 раза по сравнению с исходным.

Биосинтез коллагена продолжал нарастать к 10-м суткам исследования, что подтверждал прирост значений БСОП, а значения СОП+ПСОП снизились по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и достигали таковых на 1-е сутки после герниопластики. Выявленные изменения стали причиной снижения значений КМК к концу периода наблюдения до $1,63 \pm 0,18$ ед, которые были минимальными в группе на 10-е сутки после операции.

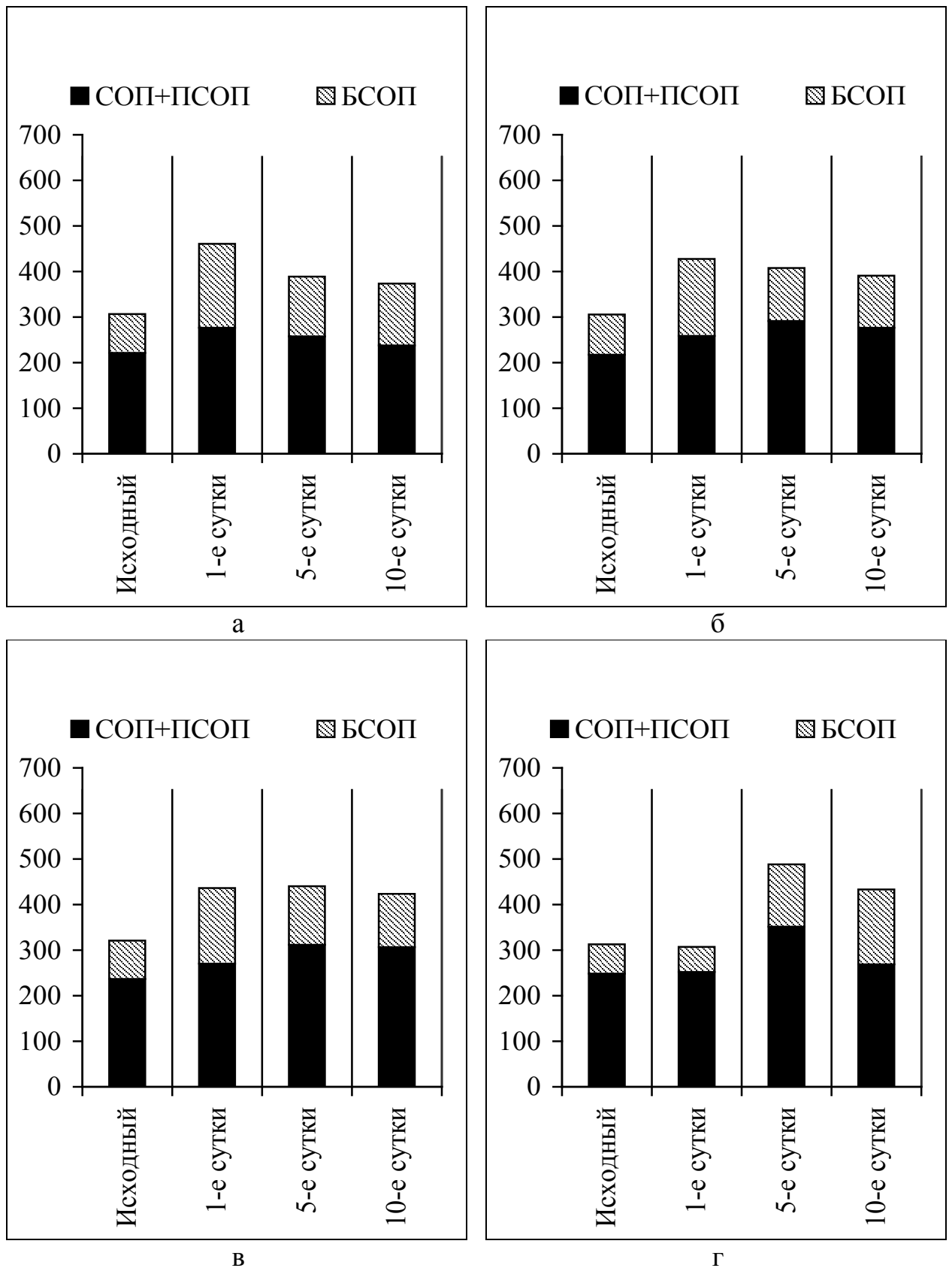


Рисунок 5.43 – Динамика изменений отношения СОП+ПСОП/БСОП у пациентов II-й группы до и после герниопластики.

Таким образом, у пациентов подгруппы ПА с послеоперационными грыжами ПБС до операции степень доминирования деструкции коллагена была выше, чем у пациентов I-й группы, но меньше, чем в подгруппе ПВ, а также более низкими были показатели биосинтеза коллагена по сравнению с таковым в I-й. группе, хотя максимально низкий исходный показатель биосинтеза белка имел место у пациентов подгруппы ПВ, что отражено в таблице 4.24 и на рисунке 5.44.

Таблица 5.24 - Значения коэффициента метаболизма коллагена у пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики ($M \pm m$)

Квартиль	Исходный	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I	2,63±0,28	1,54±0,15	2,27±0,19	2,24±0,22
II	3,87±0,39	4,61±0,52	2,57±0,36	1,63±0,18

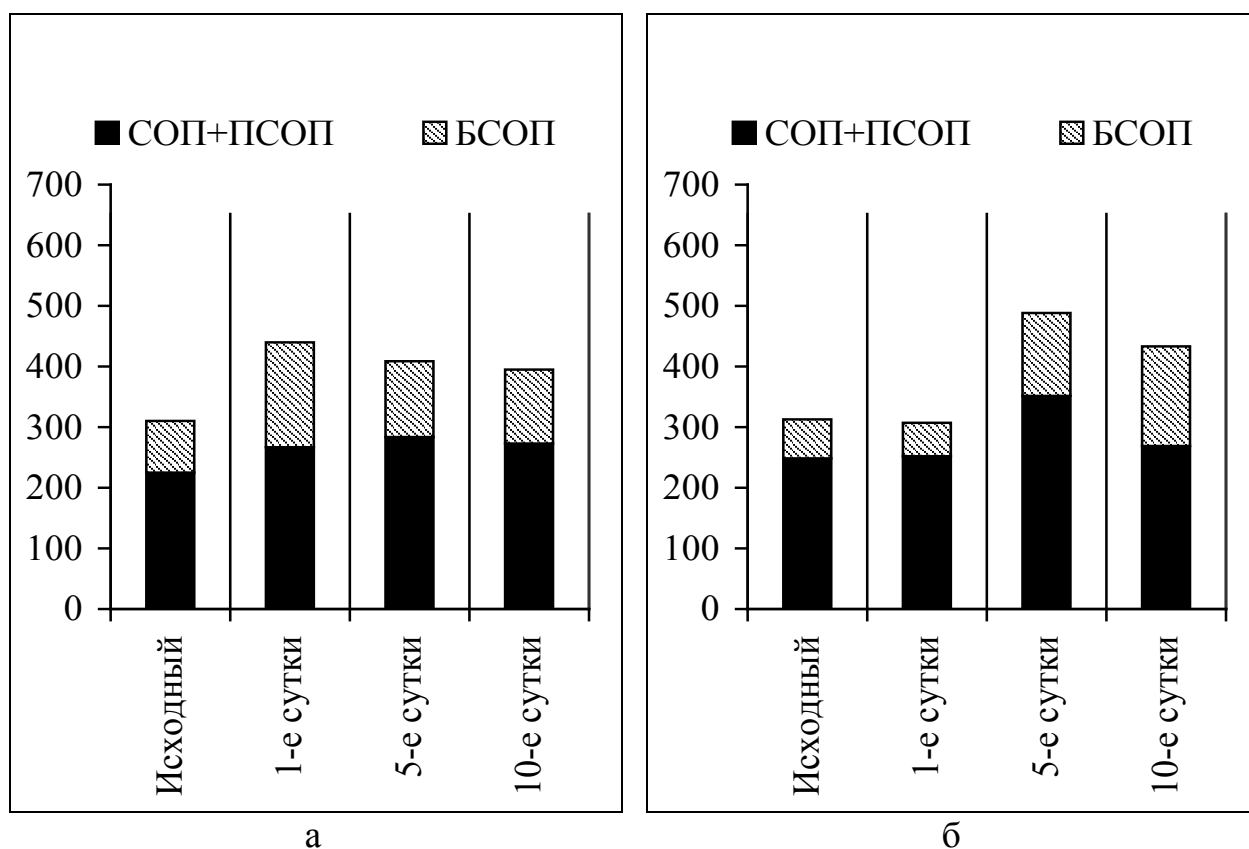


Рисунок 5.44 - Динамика изменений отношения СОП+ПСОП/БСОП у пациентов подгрупп ПА и ПВ до и после герниопластики.

У пациентов подгруппы ПА в течение всего послеоперационного периода прирост показателя биосинтеза коллагена (БСОП) доминировал над приростом показателей деструкции (СОП+ПСОП), ввиду чего значения КМК были относительно стабильными – к 1-м суткам $1,54 \pm 0,15$ ед, к 5-м суткам – $2,27 \pm 0,19$ ед, к 10-м суткам – $2,24 \pm 0,22$ ед. В подгруппе ПВ, напротив, исходно максимальные в группе значения КМК повышались к 1-м суткам после АГП (до $4,61 \pm 0,52$ ед) преимущественно вследствие более значимого снижения показателей биосинтеза коллагена на фоне стабильности процессов распада белка. К 5-м суткам степень прироста показателей деструкции коллагена, которая была максимальной в группе в данный срок исследования, превосходила таковую биосинтеза, что привело к снижению значений КМК до $2,57 \pm 0,36$ ед, что было сходным с таковым в подгруппе ПА, однако в количественном отношении значения СОП+ПСОП были выше в подгруппе ПВ. К концу периода наблюдения у пациентов подгруппы ПВ значения КМК были наименьшими во II-й группе, что при сходных с групповыми значениями показателей распада коллагена было связано с повышением значений БСОП (максимальные в группе).

Таким образом, выявленные изменения соотношения процессов деструкции и биосинтеза коллагена у пациентов, независимо от вида грыжи, к 10-м суткам исследования не восстанавливались до исходных. Установленные нами гетерогенные изменения метаболизма компонентов межклеточного матрикса у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами являются отражением измененного состояния центральных и паракринных механизмов регуляции раневого процесса после герниопластики.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

ГЛАВА 6

ПАТОГЕНЕЗ НЕОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

6.1. Патогенетические механизмы эффективного раневого процесса, реализующие фазу воспаления.

У 88% пациентов подгруппы IA с благоприятным исходом раневого процесса до АГП установили сильные прямые корреляционные связи для пары К-IL-1 β ($r=0,804$) и обратную для К-АКТГ ($r=-0,773$). Средней силы корреляционные связи имели место для показателей: К- α АРЭ ($r=0,669$), АКТГ-IFN- γ ($r=-0,641$), АКТГ-натрий ($r=0,409$) и К-натрий ($r=-0,346$). Разнонаправленная зависимость и при этом различная сила связи имела место между парами АКТГ- α АРЭ ($r=0,313$) и АКТГ- β АРЭ ($r=-0,128$), что отражено в таблице 6.1 и на рисунке 6.1. Корреляционная связь между β АРЭ и уровнем натрия в крови была слабой и обратной ($r=-0,252$) и меньше по силе связи, чем в паре АКТГ- α АРЭ ($r=0,313$).

Специфические особенности имела цитокиновая регуляция состояния ГГНС. Так, наиболее сильными были обратная корреляционная связь между уровнем К и IL-1 β ($r=-0,804$), а также прямая между АКТГ и IL-1 β ($r=0,712$). Средней силы обратная связь отмечена для пары АКТГ- IFN- γ ($r=-0,641$), тогда как изменения содержания других цитокинов (TNF- α , IL-4 и TGF- β) не продемонстрировали зависимости с уровнем К и АКТГ.

На фоне исходно повышенного уровня IL-1 β (на $30,22 \pm 1,16\%$ ($p < 0,001$ по сравнению с контролем) отсутствовало конкурентное ингибирование продукции АКТГ посредством PGE₂ ($r=-0,270$), а также была снижена простагландин-опосредованная КТРГ-вазопрессинового звена виду снижения концентрации PGE₂ (на $6,94 \pm 0,30\%$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Таблица 6.1 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы А в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-АКТГ	-0,773	-0,528
К- α АРЭ	0,669	0,259
К- β АРЭ	0,257	-0,077
К-Na	-0,346	0,205
К-IL-1 β	-0,804	-0,241
К-IL-4	-0,219	0,151
К- TGF- β	0,307	-0,176
АКТГ-Na	0,109	-0,535
АКТГ- α АРЭ	0,313	-0,418
АКТГ- β АРЭ	-0,128	0,338
АКТГ-IL-1 β	0,712	0,362
АКТГ-TNF- α	-0,225	0,088
АКТГ-IFN- γ	-0,641	-0,213
АКТГ-PGE ₂	-0,270	0,819

С целью анализа патогенетических механизмов на разных этапах раневого процесса была проанализирована динамика и корреляционные связи между ведущими центральными, системными и тканевыми регуляторами в течение 1-х, 5-х и 10-х суток послеоперационного периода. У пациентов подгруппы IA с благоприятным исходом раневого процесса к 1-м суткам (фаза воспаления) после АГП сохранялась обратная связь между К-АКТГ, однако сила связи стала средней ($r=-0,528$).

Очевидно, не только высокий прирост содержания К (на $46,48 \pm 3,77\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контрольным) привел к снижению плазменного уровня АКТГ (К-АКТГ $r=-0,528$) на фоне инверсии прямой связи в паре АКТГ- α АРЭ до $r=-0,418$.

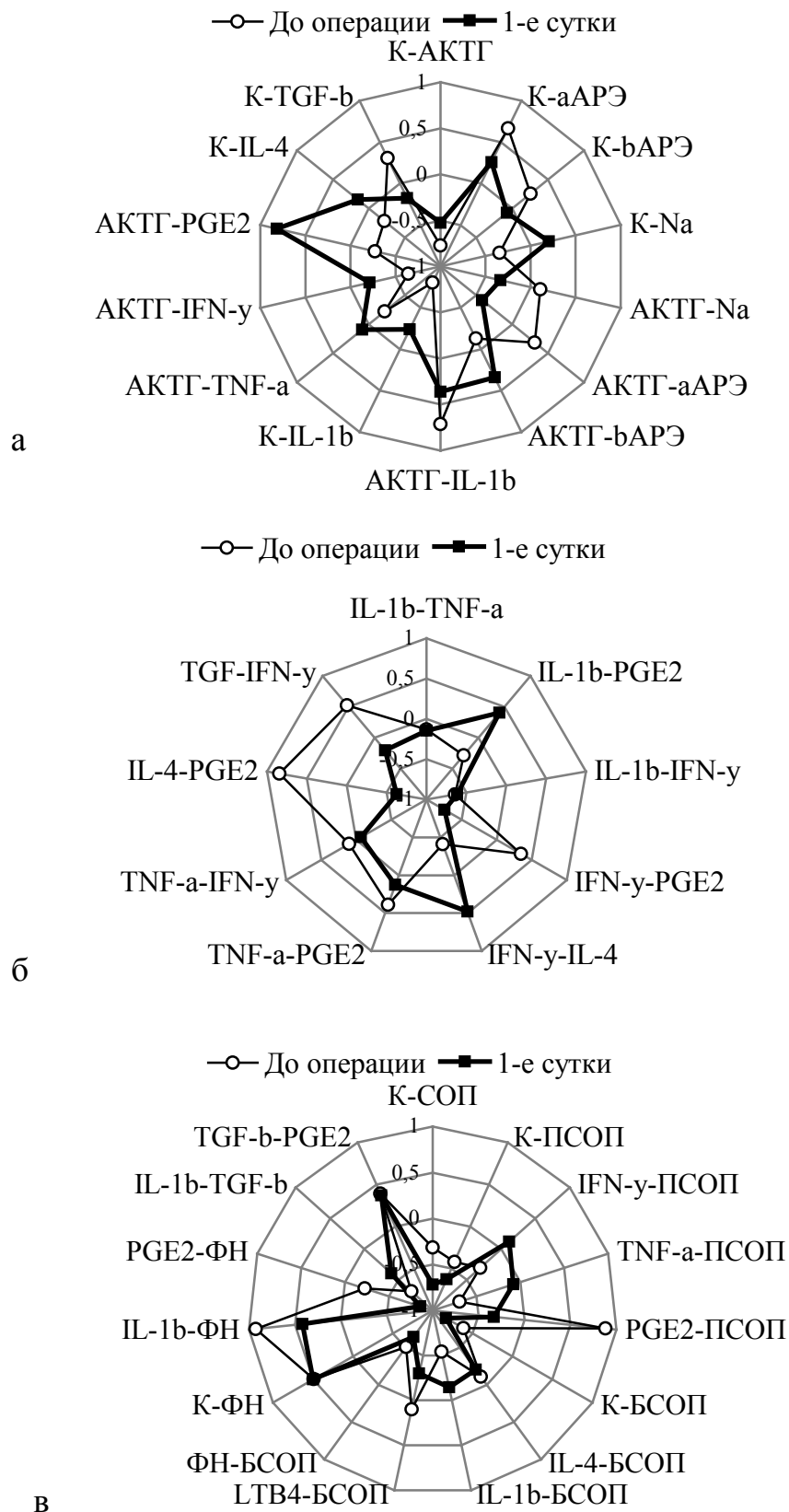


Рисунок 6.1 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IA до операции и на 1-е сутки после герниопластики.

Отсутствие стимулирующего влияния PGE_2 в звене КТРГ-вазопрессин подтверждает инверсия и ослабление корреляционной связи АКТГ- PGE_2 на 1-е сутки после операции $r=0,819$. Цитокиновый механизм регуляции ГГНС, оказался несущественным ввиду снижения плазменного уровня $\text{IL-1}\beta$ (на $10,79\pm 0,43\%$, $p<0,05$ по сравнению с исходным) на фоне отсутствия ингибирующего влияния PGE_2 на секрецию $\text{IL-1}\beta$ при неизменной по сравнению с исходной концентрацией $\text{TNF-}\alpha$, что подтверждает снижение силы корреляционной связи АКТГ- $\text{IL-1}\beta$ до $r=0,362$ и очень слабая связь АКТГ- $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0,088$). К 1-м суткам после операции регистрировали повышение содержания в крови $\text{IFN-}\gamma$ по сравнению с контролем, а сила обратной корреляционной связи в паре АКТГ- $\text{IFN-}\gamma$ снижалась ($r=-0,213$). Изучение реакции цитокинового и эйкозаноидного звена в регуляции раневого процесса в течение 1-х суток после АГП позволило выявить инверсию прямой корреляционной связи между продукцией IL-4 и PGE_2 ($r=-0,624$) в результате разнонаправленных изменений содержания данных веществ, инверсию прямой связи в паре $\text{IFN-}\gamma$ - PGE_2 до $r=-0,744$, а также снижение силы связи в паре $\text{TNF-}\alpha$ - PGE_2 до 0,127, что отражено в таблице 6.2. Имела место инверсия обратной связи средней силы между $\text{IFN-}\gamma$ и IL-4 ($r=-0,408$) на прямую ($r=0,477$), что было обусловлено более значимым увеличением концентрации IL-4 по сравнению с приростом уровня $\text{IFN-}\gamma$.

Конкурентные взаимоотношения между продукцией $\text{IFN-}\gamma$ и $\text{TGF-}\beta$ были ослаблены, что отражала обратная связь между показателями ($r=-0,204$). В роли фактора торможения секреции PGE_2 выступал IL-4 , прирост концентрации которого к 1-м суткам после операции составил $16,09\pm 0,55$, $p<0,05$ по сравнению с контролем.

Отражением катаболического действия К служило усиление исходных обратных корреляционных связей средней силы между К-СОП ($r=-0,316$) и К-ПСОП ($r=-0,420$) к 1-м суткам после операции – соответственно $r=-0,717$ и $r=-0,629$, что отражено в таблице 6.3.

Таблица 6.2 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IA в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,130	-0,147
IL-1 β -PGE ₂	-0,285	0,406
IL-1 β – IFN- γ	-0,637	-0,613
IFN- γ -IL-4	-0,408	0,477
IFN- γ -PGE ₂	0,351	-0,744
TNF- α -PGE ₂	0,392	0,127
TNF- α - IFN- γ	0,104	-0,066
IL-4- PGE ₂	0,876	-0,624
TGF- β - IFN- γ	0,524	-0,204

Выявленная на 1-е сутки после операции в подгруппе IA ареактивность продукции TNF- α на фоне угнетения секреции PGE₂ привела к изменению роли других факторов. Среди провоспалительных цитокинов регистрировали прирост по сравнению с контролем содержания IL-1 β (на 15,33 $\pm$ 1,68%, $p < 0,05$) и IFN- γ (на 10,95 $\pm$ 0,42%, $p < 0,01$), при этом ингибирующее влияние IL-4 на секрецию интерферона было снижено. Компенсаторным механизмом, направленным на сохранение физико-химических свойств межклеточного вещества соединительных тканей передней брюшной стенки в условиях повышенного содержания IL-1 β и IFN- γ , можно считать гликозаминогликаны и гликопротеины. Так, к 1-м суткам после операции у пациентов подгруппы IA с благоприятным исходом значимо возросло содержание ФН (на 24,71 $\pm$ 1,15%, $p < 0,05$ по сравнению с контролем) и снизилась концентрация ГК (на 38,24 $\pm$ 1,33%, $p < 0,05$ по сравнению с контрольной).

Корреляционная связь К-ФН сохранялась на уровне таковой до операции – прямой и средней силы (соответственно $r = 0,499$). При этом повышение уровня К усиливало обратную корреляционную связь с ГК ($r = -0,691$).

Таблица 6.3 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IA в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К – СОП	-0,316	0,717
К – ПСОП	-0,420	0,629
К – БСОП	-0,617	-0,833
К – ФН	0,487	0,499
IL-1 β - TGF- β	-0,690	-0,394
TGF- β – PGE ₂	0,392	0,370
IL-1 β – ФН	0,925	0,416
PGE ₂ - ФН	-0,225	-0,859
IL-4 - БСОП	-0,111	-0,202
IL-1 β - БСОП	-0,543	-0,145
IFN- γ - ПСОП	-0,310	0,117
TNF- α - ПСОП	-0,694	-0,083
ФН – БСОП	-0,510	-0,644
PGE ₂ – ПСОП	-0,323	-0,321
LTB ₄ - БСОП	0,099	-0,299

Обращало на себя внимание увеличение отрицательной корреляционной связи между ФН и БСОП ($r=-0,644$), хотя при этом уровень ФН повышался на $24,71 \pm 1,15\%$ ($p < 0,05$), а БСОП – снижался на $55,82 \pm 1,91\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными значениями.

До АГП у пациентов подгруппы IB установили однонаправленные изменения уровня К в крови (превышал контрольный на $78,11 \pm 3,19\%$, $p < 0,05$) и содержания АКТГ (выше на $19,62 \pm 1,34\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем), а прямая корреляционная связь К-АКТГ ослабевала ($r=0,206$). До лечения сила и направление корреляционной связи между парами показателей К- α АРЭ и К- β АРЭ отличались (соответственно $r=-0,345$ и $r=0,679$, аналогично между парами АКТГ- α АРЭ и АКТГ- β АРЭ – $r=-0,439$ и

$r=0,707$, что отражено в таблице 6.4 и на рисунке 6.2. Сохранялась весомой была роль КТРГ в стимуляции продукции АКТГ, опосредованная PGE_2 – АКТГ- PGE_2 ($r=0,814$). Плазменные уровни АКТГ и PGE_2 превышали контрольные соответственно на $29,52 \pm 1,10$ ($p < 0,05$) и $27,88 \pm 1,24\%$ ($p < 0,05$).

Корреляционные связи между АКТГ и провоспалительными циткинами были различной силы: АКТГ-IL-1 β ($r=-0,332$), АКТГ-IFN- γ ($r=0,124$), сильная обратная связь АКТГ-TNF- α ($r=-0,767$) позволяла предположить весомую роль дефицита TNF- α в гиперсекреции АКТГ. Уиление функциональной связи между IL-1 β и PGE_2 ($r=0,573$), а также инверсия и ослабление связи между TNF- α и PGE_2 ($r=0,415$) подтверждает ведущую роль IL-1 β в контроле секреции АКТГ.

К 1-м суткам после АГП усиливалась корреляционная связь АКТГ-IL-1 β ($r=0,743$) и имела место инверсия прямой корреляционной связи АКТГ- PGE_2 ($r=-0,814$). Снижение содержания IL-1 β и PGE_2 привело к инверсии связи между показателями ($r=0,573$).

Цитокиновое звено регуляции ГГНС также изменялось к 1-м суткам после АГП: отмечали усиление прямой связи в паре АКТГ-IFN- γ ($r=0,773$), при этом сохранялась сильная обратная связь АКТГ-TNF- α ($r=-0,809$), что отражено в таблице 6.5.

При этом уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IFN- γ и TNF- α) снижались по сравнению с контролем (соответственно на $24,41 \pm 1,15\%$, $16,58 \pm 1,07\%$ и $23,53 \pm 1,20$, $p < 0,05$), а содержание TNF- α оставалось на исходном уровне, что предотвращало снижение синтеза К, продукция которого возрастала (К-TNF- α - $r=0,320$).

Обращали на себя внимание инверсия и усиление прямой корреляционной связи между IL1- и PGE_2 ($r=0,573$), IFN- γ - PGE_2 ($r=0,877$), инверсия и усиление обратной связи в паре IFN- γ -IL-4 ($r=-0,908$), а также сильная обратная связь в паре IL-4- PGE_2 ($r=-0,861$), что в целом подтверждает доминирование противовоспалительного эффекта IL-4.

Таблица 6.4 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IB в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
K-АТКГ	0,461	0,206
K- α APЭ	-0,345	-0,114
K- β APЭ	0,679	0,228
K-Na	-0,130	-0,101
K-IL-1 β	-0,224	-0,319
K-IL-4	-0,257	0,216
K-TGF- β	-0,107	-0,520
АКТГ-Na	-0,279	-0,303
АКТГ- α APЭ	-0,439	0,330
АКТГ- β APЭ	0,707	-0,558
АКТГ-IL-1 β	-0,332	0,743
АКТГ-TNF- α	-0,767	-0,809
АКТГ-IFN- γ	0,124	0,133
АКТГ-PGE ₂	0,904	0,814

Если до лечения из группы провоспалительных цитокинов наиболее низкими были значения TNF- α , то к 1-м суткам на фоне стабильности концентрации TNF- α равноценное снижение уровня IL-1 β и IFN- γ привело к пропорциональности соотношения провоспалительных цитокинов к таковому в контрольной группе, хотя в количественном отношении их уровень был в равнозначной степени ниже контроля.

Отражением повышенной кортизолемии и увеличения секреции IL-4 стали изменения показателей метаболизма межклеточного вещества соединительных тканей передней брюшной стенки. Установили усиление прямой корреляционной связи в паре провоспалительных IL-1 β и IFN- γ ($r=0,695$), что было обусловлено параллельным снижением концентрации обоих цитокинов по сравнению с контрольным.

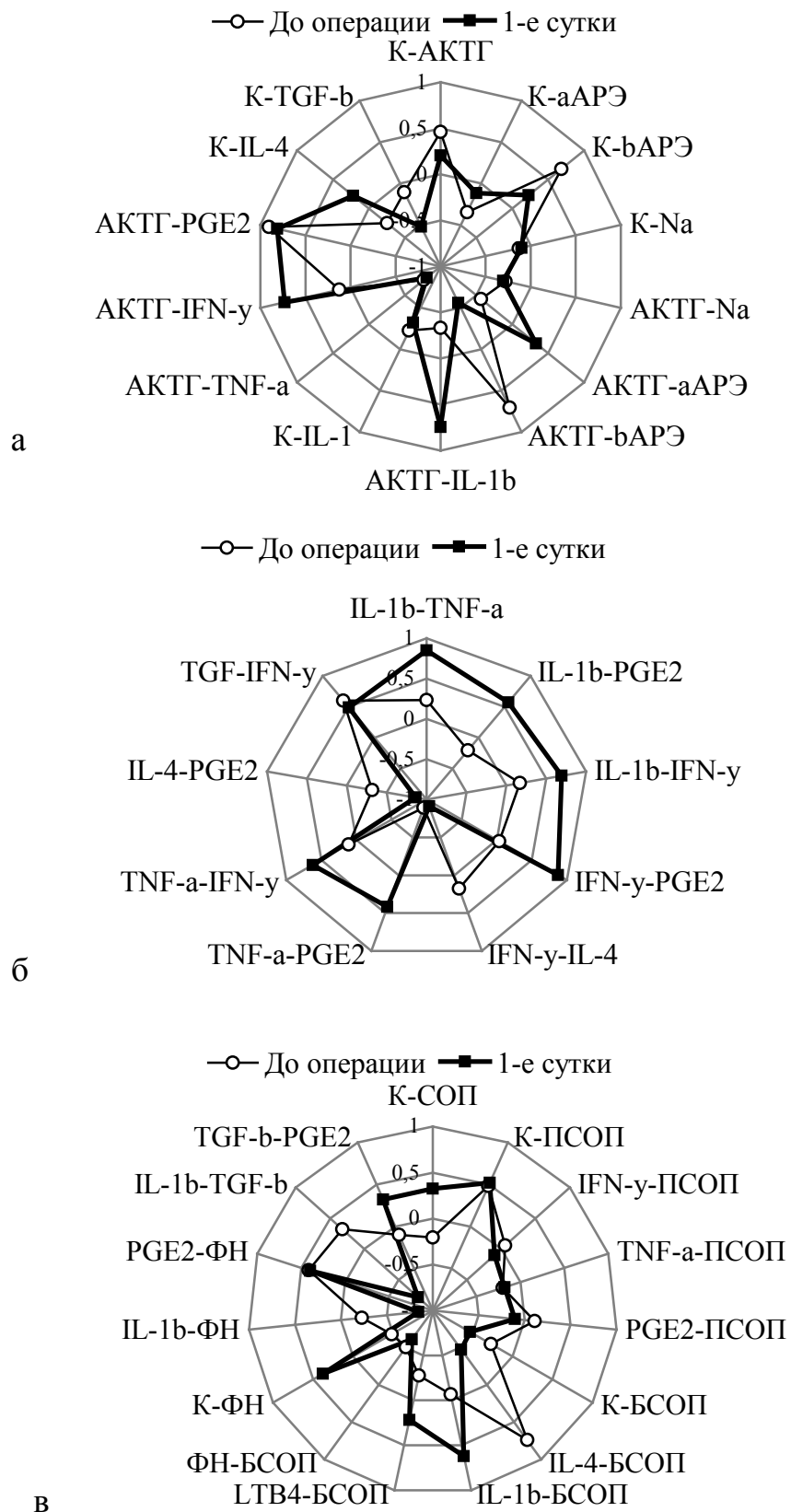


Рисунок 6.2 – Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IB до операции и на 1-е сутки после герниопластики.

Таблица 6.5 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IB в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,232	0,850
IL-1 β - IFN- γ	0,171	0,695
IL-1 β -PGE ₂	-0,206	0,573
IFN- γ -IL-4	0,077	-0,908
IFN- γ -PGE ₂	0,038	0,877
TNF- α – IFN- γ	0,113	0,624
TNF- α -PGE ₂	-0,892	0,415
IL-4- PGE ₂	-0,318	-0,861
TGF- β – IFN- γ	0,598	0,492

Снижение продукции IFN- γ и LTB₄ также сопровождалось повышением силы их корреляционной связи IFN- γ -LTB₄ ($r=0,890$).

Катаболическое действие К проявилось инверсией и усилением корреляционной связи в паре К-СОП – исходная слабая обратная связь к 1-м суткам послеоперационного периода стала прямой и усилилась ($r=0,326$).

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, нивелирующих катаболического эффекта возросшего уровня К. Свидетельством таковой может быть увеличение прямой корреляционной связи между К-ПСОП ($r=0,519$), а также прирост концентрации ФН в течение 1-х суток послеоперационного периода (на $27,81 \pm 1,22\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контрольным), что отражено в таблице 6.6.

Таблица 6.6 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IB в 1-е сутки после герниопластики первичных грыж передней брюшной стенки

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-СОП	-0,206	0,326
К-ПСОП	0,482	0,519
К-БСОП	-0,270	-0,535
К-ФН	-0,484	0,372
IL-1 β – TGF- β	0,319	-0,784
TGF- β - PGE ₂	-0,102	0,321
IL-1 β – ФН	-0,228	-0,844
PGE ₂ – ФН	0,413	0,395
IL-4-БСОП	0,742	-0,475
IL-1 β - БСОП	-0,068	0,619
IFN- γ - ПСОП	0,055	-0,102
TNF- α - ПСОП	-0,202	-0,180
ФН-БСОП	-0,503	-0,612
PGE ₂ - БСОП	0,110	-0,103
LTB ₄ - БСОП	-0,277	0,216

Исследование исходных показателей (до АГП) у пациентов II группы при эффективном (благоприятном) разрешении раневого процесса позволило установить повышенный плазменный уровень К (на $35,91 \pm 1,23\%$, $p < 0,001$) по сравнению с контролем (подгруппа ПА), при этом содержание АКТГ было снижено – на $66,05 \pm 2,73\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Корреляционный анализ изученных исходных показателей центральных механизмов регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПА с благоприятным исходом лечения послеоперационных грыж позволил установить до операции достоверную обратную корреляционную связь средней силы для пары К-АКТГ ($r = -0,511$) и К- α АРЭ ($r = -0,299$, а также

сильную обратную корреляционную связь в паре К-TGF- β ($r=-0,804$), прямую – К-IL-4 ($r=0,551$), что отражено в таблице 6.7. Выявленная обратная зависимость между уровнями К и АКТГ отражала сохранение функциональной обратной связи в ГНС. Слабые корреляционные связи между парами К- β АРЭ ($r=0,218$) и АКТГ- β АРЭ ($r=0,244$) свидетельствуют о нивелировании симпато-адреналового звена в стимуляции продукции АКТГ и К. Вклад КТРГ-вазопрессинового механизма активирующего влияния на секрецию АКТГ был незначительным, что подтверждала прямая слабая корреляционная связь между β АРЭ и уровнем натрия в крови ($r=0,244$).

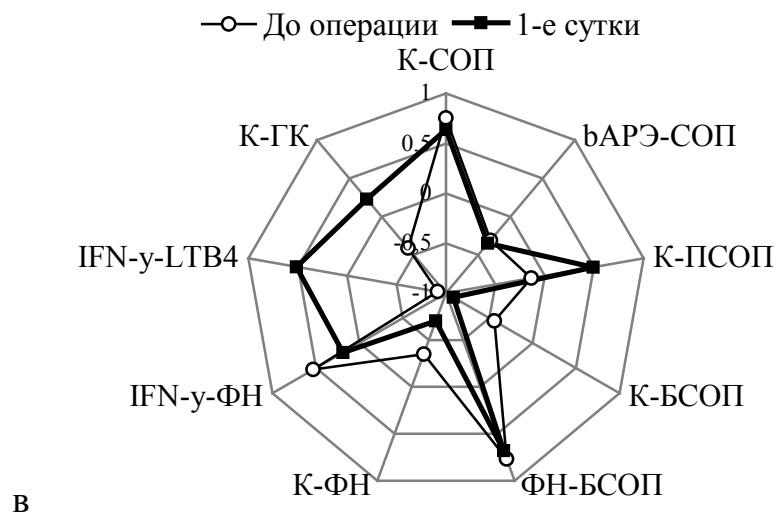
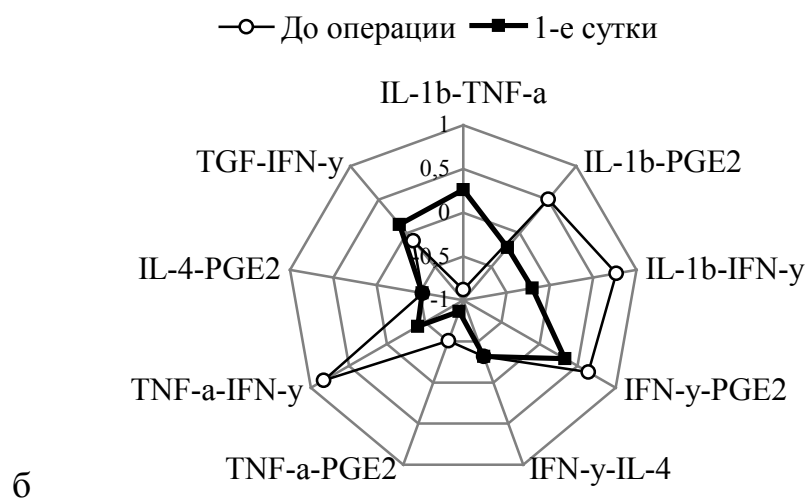
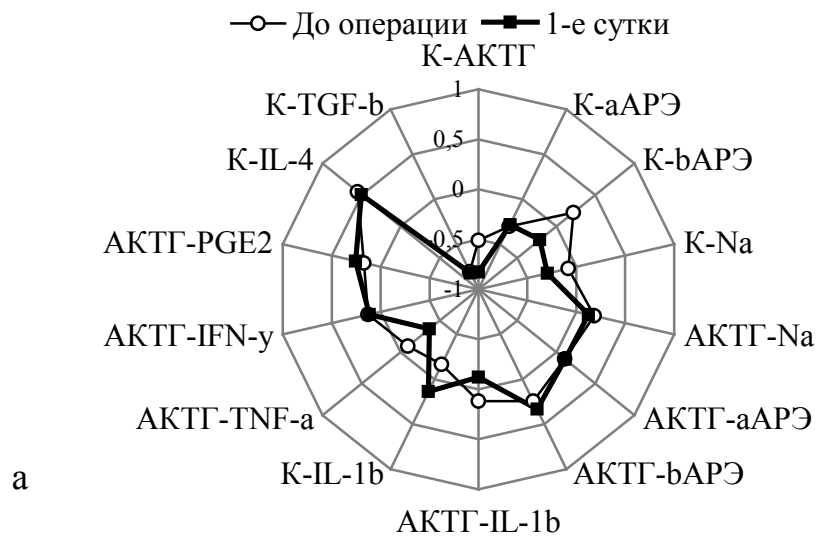
Таблица 6.7 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПА в 1-е сутки после герниопластики послеоперационных грыж передней брюшной стенки

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-АКТГ	-0,511	-0,826
К- α АРЭ	-0,299	-0,281
К- β АРЭ	0,218	-0,215
К-Na	-0,084	-0,294
К-IL-1 β	-0,163	0,137
К-IL-4	0,551	0,503
К-TGF- β	-0,804	-0,817
АКТГ-Na	0,186	0,124
АКТГ- α АРЭ	0,106	0,111
АКТГ- β АРЭ	0,244	0,333
АКТГ-IL-1 β	0,117	-0,122
АКТГ-TNF- α	-0,095	-0,370
АКТГ-IFN- γ	0,128	0,115
АКТГ-PGE ₂	0,169	0,256

Цитокиновое звено регуляции состояния ГГНС не имело существенного влияния, о чем свидетельствовали низкие значения корреляционных связей между уровнями провоспалительных цитокинов, с одной стороны, и АКТГ и кортизолом – с другой. Также несущественной оказалась роль PGE_2 в стимуляции КТРГ-вазопрессиновой регуляции секреции АКТГ ($r=0,169$), что отражено на рисунке 6.3.

У пациентов подгруппы ПА с благоприятным исходом раневого процесса к 1-м суткам (фаза воспаления) после АГП становилась сильной обратная связь между кортизолом и АКТГ ($r=-0,826$). При этом степень повышения уровня К превысила в количественном отношении степень снижения плазменного уровня АКТГ (соответственно на $50,26 \pm 2,04\%$ и $79,23 \pm 2,83\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем). За счет прироста К сила взаимосвязи уменьшалась в парах К- $\alpha\text{АРЭ}$ ($r=-0,281$), АКТГ- $\alpha\text{АРЭ}$ ($r=0,111$). К 1-м суткам после операции нами выявлено снижение уровня PGE_2 на $21,98 \pm 1,04\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с контрольным) в условиях сходной с контролем $\beta\text{АРЭ}$.

Возрастала сила прямой корреляционной связи в паре АКТГ- PGE_2 на 1-е сутки после операции $r=0,256$. Роль провоспалительных цитокинов оказалась несущественной, их содержание в плазме крови недостоверно отличалось от контрольного, за исключением $\text{TNF-}\alpha$ (повышался на $25,44 \pm 1,17\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем), а корреляционные связи с продукцией К и АКТГ были слабыми и недостоверными. В то же время, обращали на себя внимание сохранение на дооперационном уровне сильной обратной корреляционной связи К с $\text{TGF-}\beta$ ($r=-0,817$, до лечения $r=-0,804$) и средней силы прямой связи уровня К с IL-4 ($r=0,503$, до лечения $r=0,551$). Вследствие повышения плазменного уровня $\text{IL-1}\beta$ (на $5,86 \pm 0,21\%$, $p < 0,05$) к 1-м суткам после операции и отсутствия ингибирующего влияния PGE_2 , содержание которого снижалось по сравнению с контролем, ведущее провоспалительное значение приобрел $\text{TNF-}\alpha$, содержание которого существенно возросло.



в

Рисунок 6.3 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПА до операции и на 1-е сутки после герниопластики.

Данное положение подтверждают низкие значения корреляционных связей в паре АКТГ-IL-1 β ($r=-0,122$) и усиление связи АКТГ-TNF- α ($r=-0,370$). Средней силы прямая связь в паре К-IL-4 до операции ($r=0,551$) уменьшалась и составила к 1-м суткам после АГП $r=0,503$, тогда как стабильно сильной сохранялась обратная связь между кортизолом и TGF- β ($r=-0,804$). При этом содержание IFN- γ в плазме крови значимо не изменялось по сравнению с контрольным, а уровень IL-4 – достоверно повышался на $22,79 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$).

Анализ взаимосвязей цитокинов и эйкозаноидов в подгруппе ПА 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 - PGE $_2$ ($r=-0,216$), сохранение силы обратной связи в парах IFN- γ -IL-4 ($r=-0,316$) и IL-4- PGE $_2$ ($r=-0,527$), а также увеличение силы обратной связи в паре TNF- α - PGE $_2$ ($r=-0,866$) что отражено в таблице 6.8. При этом концентрация TNF- α и IL-1 β повышалась соответственно на $25,82 \pm 0,99\%$ ($p < 0,001$) и $5,86 \pm 0,21\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, 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 ($r=-0,204$).

До АГП имели место сильная прямая связь между парами показателей – К-СОП ($r=0,755$) и ФН-БСОП ($r=0,765$), обратная для пары IFN- γ -LTB4 ($r=-0,916$). Средней силы прямая связь наблюдалась для IFN- γ -ФН ($r=0,530$), а обратная – для К-БСОП ($r=-0,444$), К-ФН ($r=-0,352$) и К-ГК ($r=-0,410$).

К 1-м суткам после операции отмечалось сохранение связи еще более повышенного по сравнению с исходным уровня К с СОП ($r=0,637$), усиление связи в паре ПСОП ($r=0,492$) и ГК ($r=0,228$), что отражено в таблице 6.9. При этом плазменный уровень ГК значимо повышался (на $82,99 \pm 3,87\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контрольным).

Таблица 6.8 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПА в 1-е сутки после герниопластики послеоперационных грыж передней брюшной стенки

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,881	0,262
IL-1 β -PGE ₂	0,506	-0,216
IL-1 β - IFN- γ	0,765	-0,204
IFN- γ -IL-4	-0,317	-0,316
IFN- γ -PGE ₂	0,664	0,334
TNF- α - IFN- γ	0,833	-0,401
TNF- α -PGE ₂	-0,508	-0,866
IL-4- PGE ₂	-0,529	-0,527
IFN- γ - TGF- β	-0,114	0,127

Таблица 6.9 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПА в 1-е сутки после аллогерниопластики послеоперационных грыж передней брюшной стенки

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IFN- γ – ФН	0,530	0,187
IFN- γ -LTB ₄	-0,916	0,513
К-СОП	0,755	0,637
К-ПСОП	-0,137	0,492
К-БСОП	-0,444	-0,916
К-ФН	-0,352	-0,703
ФН-БСОП	0,765	0,681
К-ГК	-0,410	0,228
β АРЭ-СОП	-0,308	-0,349

Содержание ФН было низким, а сила его корреляционной связи с БСОП снижалась ($r=0,681$). При этом наиболее значимый прирост уровня TNF- α по сравнению с другими цитокинами.

У пациентов подгруппы ПВ с благоприятным исходом АГП до операции определялся максимально высокий по сравнению с контролем был исходный (до лечения) уровень К, прирост которого составил $90,63 \pm 3,25\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, тогда как содержание АКТГ оказалось ниже на $29,15 \pm 1,15\%$ ($p < 0,01$). Корреляционная связь К-АКТГ сохранялась обратной и средней силы ($r = -0,335$), что отражает поддержание функциональной обратной связи в ГНС. Сравнение адренергических влияний на продукцию АКТГ показало слабую обратную связь в паре АКТГ- α АРЭ ($r = -0,162$) и сильную прямую связь между АКТГ и β АРЭ ($r = 0,763$), что отражено в таблице 6.10 и на рисунке 6.4. При этом сниженный уровень К прямо коррелировал с чувствительностью β АРЭ ($r = 0,679$), но не α АРЭ ($r = -0,064$). Признаком активации вазопрессинного звена стал сниженный уровень натрия в крови (на $7,83 \pm 0,03\%$, $p < 0,01$) по сравнению с контролем, а также обратная средней силы связь К-натрий ($r = -0,372$) и между АКТГ-натрий ($r = -0,526$).

Роль цитокинов проявлялась в усилении обратной связи в паре АКТГ-TNF- α ($r = -0,764$), тогда как в парах АКТГ-IL-1 β , АКТГ-IFN- γ и АКТГ-PGE корреляционной зависимости показателей не выявили (соответственно $r = 0,277$, $r = 0,156$ и $r = -0,217$). Учитывая низкую продукцию TNF- α ($79,29 \pm \%$ от контрольного, $p < 0,05$) и PGE₂ у пациентов данной подгруппы до лечения, несмотря на незначительно повышенный уровень IL-1 β (на $9,33 \pm \%$, $p < 0,01$ по сравнению с контрольным).

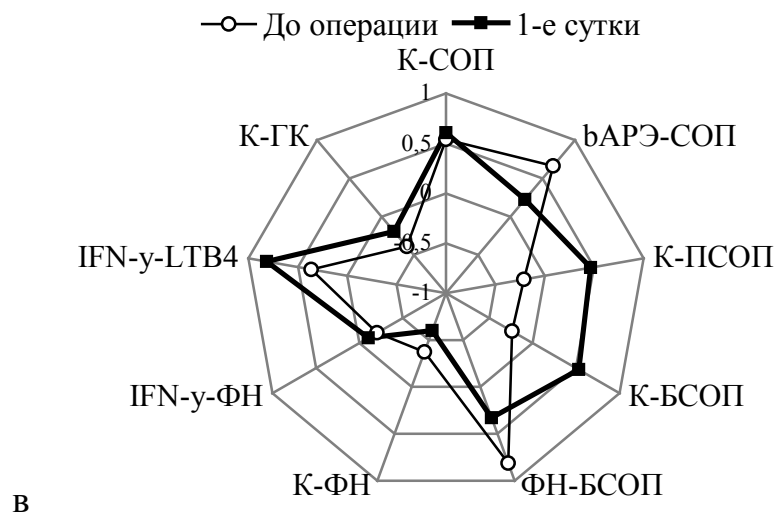
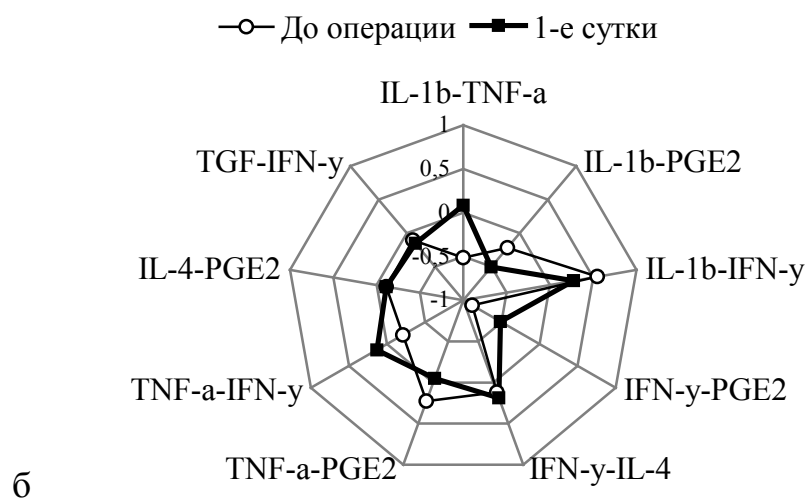
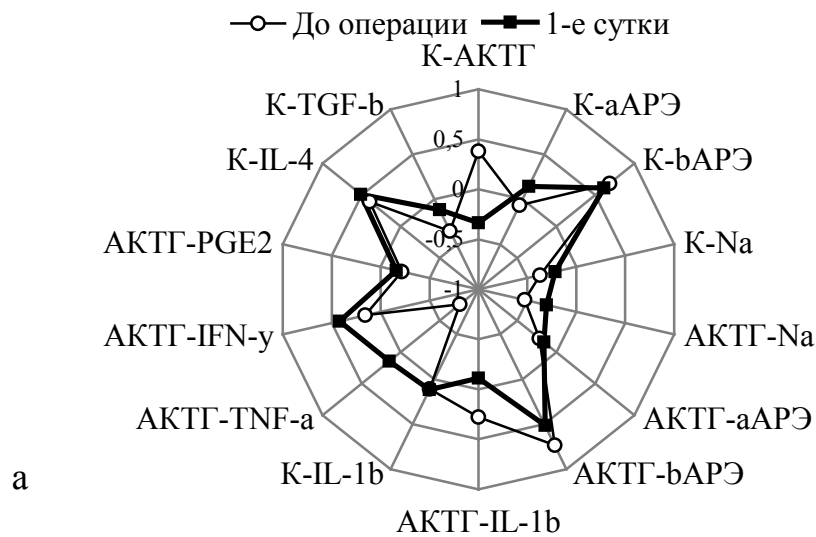
В течение 1-х суток после АГП связь между IL-1 β и TNF- α значимо снизилась ($r = 0,083$) и достоверной взаимосвязи между показателями не отмечалось, что было обусловлено разнонаправленными изменениями концентрации цитокинов – повышением продукции TNF- α на фоне стабильности содержания IL-1 β .

Таблица 6.10 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПВ в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-АКТГ	0,381	-0,335
К- α АРЭ	-0,064	0,143
К- β АРЭ	0,679	0,606
К-Na	-0,372	-0,218
К-IL-1 β	0,110	0,115
К-IL-4	0,393	0,507
К- TGF- β	-0,351	-0,116
АКТГ-Na	-0,526	-0,304
АКТГ- α АРЭ	-0,218	-0,162
АКТГ- β АРЭ	0,736	0,514
АКТГ-IL-1 β	0,272	-0,111
АКТГ-TNF- α	-0,764	-0,553
АКТГ-IFN- γ	0,156	0,420
АКТГ-PGE ₂	-0,217	-0,260

В паре IL-1 β - PGE₂ на 1-е сутки после АГП усиливалась обратная корреляционная связь до $r=-0,502$. Отмечалось уменьшение силы обратной корреляционной связи между уровнем IFN- γ и PGE₂ – до $r=-0,512$. На этом фоне слабо выраженными были конкурентные отношения между IFN- γ и IL-4 - их исходно слабая прямая корреляционная связь ($r=0,117$), которая к 1-м суткам после операции сохранялась аналогично слабой ($r=0,188$), что демонстрирует таблица 6.11

До лечения у пациентов подгруппы ПВ с благоприятным исходом раневого процесса установили сильную прямую корреляционную связь между уровнем ФН и БСОП ($r=0,812$), прямые связи средней силы в парах IFN- γ - LTB₄ ($r=0,363$), К-СОП ($r=0,538$) и обратную связь между кортизолом и ГК ($r=-0,393$), что отражено в таблице 6.12.



в

Рисунок 6.4 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПВ до операции и на 1-е сутки после герниопластики.

Таблица 6.11 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПБВ в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,515	0,083
IL-1 β - IFN- γ	0,549	0,272
IL-1 β -PGE ₂	-0,220	-0,502
IFN- γ -IL-4	0,117	0,188
IFN- γ -PGE ₂	-0,883	0,512
TNF- α - IFN- γ	-0,209	0,135
TNF- α -PGE ₂	0,226	-0,046
IL-4- PGE ₂	-0,110	-0,108
TGF- β - IFN- γ -	-0,107	-0,155

Корреляционные связи К-ПСОП и К-БСОП были слабыми (соответственно $r=-0,211$ и $r=-0,240$), что при высокой кортизолемии можно трактовать как уменьшение неофибриллогенеза в тканях ПБС. Тем не менее, до операции у пациентов подгруппы ПБВ имело место ингибирующее влияние К на продукцию ФН и ГК, что проявлялось обратными связями средней силы (соответственно $r=-0,374$ и $r=-0,393$). Это подтверждает сильная прямая корреляционная связь между уровнем ФН и БСОП ($r=0,812$).

У пациентов подгруппы ПБВ спустя сутки после АГП выявили увеличение силы прямой связи в паре IFN- γ - LTB₄ ($r=0,817$), прямую корреляционную связь средней силы между уровнем К и БСОП ($r=0,531$), а также увеличение силы обратной связи в паре К-ФН ($r=-0,599$), что подтверждает ингибирующее влияние гормона на биосинтетические процессы в ране. На этом фоне сохранялись на исходном уровне процессы распада коллагена, о чем свидетельствовала статичность силы связи в паре К-СОП. Повышение содержания TGF- β в течение 1-х суток после АГП по сравнению с исходным, а также незначительное снижение концентрации ГК.

Таблица 6.12 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПВ в 1-е сутки после герниопластики послеоперационных грыж передней брюшной стенки

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IFN- γ – ФН	-0,205	-0,106
IFN- γ -LTB ₄	0,363	0,817
К-СОП	0,538	0,607
К-ПСОП	-0,211	0,466
К-БСОП	-0,240	0,531
К-ФН	-0,374	-0,599
ФН-БСОП	0,812	0,328
К-ГК	-0,393	-0,195
β АРЭ-СОП	0,660	0,223

6.2. Патогенетические механизмы эффективного раневого процесса, реализующие фазу пролиферации.

К 5-м суткам после АГП у пациентов подгруппы IA обратная корреляционная связь К-АКТГ оставалась средней силы ($r=-0,455$) на фоне снижения уровня К (на $15,88\pm 0,62\%$, $p<0,05$) и повышения секреции АКТГ (на $39,77\pm 1,45\%$, $p<0,05$) по сравнению с исходными. Отмечались инверсия и ослабление корреляционных связей АКТГ- α АРЭ ($r=0,211$), АКТГ- β АРЭ ($r=-0,133$) (таблица 6.13, рисунок 6.5). На этом фоне, учитывая 4-кратную степень прироста уровня АКТГ по сравнению со степенью снижения секреции К, можно предположить привлечение иных механизмов в регуляцию продукции нейrogормонов. В качестве возможных модуляторов ГГНС могут быть провоспалительные цитокины и PGE_2 . Сильная прямая связи установлена для пары АКТГ-IL-1 β ($r=0,871$), среднюю силу связи имели пары АКТГ-TNF- α ($r=0,557$), АКТГ- PGE_2 ($r=0,509$), кортизол - PGE_2 ($r=-0,442$), а взаимосвязь АКТГ-IFN- γ была самой слабой ($r=0,217$).

Содержание данных цитокинов значимо возросло на 5-е сутки после операции, что позволило им повысить секрецию АКТГ. Вклад β -адренорецепторов в стимуляцию адренокортикотропocитов гипофиза посредством вазопрессин-зависимого механизма нивелировался, что подтверждает инверсия обратной связи между натрием в крови и β АРЭ, сила связи которой стала слабой и прямой, составив $r=0,225$.

Причинами диссоциации ответов К и АКТГ может быть также повышение к 5-м суткам после АГП содержания в плазме PGE_2 (на $34,77\pm 1,29\%$, $p<0,001$ по сравнению с исходным). Сильные прямые корреляционные связи установили между TNF- β - PGE_2 ($r=0,917$), средней силы связи в парах IL1- β - PGE_2 ($r=0,530$), IL1- β -TNF- α ($r=0,514$) и TNF- α - IFN- γ ($r=0,502$) (таблица 6.14).

Таблица 6.13 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IA на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-АТКГ	-0,773	-0,506
К- α АРЭ	-0,669	0,090
К- β АРЭ	0,257	0,121
К-Na	0,346	-0,062
К-IL-1 β	0,804	-0,655
К-IL-4	-0,219	-0,332
К- TGF- β	0,307	0,329
АКТГ-Na	0,409	0,104
АКТГ- α АРЭ	0,513	0,211
АКТГ- β АРЭ	0,128	-0,133
АКТГ-IL-1 β	0,712	0,871
АКТГ-TNF- α	-0,225	0,557
АКТГ-IFN- γ	-0,641	0,227
АКТГ-PGE ₂	-0,270	0,509

При этом одним дополнительными стимуляторами фибриллогенеза могут служить возросшие по сравнению с исходными уровни LTB₄ (на 47,88±1,73%, $p<0,001$) и TGF- β (на 25,70±1,06%, $p<0,05$). Смену фаз раневого процесса подтверждает и переход от гиперпродукции к снижению ФН и сохраняющееся ингибирование секреции ГК, причем в изменении концентрации ГК весомый вклад вносил К (К-ГК $r=0,518$). Уменьшалась концентрация в крови СОП и ПСОП, повышалось содержание БСОП (на 128,78±4,99% по сравнению с исходным).

Установили уменьшение силы обратных корреляционных связей между кортизолом и показателями метаболизма коллагена по сравнению с таковыми до лечения.

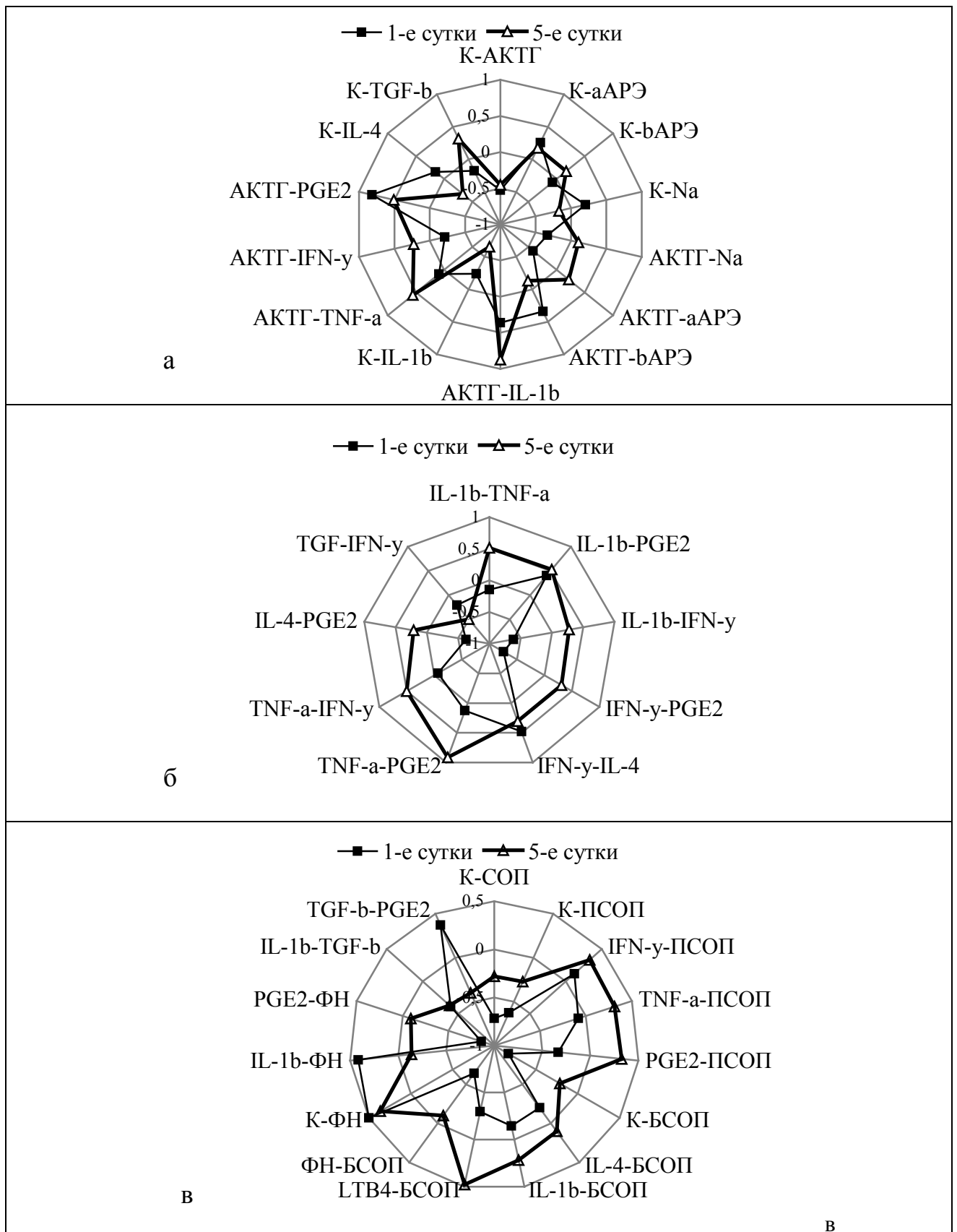


Рис. 6.5 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IA на 1 и 5-е сутки после АГП.

Таблица 6.14 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IA на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,130	0,814
IL-1 β -PGE ₂	-0,285	0,930
IFN- γ -IL-4	-0,408	0,208
IL-1 β – IFN- γ	-0,637	0,873
IFN- γ -PGE ₂	0,351	0,210
TNF- α -PGE ₂	0,392	0,917
TNF- α - IFN- γ	0,104	0,902
IL-4- PGE ₂	0,876	0,217
TGF- β - IFN- γ	0,524	0,691

Так, к 5-м суткам после операции снижались значения коэффициента корреляции в парах К-СОП ($r=-0,280$) и К-ПСОП ($r=-0,3274$), а также в паре К-БСОП ($r=-0,216$), что отражено в таблице 6.15. При этом отмечалось уменьшение силы связи между ФН и БСОП до $r=-0,101$, что на фоне мощного прироста содержания БСОП (на $128,78\pm\%$, $p<0,001$ по сравнению с исходным), снижения концентрации ГК (на $24,98\pm\%$, $p<0,05$ по сравнению с исходной), можно расценивать как вероятность вовлечения циркулирующего в крови ФН в процессы неофибриллогенеза.

У пациентов подгруппы IB с благоприятным исходом АГП к 5-м суткам после операции имело место усиление обратной функциональной связи между кортизолом и АКТГ, о чем свидетельствует увеличение коэффициента корреляции между уровнями данных гормонов – $r=-0,384$. Возрастала сила связи в парах АКТГ- α АРЭ ($r=0,416$) и АКТГ- β АРЭ ($r=-0,632$) по сравнению с таковой на 1-е сутки после операции (таблица 6.16, рисунок 6.6). При этом прирост уровня К ($25,27\pm0,99\%$, $p<0,001$) и степень снижения продукции АКТГ ($9,70\pm0,44\%$, $p<0,05$) были сходны с таковыми на 1-е сутки.

Таблица 6.15 - Корреляционные связи факторов, регулирующих фазу пролиферации, у пациентов подгруппы IA на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-СОП	-0,316	-0,280
К-ПСОП	-0,420	-0,274
К – БСОП	-0,617	-0,216
К-ФН	0,487	0,362
IL-1 β – TGF- β	-0,690	-0,377
TGF- β - PGE ₂	0,392	-0,401
IL-1 β – ФН	0,925	-0,139
PGE ₂ – ФН	-0,226	-0,090
II-4-БСОП	-0,111	0,101
IL-1 β - БСОП	-0,543	0,216
IFN- γ - ПСОП	-0,310	0,330
TNF- α - ПСОП	-0,694	0,311
ФН-БСОП	-0,510	-0,101
PGE ₂ - БСОП	0,882	0,328
LTB ₄ - БСОП	0,099	0,477

Сохраняющаяся слабой сила связи в парах К- α АРЭ (-0,165) и К- β АРЭ ($r=0,301$) может отражать ингибирование влияний симпато-адреналового и КТРГ-вазопрессинового звеньев нейрогормональной регуляции раневого процесса. Данное предположение подтверждает слабая обратная связь между продукцией АКТИГ и уровнем натрия в крови ($r=-0,112$).

Уровень PGE₂ был ниже исходного как и IL-1 β , хотя прямая корреляционная связь между ними была средней, как и на 1-е сутки после операции ($r=0,492$), что исключает их модулирующее влияние на КТРГ-вазопрессиновое звено регуляции ГГНС, что также подтверждает ингибирование продукции PGE₂.

Таблица 6.16 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IB на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-АКТГ	0,461	0,384
К- α АРЭ	-0,345	-0,165
К- β АРЭ	0,679	0,301
К-Na	-0,130	0,076
К-IL-1 β	-0,224	-0,319
К-IL-4	-0,257	0,243
К- TGF- β	-0,107	0,795
АКТГ-Na	-0,279	-0,112
АКТГ- α АРЭ	-0,439	0,416
АКТГ- β АРЭ	0,707	-0,632
АКТГ-IL-1 β	-0,332	0,490
АКТГ-TNF- α	-0,767	-0,812
АКТГ-IFN- γ	0,124	0,417
АКТГ-PGE ₂	0,904	0,681

Эффективность обратной петли была ниже, чем в подгруппе IA, что может быть связано с вмешательством других механизмов. Одним из факторов, способным нарушать функциональную обратную связь между АКТГ и кортизолом, был TNF- α , поскольку его содержание в крови превысило исходное на $25,74 \pm 0,99\%$ ($p < 0,05$), обратная связь АКТГ-TNF- α значимо сохранялась на уровне таковой в 1-е сутки после операции и ($r = -0,812$), а уровни IL-1 β и IFN- γ снижались по сравнению с таковыми до операции, при этом коэффициенты корреляции последних с АКТГ демонстрировали прямые связи средней силы (соответственно $r = 0,490$ и $r = 0,417$).

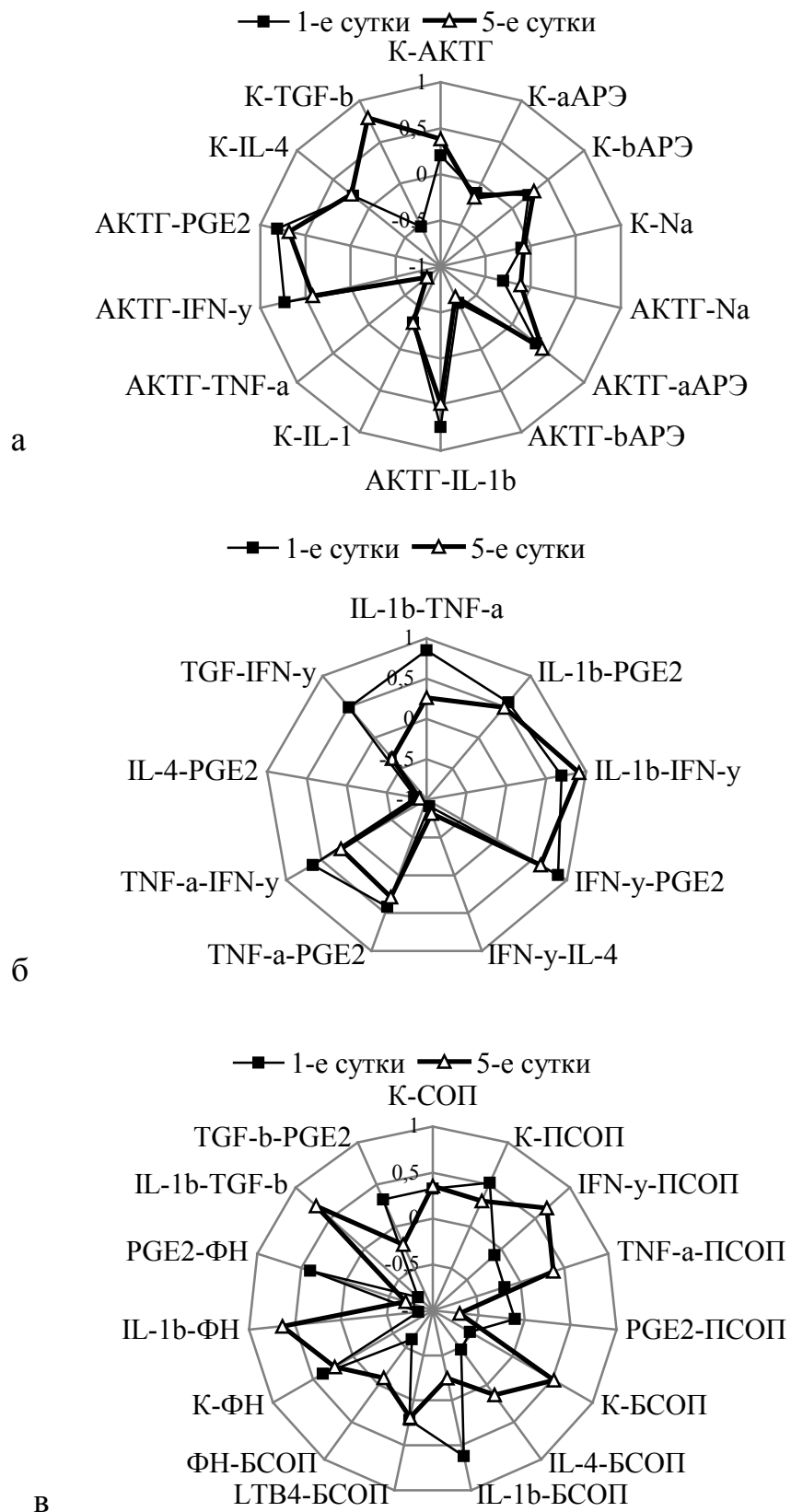


Рисунок 6.6. Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IV на 1 и 5-е сутки после АГП.

Сохранялось доминирование продукции TNF- α по сравнению с таковой IL-1 β и IFN- γ . При этом максимально высокий прирост содержания TGF- β (на 80,00 $\pm$ %, $p < 0,001$ по сравнению с исходным) на фоне возросших уровней IL-4 и К подавлял образование IFN- γ . Кроме того, в данной ситуации TGF- β служит важным дополнительным к TNF- α фактором, стимулирующим пролиферацию фибробластов. Сохранялись антагонистические взаимоотношения между IFN- γ и IL-4, обратная корреляционная связь между которыми незначительно снизилась ($r = -0,813$) (таблица 6.17).

Таблица 6.17 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IB на 1-е и 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,232	0,263
IL-1 β - IFN- γ	0,171	0,914
IL-1 β -PGE ₂	-0,206	0,492
IFN- γ -IL-4	0,177	-0,813
IFN- γ -PGE ₂	0,038	0,626
TNF- α - IFN- γ	0,113	0,224
TNF- α -PGE ₂	-0,892	0,290
IL-4- PGE ₂	-0,318	-0,911
TGF- β - IFN- γ	0,598	-0,335

Сохранялась прямой, но уменьшалась сила связи в паре IL-1 β - PGE₂ ($r = 0,492$) на фоне снижения их продукции. Разнонаправленные изменения содержания IL-1 β и TNF- α сопровождались снижением силы их прямой корреляционной связи до $r = 0,263$. Также ослабевала сила прямой связи в паре TNF- α -PGE₂ ($r = 0,290$), а аналогичная связь между IL-4 и PGE₂ – сохранялась на уровне предыдущего срока наблюдения ($r = -0,911$).

Имели место инверсия корреляционной связи в паре IFN- γ - LTB₄ ($r = -0,388$), что было обусловлено разнонаправленными изменениями

концентрации данных факторов. Имела место прямая связь между уровнями К и СОП ($r=-0,355$), сходная с таковой в 1-е сутки после операции, на фоне ослабления корреляционной связи между кортизолом и ПСОП (таблица 6.18).

Таблица 6.18 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IV на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-СОП	-0,206	0,355
К-ПСОП	0,482	0,301
К – БСОП	-0,270	0,514
К-ФН	-0,484	0,225
IL-1 β – TGF- β	0,319	0,699
TGF- β - PGE ₂	-0,102	-0,217
IL-1 β – ФН	-0,228	0,638
PGE ₂ – ФН	0,413	-0,691
IL-4-БСОП	0,742	0,136
IL-1 β - БСОП	-0,068	0,248
IFN- γ – ПСОП	0,055	0,663
TNF- α – ПСОП	-0,202	0,374
ФН-БСОП	-0,503	-0,093
PGE ₂ – БСОП	0,110	-0,705
LTB ₄ – БСОП	-0,277	0,190

Характерной была инверсия обратной связи в паре К-БСОП ($r=-0,535$), выявленной в 1-е сутки, на прямую к 5-м суткам наблюдения ($r=0,514$), что было обусловлено более выраженным приростом содержания БСОП по сравнению с увеличением уровня К. При этом сила связи в паре К-ФН достоверно снижалась до $r=0,225$, что было вызвано снижением продукции ФН до исходного уровня.

У пациентов подгруппы ПА с благоприятным исходом АГП на 5-е сутки после операции выявили снижение функциональной обратной связи – К-АКТГ ($r=-0,293$), инверсию связи средней силы в паре АКТГ- β АРЭ ($r=-0,273$) (таблица 6.19) на фоне повышения уровня АКТГ в крови (на $46,6\pm\%$, $p<0,05$ по сравнению с исходным). Нивелирование участия данного звена в поддержании функциональной обратной связи в ГГНС не компенсировал возросший уровень PGE_2 , который превысил исходный на $41,92\pm 3,81\%$ ($p<0,05$), очевидно, вследствие отсутствия содружественного повышения содержания IL-1 β .

На 5-е сутки после АГП у пациентов подгруппы ПА показал инверсию и усиление обратной корреляционной связи в парах IL-1 β -IFN- γ ($r=0,202$) по сравнению с таковой в 1-е сутки после операции ($r=-0,504$), TNF- α -IFN- γ ($r=0,270$), что отражено в таблице 6.20. При этом снижалась сила связи между продукцией IFN- γ и PGE_2 ($r=0,186$). Обращало на себя внимание усиление корреляционных связей между IFN- γ и провоспалительными цитокинами. Так, в паре IFN- γ -IL-4, выявленная в 1-е сутки слабая обратная связь $r=-0,316$ сменялась на таковую средней силы ($r=-0,572$), а в паре TGF- β -IFN- γ слабая обратная сила связи в 1-е сутки после операции к 5-м суткам становилась прямой и слабой силы ($r=0,270$). Также установили снижение конкурентных взаимоотношений между повышенными уровнями IL-4 и PGE_2 ($r=0,300$), что было обусловлено однонаправленным увеличением их уровней, причем прирост последнего был в 2 раза выше первого.

Снижение уровня К на 5-е сутки послеоперационного периода у пациентов подгруппы ПА сопровождалось уменьшением силы и инверсией прямой связи обратную в парах К-СОП ($r=-0,122$), К-ПСОП ($r=-0,063$), а также ослаблением связи К-БСОП ($r=-0,262$).

Таблица 6.19 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПА на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-АТКГ	-0,511	-0,329
К- α АРЭ	-0,299	0,261
К- β АРЭ	-0,218	0,117
К-Na	-0,084	-0,214
К-IL-1 β	-0,163	0,089
К-IL-4	0,551	0,602
К-TGF- β	-0,804	0,375
АКТГ-Na	0,186	-0,103
АКТГ- α АРЭ	0,106	-0,080
АКТГ- β АРЭ	0,244	-0,391
АКТГ-IL-1 β	0,117	-0,171
АКТГ-TNF- α	-0,095	-0,103
АКТГ-IFN- γ	0,128	0,326
АКТГ-PGE ₂	0,169	-0,213

Фактором, подтверждающим ингибирование катаболического эффекта К, может служить динамика ФН, уровень которого у данных пациентов к 5-м суткам после операции увеличился на $5,19 \pm 0,03\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, а корреляционная связь в паре ФН-БСОП была прямой и сильной ($r = 0,852$), что отражено в таблице 6.21. Очевидно, кроме ФН и другие факторы принимали участие в поддержании тканевого гомеостаза на 5-е сутки после операции у данных пациентов.

Обратная связь между β АРЭ и уровнем СОП ($r = -0,308$) могла быть свидетельством уменьшения вклада β -адренорецепции в процесс коллагенолиза. При этом значимо возрастала плазменная концентрация PGE₂ и IFN- γ по сравнению с исходной (соответственно на $41,92 \pm \%$ и $21,85 \pm \%$, $p < 0,05$) на фоне прироста содержания IL-4, ФН и TGF- β .

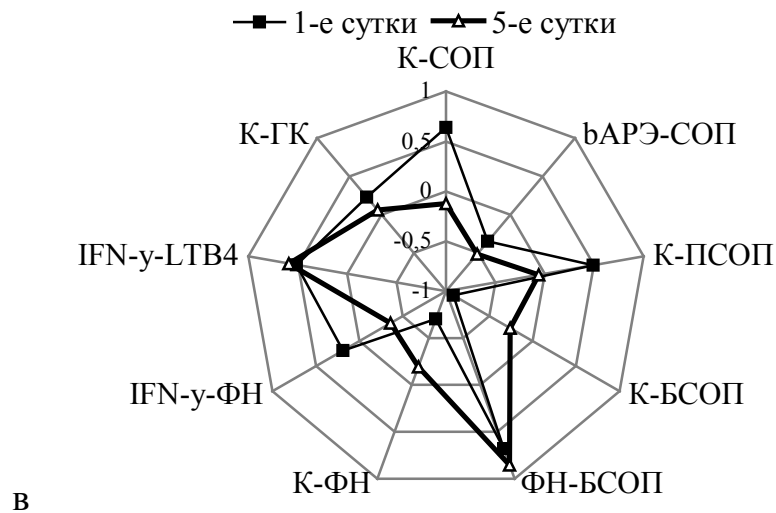
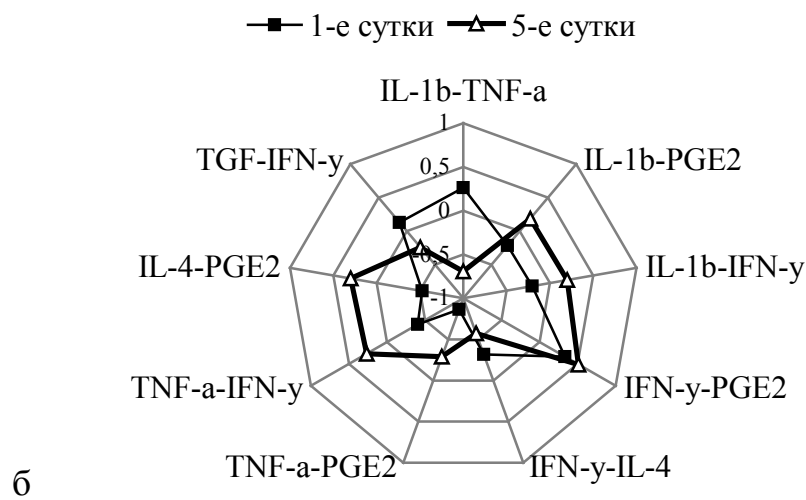
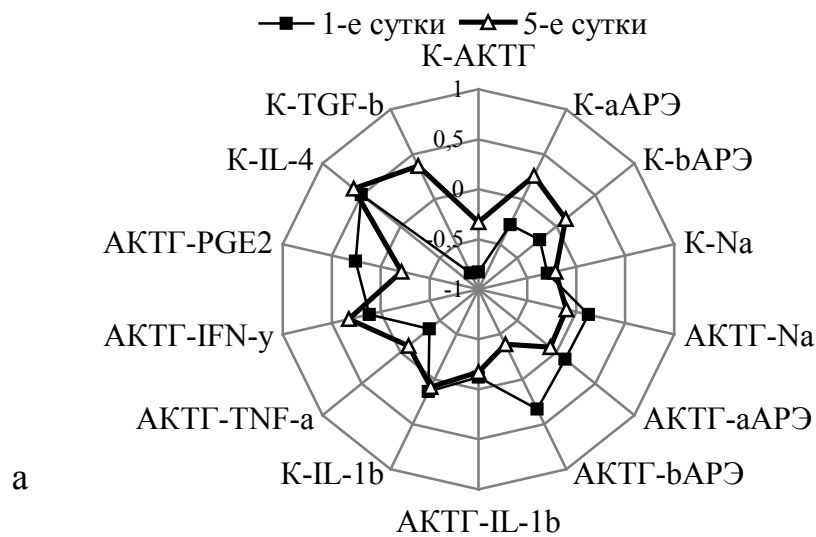


Рис. 6.7 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПА на 1-е и 5-е сутки после АГП.

Таблица 6.20 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПА на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,881	-0,693
IL-1 β -PGE ₂	0,506	0,186
IL-1 β - IFN- γ	0,765	0,202
IFN- γ -IL-4	-0,317	-0,572
IFN- γ -PGE ₂	0,644	0,515
TNF- α - IFN- γ	0,833	-0,270
TNF- α -PGE ₂	-0,508	-0,289
IL-4- PGE ₂	-0,529	0,300
TGF- β - IFN- γ	-0,114	-0,242

Таблица 6.21 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПА на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IFN- γ – ФН	0,530	-0,360
IFN- γ – LTB ₄	-0,916	0,595
К-СОП	0,755	-0,122
К – ПСОП	-0,137	-0,063
К – БСОП	-0,444	-0,262
К – ФН	-0,352	-0,193
ФН – БСОП	0,765	0,852
К – ГК	-0,410	0,060
β АРЭ-СОП	-0,308	-0,518
ГК- PGE ₂	-0,073	0,912

Уровень ГК снижался к 5-м суткам исследования по сравнению с 1-ми сутками, однако по-прежнему превышал таковой до лечения на $46,60\pm\%$ ($p<0,001$). Характерной была сильная прямая корреляционная связь между продукцией ГК и PGE_2 ($r=0,912$).

У пациентов подгруппы ПВ к 5-м суткам после операции имело место снижение уровня К по сравнению с исходным (на $26,57\pm\%$, $p<0,05$). При этом отмечалось незначительное уменьшение содержания АКТГ (на $9,27\pm\%$, $p<0,01$ по сравнению с исходным). Прямая функциональная связь К-АКТГ ослабевала и составила $r=0,325$ (таблица 6.22, рисунок 6.8).

На этом фоне повышалась прямая связь между АКТГ и $\beta\text{APЭ}$ ($r=0,651$), тогда как снижалась сила корреляционных связей в парах К-натрий ($r=0,198$) и АКТГ-натрий ($r=0,217$). При этом роль $\alpha\text{-AP}$ в поддержании баланса гормонов ГГНС сохранялась низкой (АКТГ- $\alpha\text{APЭ}$ $r=0,262$ и К- $\alpha\text{APЭ}$ $r=0,203$). Эффективность цитокиновой модуляции активности ГГНС была низкой, о чем свидетельствуют слабые корреляционные связи между изученными показателями. На первый план выходили увеличение силы связи между АКТГ и PGE_2 ($r=-0,560$).

В плане регуляции пролиферативных процессов в тканях раны на первое место выходил $\text{TNF-}\alpha$, концентрация которого на $53,71\pm\%$ ($p<0,001$) превышала таковую до операции, хотя степень прироста показателя была в 1,4 раза меньше, чем в 1-е сутки после операции.

Снижалась сила прямой связи в паре $\text{TNF-}\alpha$ - IL-4 ($r=0,358$), при этом имели место разнонаправленные изменения уровней данных цитокинов по сравнению с исходными в сторону повышения продукции $\text{TNF-}\alpha$. Снижалась обратная корреляционная связь в паре $\text{IL-1}\beta$ - PGE_2 ($r=-0,179$), но усиливалась корреляционная связь между $\text{IFN-}\gamma$ и PGE_2 (таблица 6.23).

Значимо превышали исходные значения уровни $\text{TGF-}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$, LTB_4 и PGE , что сопровождалось увеличением содержания ГК (на $106,39\pm 4,72\%$, $p<0,001$ по сравнению с исходным). Уровень ФН был повышен по сравнению с исходным, а корреляционная связь К-ФН ослабевала и составила $r=-0,465$

Таблица 6.22 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПВ на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-АКТГ	0,381	0,325
К- α АРЭ	-0,064	0,203
К- β АРЭ	0,679	0,322
К-Na	-0,372	0,298
К-IL-1 β	0,110	-0,150
К-IL-4	0,393	0,677
К-TGF- β	-0,351	-0,146
АКТГ-Na	-0,526	0,217
АКТГ- α АРЭ	-0,218	0,262
АКТГ- β АРЭ	0,736	-0,651
АКТГ-IL-1 β	0,277	0,311
АКТГ-TNF- α	-0,764	-0,553
АКТГ-IFN- γ	0,156	-0,520
АКТГ-PGE ₂	-0,217	-0,560

Прирост концентрации LTB₄ превышал таковой для PGE₂, а корреляционная связь в паре IFN- γ - LTB₄ стала сильнее, чем до лечения и в первые сутки после операции ($r=0,804$). Отмечали снижение силы связи между кортизолом и СОП ($r=0,242$), при этом происходило увеличение силы связи между кортизолом и ПСОП ($r=0,603$), прямой и слабой стала связь в паре К-БСОП ($r=0,271$ (таблица 6.24).

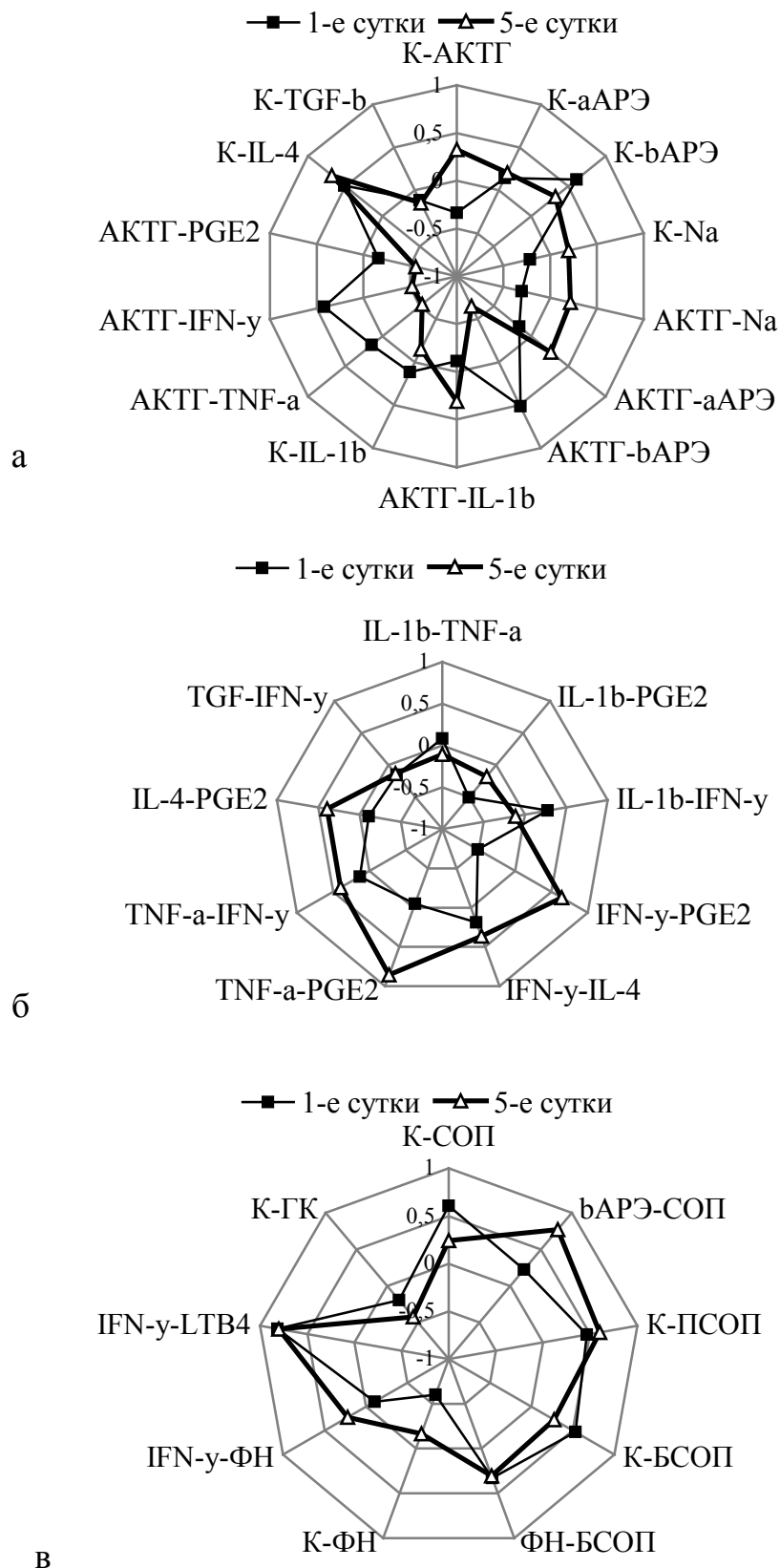


Рис. 6.8 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПВ на 1-е и 5-е сутки после АГП.

Таблица 6.23 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПВ на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,515	-0,106
IL-1 β -PGE ₂	-0,220	-0,179
IL-1 β - IFN- γ	0,549	-0,112
IFN- γ -IL-4	0,117	0,366
IFN- γ -PGE ₂	-0,883	0,641
TNF- α - PGE ₂	0,226	0,858
TNF- α - IFN- γ	-0,209	0,399
IL-4 - PGE ₂	-0,110	0,394
TGF β -IFN- γ	-0,107	-0,130

Таблица 6.24 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПВ на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IFN- γ -ФН	-0,205	-0,220
IFN- γ – LTB ₄	0,363	0,804
К-СОП	0,538	0,242
К – ПСОП	-0,211	0,603
К – БСОП	-0,240	0,271
К – ФН	-0,374	0,465
ФН – БСОП	0,812	0,305
К – ГК	-0,393	-0,423
β АРЭ-СОП	0,660	0,773

6.3. Патогенетические механизмы эффективного раневого процесса, реализующие фазу репарации.

К 10-м суткам послеоперационного периода у пациентов подгруппы IA корреляционная связь К-АКТГ сохранилась обратной и средней силы ($r=-0,506$), что сопровождалось снижением уровня К в крови по сравнению с контрольным (на $43,85\pm 0,41\%$, $p<0,05$), и повышением секреции АКТГ (на $21,66\pm 0,11\%$, $p<0,05$). Сравнение корреляционных связей между содержанием гормонов и сенситивностью α АРЭ и β АРЭ продемонстрировало отсутствие значимой и достоверной связи между ними, лишь в паре АКТГ- α АРЭ выявили незначительное увеличение силы прямой связи ($r=0,393$). Значения коэффициентов корреляции между концентрацией К, АКТГ и натрия в крови были низкими, а связи между показателями – слабыми (таблица 6.25, рисунок 6.9).

На этом фоне возросли значения коэффициента корреляции между кортизолом и IL-1 β ($r=-0,894$), которые изменили направление связи (стала обратная). Тем не менее, корреляционная связь АКТГ-IL-1 β к 10-м суткам после АГП снизилась по сравнению с таковой на 5-е сутки (соответственно $r=0,547$ и $r=0,871$) и стала меньше таковой до лечения ($r=0,712$). При этом максимальным был вклад PGE₂ в поддержании гиперпродукции IL-1 β – корреляционная связь IL-1 β -PGE₂ составила $r=0,934$. Степень участия других провоспалительных факторов изменялась по сравнению с предыдущим сроком исследования, о чем свидетельствовало уменьшение силы корреляционной связи в паре АКТГ-TNF- α ($r=0,458$), хотя прямая связь АКТГ-IFN- γ усиливалась ($r=0,826$).

Количественные изменения уровней цитокинов у пациентов подгруппы IA к 10-м суткам после АГП привели к смещению баланса между цитокинами, контролирующими процессы фиброза в зоне раневого дефекта, в сторону профиброгенных. IL-1 β , TGF- β .

Таблица 6.25 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IA на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-АТКГ	-0,773	-0,506
К- α АРЭ	0,669	0,090
К- β АРЭ	0,257	0,121
К-Na	-0,346	-0,062
К-IL-1 β	0,804	-0,894
К-IL-4	-0,219	-0,105
К- TGF- β	0,307	-0,220
АКТГ-Na	0,409	0,151
АКТГ- α АРЭ	0,513	0,393
АКТГ- β АРЭ	-0,128	-0,238
АКТГ-IL-1 β	0,712	0,547
АКТГ-TNF- α	-0,225	0,458
АКТГ-IFN- γ	-0,641	0,826
АКТГ-PGE ₂	-0,270	0,513

Прирост плазменных уровней TNF- α IFN- γ (антифиброгенные цитокины) – был в 1,4 раза меньше, чем профиброгенных. Максимальное увеличение концентрации отмечено дл TGF- β (на $59,11 \pm 2,06\%$, $p < 0,001$ по сравнению с исходным), при этом влияние IL-4 было минимальным. Степень прироста PGE₂ была сопоставима с таковой IL-1 β , а сила их прямой корреляционной связи увеличивалась до $r=0,934$ (таблица 6.26). Ослабевала прямая корреляционная связь в паре IL-1 β -СОП ($r=0,235$), а в паре IL-1 β -ПСОП становилась средней силы ($r=0,322$). Высокое содержание TGF- β и максимальный прирост LTB₄ на фоне возросших уровней БСОП (на $99,30 \pm 4,02\%$, $p < 0,001$) и TGF- β (на $57,89 \pm 2,33\%$, $p < 0,05$) по сравнению с исходным) свидетельствовали о нарастании неофибриллогенеза.

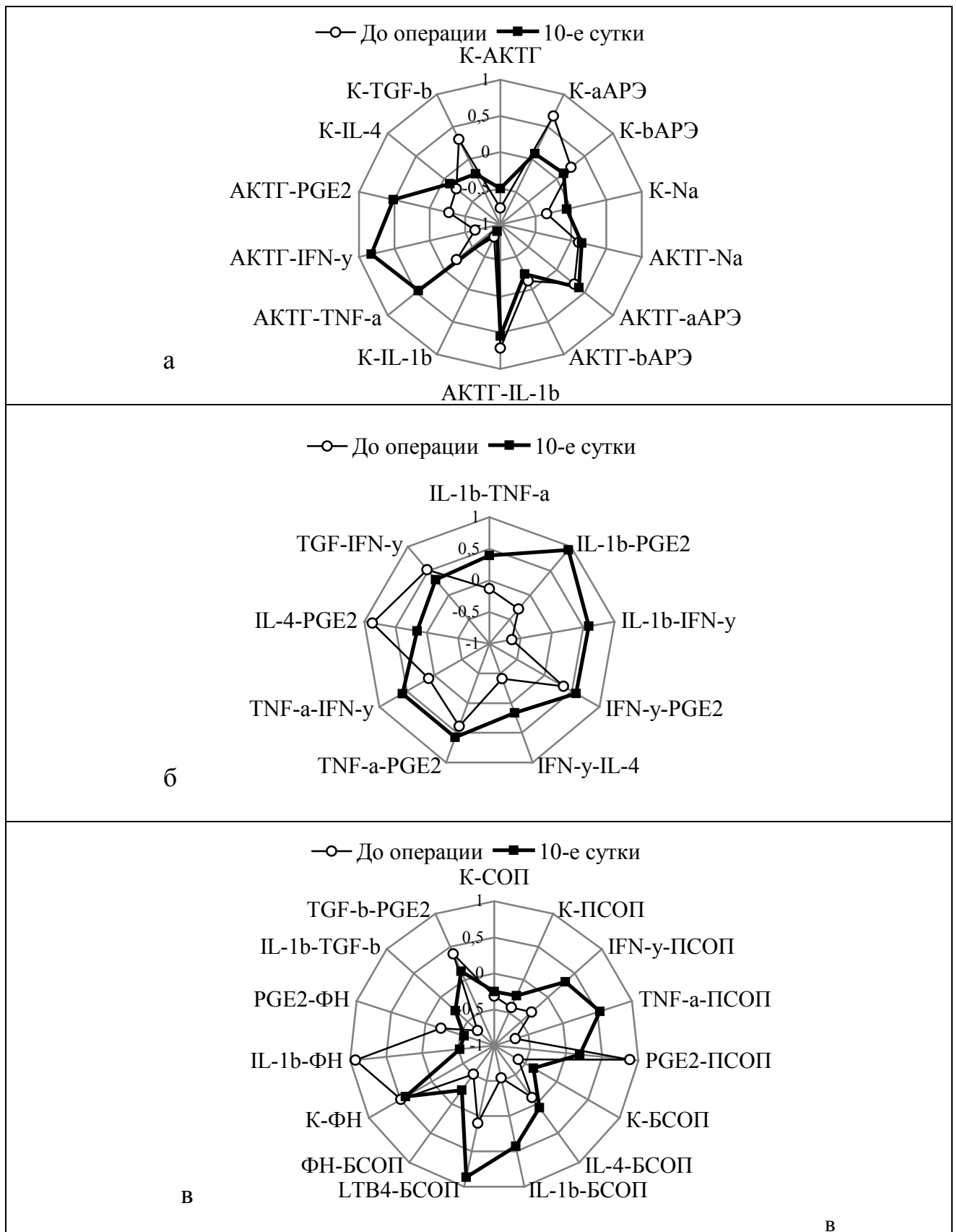


Рис. 6. – Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы 1А на 10-е сутки после герниопластики.

Таблица 6.26 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IA на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,130	0,394
IL-1 β -PGE ₂	-0,285	0,934
IFN- γ -IL-4	-0,408	0,166
IL-1 β – IFN- γ	-0,637	0,591
IFN- γ -PGE ₂	0,351	0,577
TNF- α -PGE ₂	0,392	0,355
TNF- α - IFN- γ	0,104	0,580
IL-4- PGE ₂	0,876	0,156
TGF- β - IFN- γ	0,524	0,317

Средняя сила связи имела место для прямой корреляционной связи TGF- β -БСОП ($r=0,371$) и обратной связи TGF- β -ФН ($r=-0,524$) на фоне низкого содержания ФН.

Сравнение изменений концентрации факторов, контролирующих процесс дифференцировки миофибробластов в ране продемонстрировало количественное преобладание IL-1 β и PGE₂ над TGF- β . При этом установили усиление корреляционной связи в паре IL-1 β -PGE₂ ($r=0,934$), а также отсутствие конкурентных взаимоотношений и достоверной взаимосвязи между уровнями IL-4 и IFN- γ ($r=0,166$), что отражено в таблице 6.27.

Спустя 10 суток после АГП у пациентов подгруппы IB прямая корреляционная связь между кортизолом и АКТГ ослабевала ($r=0,219$), причем прирост уровня К по сравнению с предыдущими сроками исследования был минимальным (на $45,79 \pm 1,57\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем), как и степень гиперпродукции АКТГ (на $9,24 \pm 0,37\%$, $p < 0,01$ по сравнению с контролем). Корреляционная связь в паре АКТГ- α АРЭ была прямой средней силы ($r=0,505$), а в паре АКТГ- β АРЭ – обратной ($r=-0,616$) (таблица 6.28, рисунок 6.10).

Таблица 6.27 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IA на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-СОП	-0,316	-0,352
К-ПСОП	-0,420	-0,244
К-БСОП	-0,617	-0,576
К-ФН	0,487	0,413
IL-1 β -TGF- β	-0,690	-0,276
TGF- β -PGE ₂	0,392	0,105
IL-1 β -ФН	0,925	-0,520
PGE ₂ -ФН	-0,226	-0,563
IL-4- БСОП	-0,111	0,061
IL-1 β – БСОП	-0,543	0,428
IFN- γ -ПСОП	-0,310	0,322
TNF- α -ПСОП	-0,694	0,534
ФН-БСОП	-0,510	-0,237
PGE ₂ -ПСОП	0,882	0,188
LTB ₄ -БСОП	0,099	0,867

По-прежнему низким был вклад IL-1 β и PGE₂ в стимуляцию секреции АКТГ, однако возросла по сравнению с таковой на 5-е сутки исследования обратная корреляционная связь между АКТГ и TNF- α ($r=-0,506$), но не достигла исходной, а обратная связь между АКТГ и IFN- γ , как и на 5-е сутки после операции многократно превышала исходную ($r=0,862$).

Анализ цитокиновой реакции с позиций регуляции фаз раневого процесса у пациентов подгруппы IB показал, что, несмотря на уменьшение содержания IL-4 и IL-1 β , снижалось ингибирующее действие IL-4 на секрецию IFN- γ ($r=-0,343$) и стимулирующее влияние IL-1 β на продукцию PGE₂ ($r=-0,087$) (таблица 6.29).

Таблица 6.28 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IV на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-АКТГ	0,461	0,219
К- α АРЭ	-0,345	-0,373
К- β АРЭ	0,679	0,507
К-Na	-0,130	-0,216
К-IL-1 β	-0,224	-0,884
К-IL-4	-0,257	-0,089
К- TGF- β	-0,107	0,330
АКТГ-Na	-0,279	-0,177
АКТГ- α АРЭ	-0,439	0,505
АКТГ- β АРЭ	0,707	-0,616
АКТГ-IL-1 β	-0,332	-0,248
АКТГ-TNF- α	-0,767	-0,506
АКТГ-IFN- γ	0,124	0,862
АКТГ-PGE ₂	0,904	0,126

При этом концентрация IL-4, IFN- γ и TNF- α незначительно превышала таковую до лечения. Установился баланс между цитокинами, контролирующими процессы фиброза в зоне раны, имело место равнозначное снижение уровней TNF- α и IFN- γ (антифиброгенные) по сравнению с контролем, однако по сравнению с исходным выше был прирост TNF- α , доминирование которого коррелировало с содержанием СОП и ПСОП (соответственно $r=0,392$ и $r=0,707$).

Среди профиброгенных факторов преобладал TGF- β , содержание которого превышало исходный на $10,88 \pm 0,36\%$ ($p < 0,05$), а его прямая корреляционная связь с БСОП составила $r=0,375$.

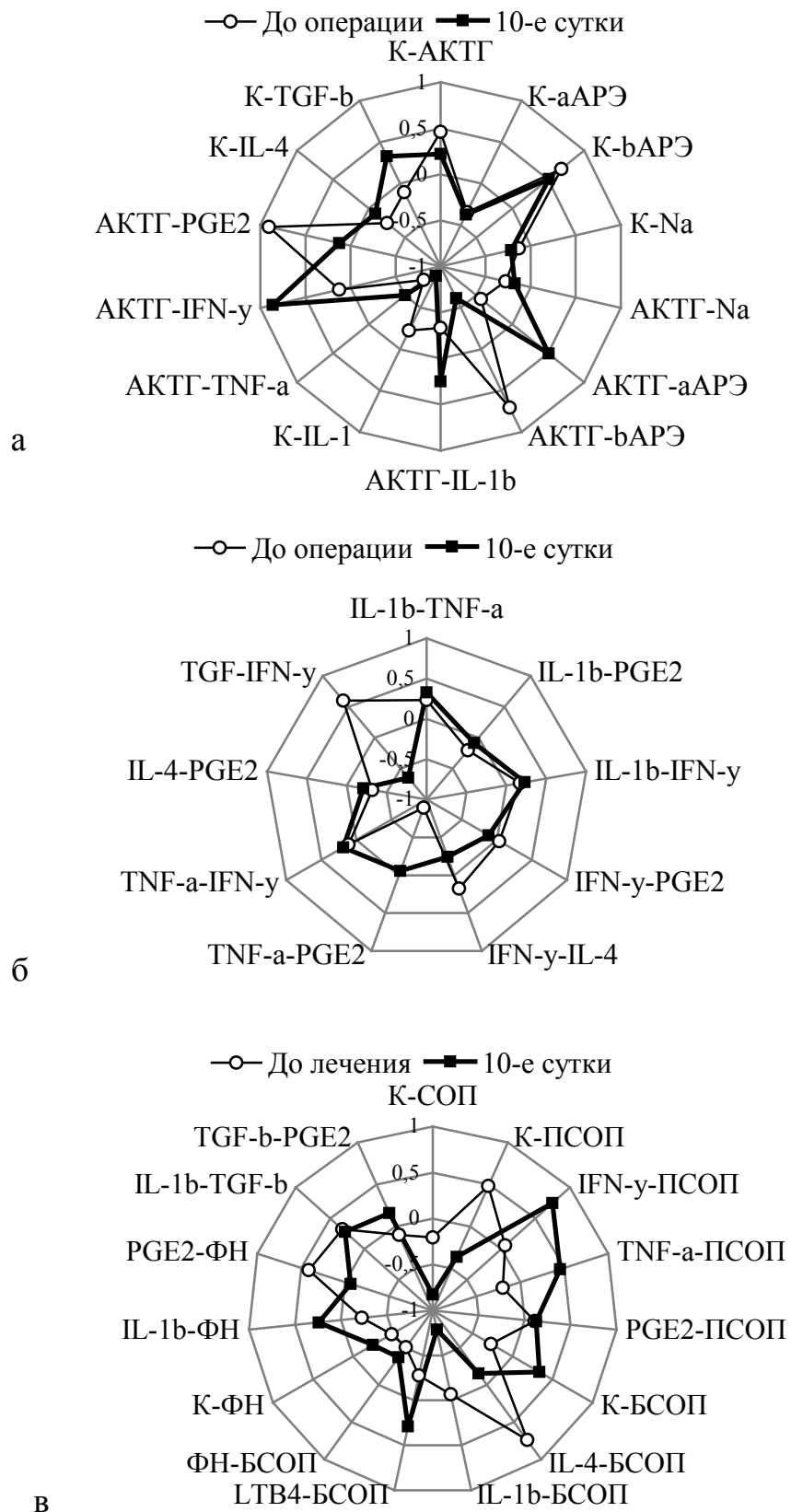


Рисунок 6.10 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IV до операции и на 10-е сутки после герниопластики.

Таблица 6.29 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IB на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,232	0,328
IL-1 β – IFN- γ	0,171	0,231
IL-1 β -PGE ₂	-0,206	-0,087
IFN- γ -IL-4	0,177	-0,343
IFN- γ -PGE ₂	0,038	-0,114
TNF- α - IFN- γ	0,113	0,190
TNF- α -PGE ₂	-0,892	-0,056
IL-4- PGE ₂	-0,318	-0,209
TGF- β - IFN- γ	0,598	-0,647

Снижение уровня К до исходных значений, который по-прежнему превышал контрольный на $45,79 \pm 2,03\%$ ($p < 0,05$) на фоне угнетения процессов распада коллагена сопровождалось инверсией и ростом значений коэффициента корреляции К-СОП ($r = -0,826$). Аналогичную динамику демонстрировала обратная связь К-ПСОП, хотя степень количественного прироста коэффициента корреляции была значимо меньшей ($r = -0,362$).

Обращали на себя внимание сохранение обратной связи и ее 4-кратный прирост по сравнению с исходной в паре К-СОП, а также инверсия прямой связи ($r = 0,482$ до лечения) на обратную к 10-м суткам послеоперационного периода в паре К-ПСОП ($r = -0,362$) (таблица 6.30), что в комбинации с сильной обратной связью в паре К-СОП может быть расценено как нивелирование катаболического эффекта К на биосинтез белка. Подтверждением этому может служить прямая сильная связь в паре К-БСОП ($r = 0,733$ на 10-е сутки). На этом фоне одним из дополнительных регуляторов деструкции коллагена выступал IL-1 β , обратная связь между которым и БСОП значимо усиливалась и составила $r = -0,790$.

Таблица 6.30 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IB на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-СОП	-0,206	-0,826
К-ПСОП	0,482	-0,362
К-БСОП	-0,270	0,333
К-ФН	-0,484	-0,252
IL-1 β -TGF- β	0,319	0,277
TGF- β -PGE ₂	-0,102	0,159
IL-1 β -ФН	-0,228	0,243
PGE ₂ -ФН	0,413	-0,066
IL-4- БСОП	0,742	-0,155
IL-1 β – БСОП	-0,068	-0,790
IFN- γ -ПСОП	0,055	0,744
TNF- α -ПСОП	-0,202	0,449
ФН-БСОП	-0,503	-0,370
PGE ₂ -ПСОП	0,110	0,127
LTB ₄ -БСОП	-0,277	0,291

При этом однонаправленные изменения продукции других провоспалительных цитокинов и содержания ПСОП проявлялись усилением их корреляционных связей – TNF- α -ПСОП ($r=0,449$) и IFN- γ -ПСОП ($r=0,744$).

У пациентов подгруппы ПА к 10-м суткам после АГП обратная корреляционная связь К-АКТГ снижалась по сравнению с таковой на 5-е сутки после операции (соответственно $r=-0,293$ и $r=-0,329$), что сопровождалось разнонаправленными изменениями продукции гормонов – уровень К снижался, а АКТГ – повышался. Отсутствие вклада симпатoadреналового и КТРГ-вазопрессинового звена в регуляции продукции АКТГ

подтверждала слабая связь АТКГ- α АРЭ ($r=-0,080$) и обратная слабая связь в паре АКТГ- β АРЭ ($r=-0,391$) (таблица 6.31, рисунок 6.11).

Среди цитокинов наибольшие значения прямой корреляционной связи имели место в парах К-IL-4 ($r=0,620$) и АКТГ-IFN- γ ($r=0,811$), при этом увеличилась средней силы прямая связь для АКТГ- PGE₂ ($r=0,639$). Это было обусловлено различиями в степени прироста содержания провоспалительных цитокинов, среди которых максимальный прирост отмечался для IFN- γ и минимальный - для уровня TNF- α . При этом значения коэффициента корреляции в парах АКТГ-PGE₂ и АТКГ-IFN- γ в 1,5-2,5 раза превышали таковые до лечения, как и в паре К-IL-4 ($r=0,620$).

Таблица 6.31 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПА на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-АТКГ	-0,511	-0,293
К- α АРЭ	-0,299	0,199
К- β АРЭ	0,218	0,225
К-Na	-0,084	-0,518
К-IL-1 β	-0,163	0,339
К-IL-4	0,551	0,620
К- TGF- β	-0,804	-0,402
АКТГ-Na	0,186	-0,118
АКТГ- α АРЭ	0,106	-0,072
АКТГ- β АРЭ	0,244	-0,273
АКТГ-IL-1 β	0,117	0,104
АКТГ-TNF- α	-0,095	-0,208
АКТГ-IFN- γ	0,128	0,811
АКТГ-PGE ₂	0,169	0,639

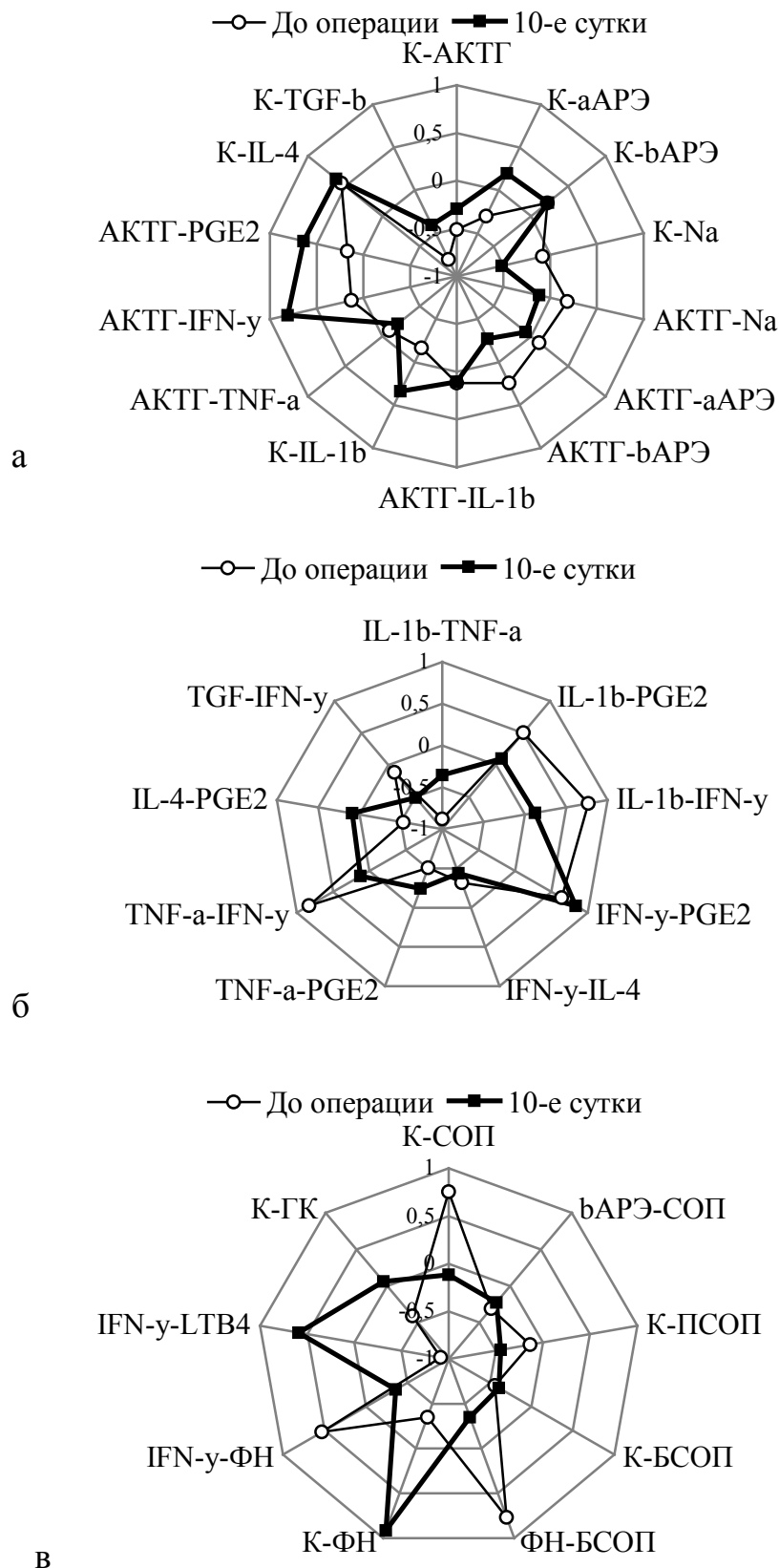


Рисунок 6.11 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПА до операции и на 10-е сутки после герниопластики.

Обращало на себя внимание уменьшение силы корреляционной связи между IL-1 β -TNF- α ($r=-0,355$) (таблица 6.32). По мере увеличения сроков исследования обратная связь между концентрацией IFN- γ и IL-4 снизилась ($r=-0,439$), но была выше исходной ($r=-0,317$), что подтверждало сохранение конкурентных взаимоотношений между данными цитокинами.

Таблица 6.32 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПА на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,881	-0,355
IL-1 β -PGE ₂	0,506	0,104
IL-1 β – IFN- γ	0,765	0,123
IFN- γ -IL-4	-0,317	-0,439
IFN- γ -PGE ₂	0,644	0,838
TNF- α - IFN- γ	0,833	0,125
TNF- α -PGE ₂	-0,508	-0,241
IL-4- PGE ₂	-0,529	0,090
TGF- β - IFN- γ	-0,114	0,507

Напротив, повышение силы прямой связи имело место для пары IFN- γ - PGE₂ ($r=0,838$), содержание которых в плазме крови пациентов подгруппы ПА повышалось по сравнению с исходным. Усиливалась обратная корреляционная связь TGF- β -IFN- γ ($r=-0,507$), достоверно превышающая исходную ($r=-0,114$), что было обусловлено увеличением уровня IFN- γ на фоне снижения TGF- β .

Установленный дисбаланс динамики IL-1 β и IFN- γ в виде максимального прироста второго является отражением ингибирующего влияния возросшего уровня PGE₂ на продукцию IL-1 β и TNF- α . При этом отсутствовал ингибирующий эффект IL-4 и низкого уровня К на секрецию PGE₂, что могло проявиться антифиброзным эффектом.

У пациентов подгруппы ПА установили инверсию и ослабление связи между сниженной продукцией К и содержанием СОП ($r=-0,116$). При этом имели место увеличение силы обратной корреляционной связи в парах К-ПСОП ($r=-0,448$) и восстановление связи до исходного уровня в паре К-БСОП ($r=-0,395$) (таблица 6.33). Отмечалась инверсия и усиление обратной связи в паре К-ФН ($r=0,914$), а коэффициент корреляции в паре ФН-БСОП так и не достигал исходного ($r=-0,352$).

Таблица 6.33 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПА на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IFN- γ - ФН	0,530	-0,510
IFN- γ - LTB ₄	-0,916	0,608
К-СОП	0,755	-0,116
К-ПСОП	-0,137	-0,448
К-БСОП	-0,444	-0,395
К-ФН	-0,352	0,914
ФН-БСОП	0,765	-0,352
К-ГК	-0,410	-0,519
β АРЭ-СОП	-0,308	-0,253

У пациентов подгруппы ПВ к 10-м суткам после АГП отмечалось параллельное снижение концентрации К и АКТГ, при этом сохранялась сила прямой корреляционной связи между гормонами на уровне таковой до операции ($r=0,336$). Обратная связь К- α АРЭ была слабой ($r=0,277$), а К- β АРЭ – средней силы ($r=0,547$), приближаясь к таковой до лечения ($r=0,679$). Коэффициент корреляции АКТГ- α АРЭ составил $r=0,314$, не достигнув исходного, и АКТГ- β АРЭ $r=-0,636$. Инверсия обратной связи на прямую и ее низкие значения (К-натрий $r=0,185$ и АКТГ-натрий $r=0,138$) (таблица 6.34,

рисунок 6.12) свидетельствуют о вовлечении в регуляцию водно-солевого баланса других факторов, например, альдостерона и ангиотензина II [261].

Таблица 6.34 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПВ на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-АКТГ	0,381	0,336
К- α АРЭ	-0,064	0,277
К- β АРЭ	0,679	0,247
К-Na	-0,372	0,185
К-IL-1 β	0,110	-0,263
К-IL-4	0,393	0,318
К- TGF- β	-0,351	-0,165
АКТГ-Na	-0,526	0,138
АКТГ- α АРЭ	-0,218	0,314
АКТГ- β АРЭ	0,736	-0,636
АКТГ-IL-1 β	0,277	0,345
АКТГ-TNF- α	-0,764	-0,870
АКТГ-IFN- γ	0,156	-0,105
АКТГ-PGE ₂	-0,217	-0,386

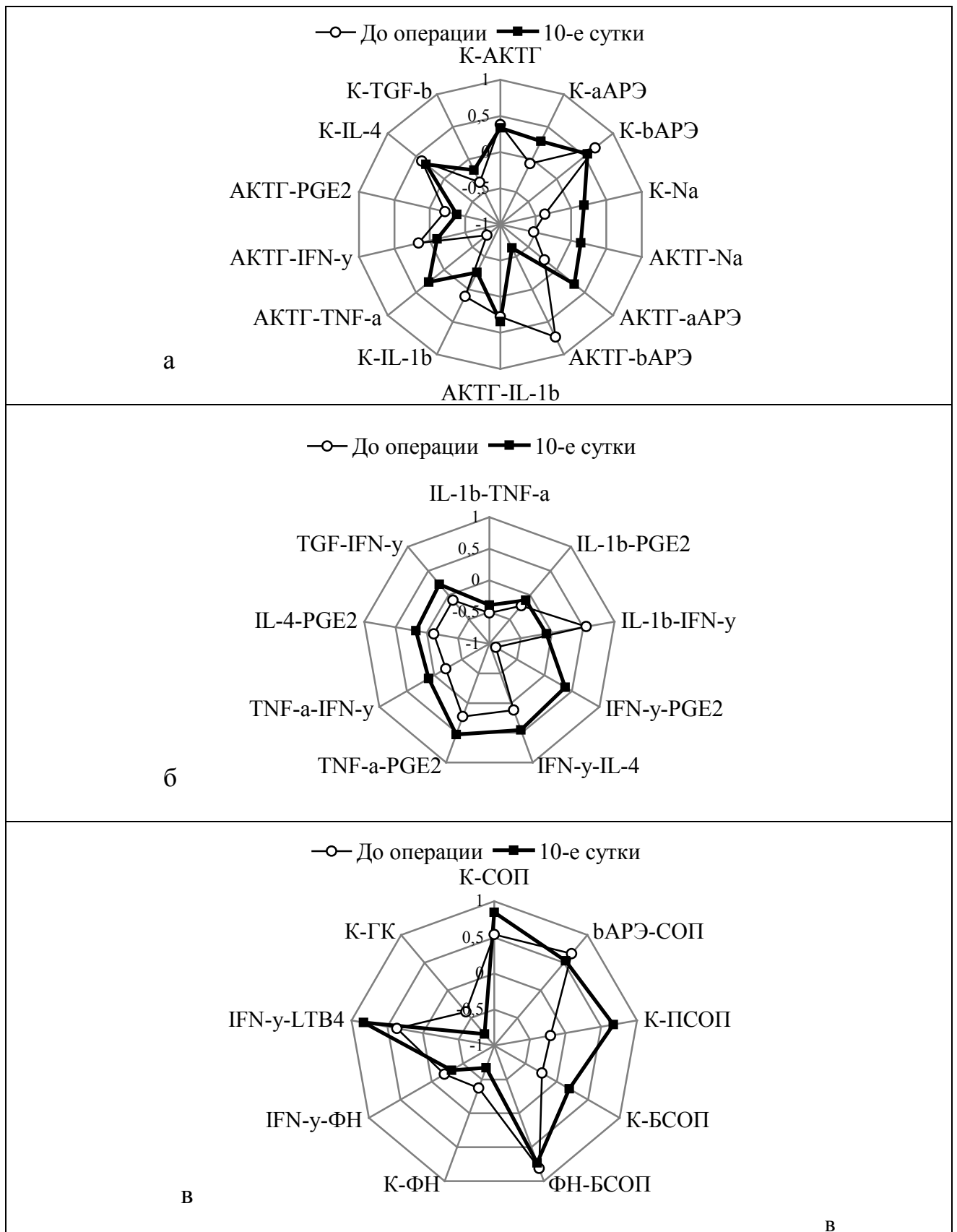


Рисунок 6.12 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПВ до операции и на 10-е сутки после герниопластики.

Цитокиновая регуляция активности ГГНС сохранялась низкой, о чем свидетельствуют низкие значения коэффициентов корреляции в парах АКТГ-IL-1 β ($r=0,345$, АКТГ-IFN- γ ($r=-0,105$). На этом фоне повышалась сила прямой связи АКТГ-TNF- α ($r=-0,870$). Выявленная на 5-е сутки прямая связь между АКТГ и PGE₂ снижалась к 10-м суткам ($r=-0,384$), что сопровождалось максимальным по сравнению с другими сроками исследования повышением плазменного уровня эйкозаноида.

Таблица 6.35 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IIВ после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,515	-0,391
IL-1 β -PGE ₂	-0,220	-0,105
IL-1 β – IFN- γ	0,549	-0,086
IFN- γ -IL-4	0,117	0,452
IFN- γ -PGE ₂	-0,883	0,379
TNF- α -PGE ₂	0,226	0,530
TNF- α - IFN- γ	-0,209	0,104
IL-4- PGE ₂	-0,110	0,176
TGF- β - IFN- γ	-0,107	0,228

В регуляции тканевых реакций на первое место выходил IFN- γ , концентрация которого на $126,88 \pm 5,43\%$ ($p < 0,001$) превышала таковую до операции. Снижалась сила прямой связи в паре TNF- α -PGE₂ ($r=0,530$), при этом степень прироста PGE₂ превышала таковую для TNF- α в 3,9 раза. Снижалась обратная корреляционная связь в паре IL-1 β -PGE₂ ($r=-0,105$). Уменьшалась, но оставалась средней силы корреляционная связь IFN- γ -PGE₂ ($r=0,379$). Повышенный уровень ФН обратно коррелировал с продукцией К ($r=-0,672$) (таблица 6.36), инверсия связи в паре TGF- β -IFN- γ ($r=0,328$) может свидетельствовать о сохранении конкурентных взаимоотношений цитокинов.

Таблица 6.36 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПВ на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IFN- γ -ФН	-0,205	-0,318
IFN- γ - LTB ₄	0,363	0,833
К-СОП	0,538	0,847
К-ПСОП	-0,211	0,670
К-БСОП	-0,240	0,196
К-ФН	-0,374	-0,672
ФН-БСОП	0,812	0,730
К-ГК	-0,393	-0,791
β АРЭ-СОП	0,660	-0,722

В ходе оценки динамики показателей метаболизма соединительных тканей раны и К выявили увеличение коэффициента корреляции К-СОП ($r=0,847$), значения которого превысили исходные. При этом сила прямой связи гормона с ПСОП возросла и стала обратной по сравнению с ее исходным уровнем ($r=0,670$). Ослабление прямой связи в паре К-БСОП до $r=0,196$ свидетельствовало в пользу катаболического влияния К. Усиление прямой связи в паре IFN- γ - β АРЭ ($r=0,415$) также 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 фибриллогенез снижались - IFN- γ -ПСОП ($r=0,266$), TNF- α -ПСОП ($r=0,382$).

Обращали на себя внимание появление средней силы корреляционной связи между TGF- β и PGE₂ ($r=0,326$), что было обусловлено преобладанием прироста эйкозаноида над таковым цитокина.

Таким образом, выявленные нами особенности механизмов патогенеза раневого процесса у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в динамике хирургического лечения продемонстрировали зависимость спектра центральных, системных и тканевых регуляторных факторов от уровня кортизолемии и специфические взаимоотношения между активирующими и ингибиторными молекулами в различные фазы воспалительно-репаративного процесса.

В качестве объективного критерия эффективности раневого процесса нами исследован показатель жесткости тканей ПБС на 10-е сутки и спустя 3 мес после АГП, полученный при эластографии сдвиговой волны. При сравнительном анализе показателей 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 $10,07 \pm 1,12\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции показатель увеличился на $17,50 \pm 2,33\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 27,59 (22,43–32,99) кПа, что отражено в таблице 6.37.

У пациентов подгруппы IB с эффективным заживлением 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.

Таблица 6.37 - Показатели жесткости тканей ПБС у пациентов подгруппы IA и IB при эффективном раневом процессе после герниопластики

Зоны и сроки исследования	Показатель жесткости, кПа Ме (LQ-UQ)	Min	Max
Подгруппа IA			
Зона сравнения, 10-е сутки	26,11 (20,34-30,96)	15,24	34,97
Зона сравнения, 3 мес	25,76 (21,11-29,83)	15,04	31,76
Проекция импланта, 10-е сутки	23,48 (19,71–27,655)	10,28	26,31
Проекция импланта, 3 мес	27,59 (22,43-32,99)	11,69	42,88
Подгруппа IB			
Зона сравнения, 10-е сутки	26,03 (19,90-31,42)	14,66	33,02
Зона сравнения, 3 мес	25,76 (21,11-29,83)	15,04	31,76
Проекция импланта, 10-е сутки	21,74 (16,12–34,95)	11,75	29,56
Проекция импланта, 3 мес	28,31 (21,12–34,95)	16,05	33,03

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы IA 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±2,16% меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции показатель увеличился на 29,66±1,82% ($p<0,05$ по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 23,08 (20,16–27,04) кПа. у пациентов подгруппы IB с эффективным раневым

процессом на 10-е сутки после АГП значения E_{mean} (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 зоной сравнения) и составил 18,17 (15,25–22,09) кПа, что отражено в таблице 6.38.

Таблица 6.38 - Показатели жесткости тканей ПБС у пациентов подгруппы ПА и ПВ при эффективном раневом процессе после герниопластики

Зоны и сроки исследования	Показатель жесткости, кПа Ме (LQ-UQ)	Min	Max
Подгруппа ПА			
Зона сравнения, 10-е сутки	26,11 (20,34-30,96)	15,24	34,97
Зона сравнения, 3 мес	25,76 (21,11-29,83)	15,04	31,76
Проекция импланта, 10-е сутки	17,80 (15,16–21,54)	8,73	26,05
Проекция импланта, 3 мес	23,08 (20,16–27,04)	12,54	31,16
Подгруппа ПВ			
Зона сравнения, 10-е сутки	20,55 (17,89-26,11)	19,03	24,17
Зона сравнения, 3 мес	21,62 (16,40-25,)	15,04	31,76
Проекция импланта, 10-е сутки	16,16 (10,40–20,33)	8,09	24,22
Проекция импланта, 3 мес	18,17 (15,25–22,09)	11,18	29,05

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

Гла

ГЛАВА 7

**ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА
ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ****7.1. Патогенетические механизмы неэффективного раневого процесса, реализующие фазу воспаления.**

У пациентов с неэффективным (осложненным) течением раневого процесса подгруппы IA ($n=5$) до АГП при исходно сниженном плазменном уровне К (на $24,03 \pm 0,94\%$, $p < 0,05$) и повышенном на $29,33 \pm 1,22\%$, $p < 0,05$) содержании АКТГ выявили функциональную обратную связь средней силы в паре К-АКТГ ($r = -0,531$), прямую связь в парах К- α АРЭ ($r = 0,472$) и К- β АРЭ ($r = 0,393$). При этом аналогичная закономерность имела место и для обратных связей между АКТГ- α АРЭ ($r = -0,488$) и АКТГ- β АРЭ ($r = -0,293$), что свидетельствует о преобладании симпато-адреналовой регуляции ГГНС (таблица 7.1, рисунок 7.1).

Для цитокиновой регуляции состояния ГГНС были характерны исходные (до АГП) низкие концентрации IL-4 и TGF- β на фоне преобладания уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α IFN- γ и PGE₂, при этом значения коэффициентов корреляции между АКТГ и последними были высокими (соответственно $r = 0,536$, $r = 0,341$, $r = -0,572$ и $r = -0,406$).

Исходно повышенный уровень IL-1 β (на $29,30 \pm 1,15\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с контролем), очевидно, служил компенсаторным механизмом в отношении конкурентного ингибирования продукции АКТГ посредством PGE₂ ($r = -0,406$), плазменная концентрация которого на $32,22 \pm 1,34\%$ превышала таковую в контроле ($p < 0,05$). Корреляционная связь между уровнем К и противовоспалительными цитокинами была прямой, но различалась в силе связи – К-IL-4 $r = 0,179$ и К-TGF- β $r = 0,255$.

Таблица 7.1 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы А с неэффективным заживлением (1-е сутки после АГП)

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-АТКГ	-0,531	0,316
К- α АРЭ	0,472	0,118
К- β АРЭ	0,393	0,519
К-Na	0,204	0,166
К-IL-1 β	-0,482	-0,210
К-IL-4	0,179	0,527
К- TGF- β	0,255	0,426
АКТГ-Na	0,130	-0,588
АКТГ- α АРЭ	-0,488	0,212
АКТГ- β АРЭ	-0,293	0,337
АКТГ-IL-1 β	0,536	-0,359
АКТГ-TNF- α	0,341	0,115
АКТГ-IFN- γ	-0,572	-0,360
АКТГ-PGE ₂	-0,406	0,724

К 1-м суткам (фаза воспаления) после АГП корреляционная связь К-АКТГ становилась прямой, однако сила связи снижалась и составила $r=0,316$, что отражало подавление функциональной обратной связи несмотря на сохраняющийся повышенный уровень К (на $40,17 \pm 1,83\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контрольным). Данный факт может предполагать усиление модулирующего действия симпато-адреналовой системы и/или вазопрессин-КТРГ-зависимого механизма стимуляции секреции АКТГ. Сравнение значений коэффициентов корреляции между парами АКТГ- α АРЭ ($r=0,212$) и АКТГ- β АРЭ ($r=-0,337$) позволило констатировать активацию симпато-адреналового механизма стимуляции АКТГ, но не вазопрессин-КТРГ-зависимого пути.

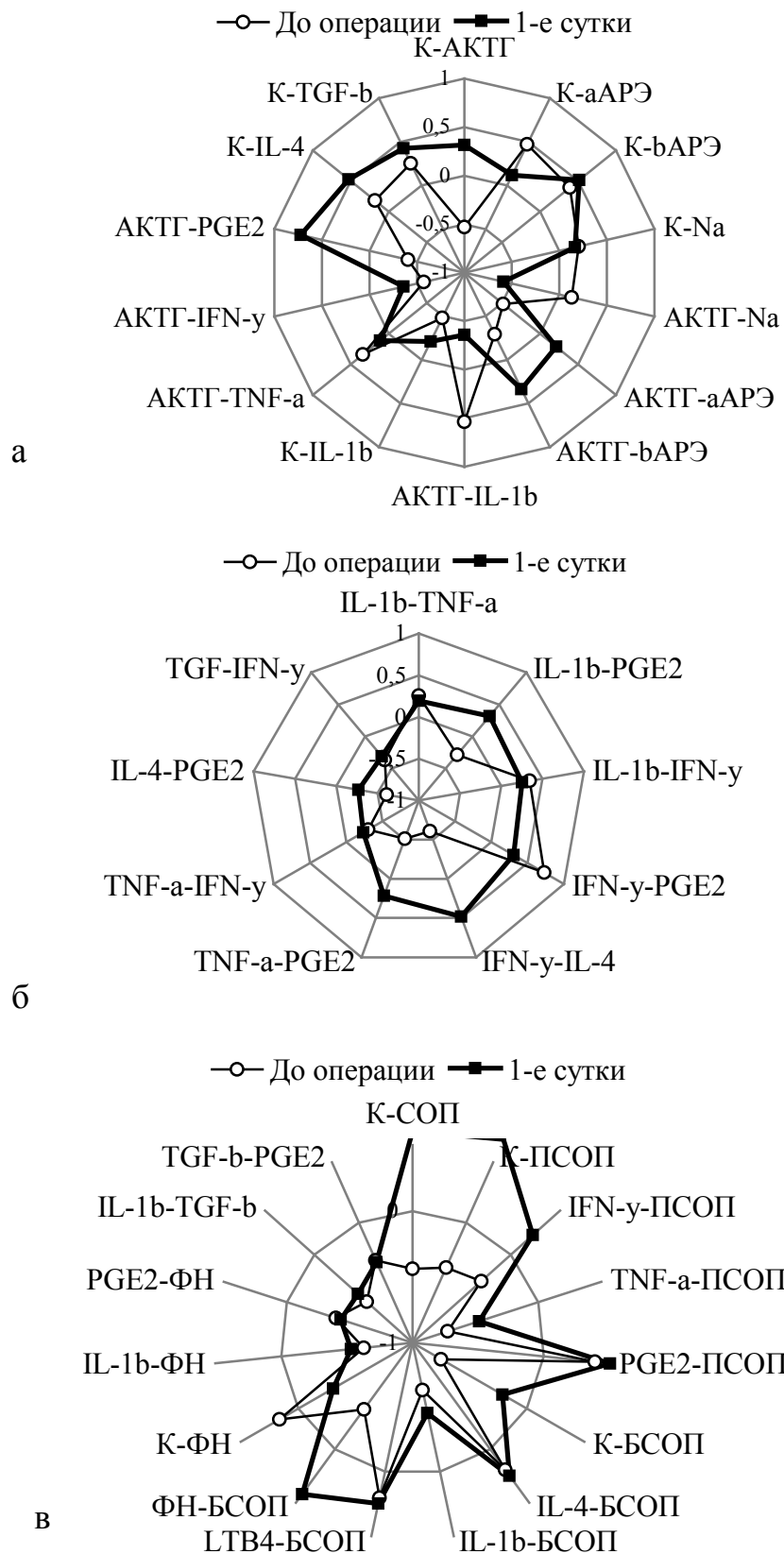


Рис. 7.1 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IA до операции и на 1-е сутки после АГП.

Еще одним возможным механизмом незначительного повышения продукции АКТГ по сравнению с исходным может быть усиление стимулирующего влияния PGE_2 в звене КТРГ-вазопрессин, уровень PGE_2 повышался на $35,11 \pm 1,26\%$ ($p < 0,05$) в условиях сниженной по сравнению с контролем $\beta\text{АРЭ}$. Данный эффект подтверждает инверсия и повышение силы корреляционной связи АКТГ- PGE_2 на 1-е сутки после операции $r = 0,724$. Что касается цитокинового механизма регуляции ГГНС посредством модуляции $\alpha\text{АР}$, то он возрастал за счет повышения плазменного уровня $\text{IL-1}\beta$ (на $36,88 \pm 1,32\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным) на фоне недостоверных по сравнению с контролем изменений содержания $\text{TNF-}\alpha$. Как результат, $\text{TNF-}\alpha$ не устранял ингибирующее влияние PGE_2 на опосредованную α -адренорецепторами активацию кортикотропоцитов и продукцию АКТГ, облегчая стимулирующий эффект $\text{IL-1}\beta$ на последнюю, что подтверждает инверсия и увеличение силы корреляционной связи АКТГ- $\text{IL-1}\beta$ до $r = 0,222$. Данный феномен снизил модулирующее влияние симпато-адреналовой системы на продукцию АКТГ на фоне незначительного усиления и инверсии связи в паре АКТГ- $\beta\text{АРЭ}$ ($r = 0,337$).

В течение 1-х суток после АГП сохранялась прямая и слабая корреляционная связь между $\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF-}\beta$ ($r = 0,193$). В результате однонаправленных изменений содержания $\text{IL-1}\beta$ и PGE_2 корреляционная связь между ними стала прямой ($r = 0,318$). Сохранялась прямой, но ослаблялась связь $\text{IL-1}\beta$ и $\text{IFN-}\gamma$ ($r = 0,250$).

Снижение силы корреляционной связи имело место в парах $\text{IFN-}\gamma$ - PGE_2 ($r = 0,304$), IL-4 - PGE_2 до $0,127$ ($r = -0,271$), что отражено в таблице 7.2. Инверсия и ослабление связи между $\text{IFN-}\gamma$ и IL-4 ($r = 0,482$) были обусловлены значимым увеличением концентрации IL-4 , чем $\text{IFN-}\gamma$, что отражало нарушение их конкурентного взаимодействия.

Данные изменения взаимосвязей в цитокиновой регуляции тканевых воспалительных реакций могли быть обусловлены повышением по сравнению с исходной продукции $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ и PGE_2 у пациентов

подгруппы IA в течение 1-х суток после операции и отражают недостаточную активацию секреторной функции макрофагов в ответ на оперативное вмешательство. В то же время, ареактивность иммунной системы в виде неизменной продукции IFN- γ может быть дополнительным фактором, способствующим усилению секреции воспалительных цитокинов.

Таблица 7.2 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IA в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,255	0,193
IL-1 β -PGE ₂	-0,286	0,318
IL-1 β -IFN- γ	0,345	0,250
IFN- γ -IL-4	-0,604	0,482
IFN- γ -PGE ₂	0,729	0,304
TNF- α -PGE ₂	-0,511	0,216
TNF- α -IFN- γ	-0,303	-0,237
IL-4-PGE ₂	-0,610	-0,271
TGF- β -IFN- γ	-0,367	-0,313

Сохранялись конкурентные взаимоотношения между продукцией IFN- γ и TGF- β , что отражает обратная средней силы связь между ними на 1-е сутки после операции ($r=-0,313$). Вероятной причиной ареактивности TNF- α могла быть гиперпродукция PGE₂ (на $47,99\pm 1,87\%$, $p<0,01$ по сравнению с исходным). Растормаживающим фактором в отношении секреции PGE₂ выступал сниженный на $31,45\pm 1,06$ ($p<0,05$ по сравнению с исходным) уровень IL-4. В результате, нивелируется компенсаторная тканевая реакция в ответ на катаболическое действие возросшего уровня К, отражением чего служит выявленное усиление исходных обратных корреляционных связей К-СОП ($r=-0,606$) и К-ПСОП ($r=-0,689$), что отражено в таблице 7.3.

Таблица 7.3 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IA в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
K – СОП	-0,438	0,606
K – ПСОП	-0,374	0,689
K – БСОП	-0,750	-0,214
K – ФН	0,161	-0,307
IL-1 β - TGF- β	-0,536	-0,445
TGF- β – PGE ₂	-0,315	-0,332
IL-1 β – ФН	-0,628	-0,533
PGE ₂ - ФН	-0,390	-0,429
IL-4 - БСОП	0,194	0,247
IL-1 β - БСОП	-0,632	-0,456
IFN- γ - ПСОП	-0,301	0,223
TNF- α - ПСОП	-0,721	-0,471
ФН – БСОП	-0,375	0,419
PGE ₂ – ПСОП	0,386	0,502
LTB ₄ - БСОП	0,203	0,247

Среди провоспалительных цитокинов регистрировали инертность прироста уровня IFN- γ (на $5,04 \pm 0,39\%$, $p > 0,01$) по сравнению с исходным при повышении содержания IL-1 β и TNF- α (соответственно на $21,17 \pm 0,88\%$ и $18,22 \pm 0,71\%$, $p < 0,05$). При этом ингибирующее влияние IL-4 на секрецию интерферона. Отсутствовал и компенсаторный механизм в виде прироста концентрации ГК и ФН, направленный на сохранение физико-химических свойств межклеточного вещества соединительных тканей ПБС в условиях повышенного содержания провоспалительных IL-1 β и TNF- α . Так, к 1-м суткам после операции в подгруппе IA с неблагоприятным исходом раневого процесса снизилось содержание ФН (на $13,95 \pm 0,66\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным). На этом фоне прирост K в течение 1-х суток после АГП у данной

подгруппы пациентов мог реализовать катаболический эффект в отношении метаболизма коллагена, противоположный влиянию ФН. Это подтверждает выявленная инверсия корреляционной связи К-ФН $r=-0,307$, а также инверсия и усиление связей К-СОП ($r=0,606$) и К-ПСОП ($r=0,689$). Усиление связи между PGE_2 -ФН ($r=-0,429$) и PGE_2 -ПСОП ($r=0,502$) подтверждало катаболическую роль эйкозаноида в регуляции метаболизма коллагена. К 1-м суткам после АГП имела место инверсия и усиление связи между ФН и БСОП ($r=0,419$), при этом уровень БСОП – снижался на $39,74 \pm 1,16\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

У пациентов подгруппы IV с неэффективным исходом раневого процесса установили прямую корреляционную связь между кортизолом и АКТГ ($r=0,414$), средней силы связи между кортизолом и $\alpha\text{АРЭ}$ ($r=-0,322$), кортизолом и $\beta\text{АРЭ}$ ($r=0,476$), АКТГ и $\alpha\text{АРЭ}$ ($r=-0,317$), АКТГ и $\beta\text{АРЭ}$ ($r=0,405$), АКТГ и $\text{IL-1}\beta$ ($r=0,483$), кортизолом и IL-4 ($r=-0,360$), что на фоне сниженной сенситивности $\alpha\text{-АР}$ и повышенной активности $\beta\text{-АР}$ свидетельствовало о нивелировании обратной функциональной связи между кортизолом и АКТГ, преобладании стимулирующих эффектов $\beta\text{-АР}$ на секрецию АКТГ и участии $\text{IL-1}\beta$ в дополнительной стимуляции кортикотропицитов гипофиза (таблица 7.4, рисунок 7.2).

К 1-м суткам после операции установили однонаправленные изменения уровня К в крови (превышал контрольный на $39,40 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$) и содержания АКТГ (выше на $15,57 \pm 0,63\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем), причем прямая корреляционная связь в паре К-АКТГ ослаблялась ($r=0,222$). Сила корреляционной связи в парах К- $\alpha\text{АРЭ}$ и АКТГ- $\alpha\text{АРЭ}$ повышалась (соответственно до $r=-0,484$ и $r=-0,466$), а в парах К- $\beta\text{АРЭ}$ и АКТГ- $\beta\text{АРЭ}$ – ослаблялась соответственно до $r=0,313$ и $r=0,158$. Ведущая роль КТРГ в стимуляции продукции АКТГ, очевидно, была опосредована повышенной сенситивностью $\beta\text{АР}$, а не PGE_2 – корреляционная связь АКТГ- PGE_2 составила $r=0,219$, хотя плазменный уровень PGE_2 превышал контрольный на $20,25 \pm 0,83\%$ ($p < 0,05$).

В цитокиновой регуляции нейроэндокринной системы установили доминирующее влияние IL-1 β , сила связи которого с К и АКТГ была сильнее, чем с другими провоспалительными цитокинами: АКТГ-IL-1 β $r=0,527$, К-IL-1 β ($r=0,341$). На этом фоне выявленная к 1-м суткам после операции инверсия и усиление обратной связи в паре АКТГ-TNF- α ($r=-0,414$) позволяла предположить вклад дефицита TNF- α в поддержании гиперсекреции АКТГ на фоне прироста продукции К, что нивелировало функциональную обратную связь между гормонами. При этом роль PGE₂ в модуляции центральных нейроэндокринных механизмов регуляции оставалась низкой -АКТГ-PGE₂ ($r=0,154$). Усиливались влияния IFN- γ , что проявлялось инверсией и усилением связи АКТГ- IFN- γ ($r=0,330$).

Таблица 7.4 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IB в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-АКТГ	0,414	0,222
К- α АРЭ	-0,322	-0,484
К- β АРЭ	0,476	0,313
К-Na	-0,117	-0,155
К-IL-1 β	0,332	0,341
К-IL-4	-0,360	-0,218
К-TGF- β	-0,219	-0,270
АКТГ-Na	-0,225	-0,263
АКТГ- α АРЭ	-0,317	-0,166
АКТГ- β АРЭ	0,405	0,158
АКТГ-IL-1 β	0,483	0,527
АКТГ-TNF- α	0,270	-0,414
АКТГ-IFN- γ	-0,166	0,330
АКТГ-PGE ₂	0,219	0,154

Разнонаправленные изменения в течение 1-х суток после АГП содержания провоспалительных цитокинов, с одной стороны, и PGE_2 , с другой, привели к инверсии связи между показателями $\text{IL-1}\beta$ - PGE_2 ($r=-0,502$), $\text{IFN-}\gamma$ - PGE_2 ($r=-0,221$), $\text{TNF-}\alpha$ - PGE_2 ($r=-0,317$). Имело место усиление корреляционных связей в парах $\text{IL-1}\beta$ - $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0,494$), $\text{IL-1}\beta$ - $\text{IFN-}\gamma$ ($r=0,363$), что отражено в таблице 7.5.

Цитокиновая регуляция воспалительных проявлений в тканях ПБС в течение 1-х суток после операции базировалась преимущественно на балансе двух факторов – повышении содержания $\text{IL-1}\beta$ и $\text{IFN-}\gamma$ и снижении уровня $\text{TNF-}\alpha$ и IL-4 по сравнению с исходным. Выраженная репрессия продукции IL-4 , выявленная до операции, сохранялась к 1-м суткам после операции. Обращало на себя внимание усиление обратной корреляционных связей IL-4 - PGE_2 ($r=-0,550$), $\text{TGF-}\beta$ - $\text{IFN-}\gamma$ ($r=-0,386$), что было обусловлено снижением концентрации противовоспалительных цитокинов.

Если до лечения в группе провоспалительных цитокинов доминирующими были $\text{IL-1}\beta$ при неизменном по сравнению с контролем уровне $\text{IFN-}\gamma$, то к 1-м суткам концентрация $\text{TNF-}\alpha$ снизилась, а $\text{IFN-}\gamma$ – повысилась. На этом фоне неблагоприятным признаком стало снижение к 1-м суткам после АГП продукции IL-4 и $\text{TGF-}\beta$ по сравнению с исходно низкими их концентрациями.

Гиперкортизолемиа и торможение секреции IL-4 и $\text{TGF-}\beta$ сопровождалась катаболическими эффектами - корреляционная в паре К-СОП ($r=-0,206$) к 1-м суткам после операции стала прямой и усилилась ($r=0,417$). Однако, средней силы прямая связь К-ПСОП ($r=0,312$) к первым суткам послеоперационного периода ослаблялась ($r=0,191$).

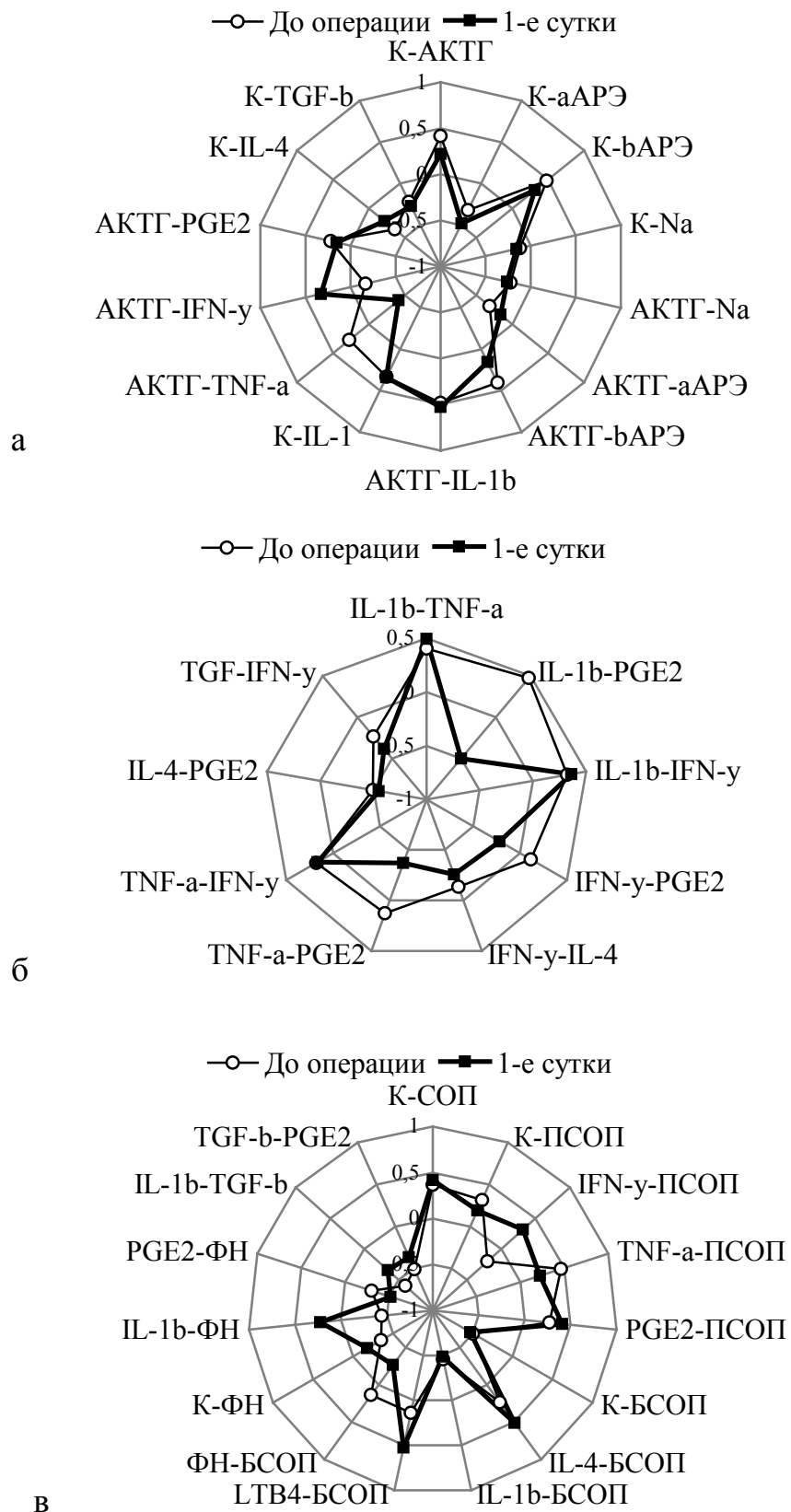


Рис. 7.2 – Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IB до операции и на 1-е сутки после АГП.

Таблица 7.5 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IB в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,403	0,494
IL-1 β - IFN- γ	0,322	0,363
IL-1 β -PGE ₂	0,475	-0,502
IFN- γ -IL-4	-0,136	-0,257
IFN- γ -PGE ₂	0,117	-0,221
TNF- α - IFN- γ	0,179	0,165
TNF- α -PGE ₂	0,128	-0,371
IL-4- PGE ₂	-0,494	-0,550
TGF- β - IFN- γ	-0,234	-0,386

Возросла теснота связей PGE₂-ПСОП ($r=0,408$), TNF- α -ПСОП ($r=0,522$), IFN- γ -ПСОП ($r=0,318$), что подтверждает участие провоспалительных цитокинов в усилении распада новообразованных коллагеновых волокон. Усиливалась также отрицательная корреляционная связь К-БСОП ($r=-0,530$), что также служит дополнительным фактором деструкции фибрилл межклеточного матрикса. О включении компенсаторных механизмов стабилизации фибриллогенеза, очевидно, свидетельствует усиление корреляционных связей в парах LTB₄-БСОП ($r=0,522$), IL-4-БСОП ($r=0,510$). На этом фоне двукратное по сравнению с исходной повышение продукции ГК также могло выполнять компенсаторную роль в поддержании физико-химического состояния межклеточного матрикса. Концентрация ФН достоверно не изменялась по сравнению с дооперационной и сохранялась выше контроля на $31,16 \pm 1,22\%$ ($p < 0,05$), что может быть обусловлено снижением контроля секреции ФН со стороны PGE₂, прямая корреляционная связь средней силы до операции ($r=0,303$) снижалась до $r=0,271$ к первым суткам после операции (таблица 7.6).

Таблица 7.6 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IB в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К – СОП	0,368	0,417
К – ПСОП	0,312	0,191
К – БСОП	-0,498	-0,530
К – ФН	-0,353	-0,182
IL-1 β - TGF- β	-0,599	-0,344
TGF- β – PGE ₂	-0,510	-0,365
IL-1 β – ФН	-0,444	0,227
PGE ₂ - ФН	0,303	0,271
IL-4 - БСОП	0,235	0,510
IL-1 β - БСОП	0,456	-0,488
IFN- γ - ПСОП	0,203	0,316
TNF- α - ПСОП	0,459	0,222
ФН – БСОП	0,135	-0,266
PGE ₂ – ПСОП	0,271	0,408
LTB ₄ - БСОП	0,140	0,522

Исследование исходных показателей у пациентов подгруппы ПА при неблагоприятном исходе раневого процесса) (n=5) позволило установить повышенный плазменный уровень К (на $22,14 \pm 0,87\%$, $p < 0,001$) по сравнению с контролем, при этом содержание АКТГ было снижено – на $44,30 \pm 1,96\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Корреляционная связь К-АКТГ составляла $r = -0,324$, что свидетельствует о сохранении обратной функциональной связи. Прямая зависимость имела место в паре К- α АРЭ ($r = 0,302$). При этом сходная недостоверная сила связи между парами АКТГ- α АРЭ ($r = 0,273$) и АКТГ- β АРЭ ($r = 0,258$) свидетельствует о преобладании функциональной обратной связи в регуляции ГГНС, что отражено в таблице 7.6 и на рисунке 7.3.

Корреляционные связи между К и АКТГ, с одной стороны, и уровнем натрия в крови были слабыми и разнонаправленными (соответственно $r=-0,114$ и $r=0,122$) и меньше по силе связи, чем в паре АКТГ- α АРЭ ($r=0,273$).

Для цитокиновой регуляции состояния ГГНС до операции были характерны низкие концентрации IL-4 и TGF- β на фоне преобладания уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α IFN- γ и PGE₂, однако при этом значения коэффициентов корреляции между АКТГ и последними были низкими (соответственно $r=0,190$, $r=0,257$, $r=0,155$ и $r=0,104$). На фоне исходно повышенного уровня IL-1 β (на $29,30 \pm 1,15\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) отсутствовало конкурентное ингибирование продукции АКТГ посредством PGE₂ ($r=0,104$). Корреляционная связь между К и противовоспалительными цитокинами была разнонаправленной и отличалась по силе связи – К-IL-4 $r=0,427$ и К-TGF- β $r=-0,218$.

К 1-м суткам (фаза воспаления) после АГП сохранялась обратной и усиливалась связь К-АКТГ ($r=-0,419$), что отражало повышение функциональной обратной связи. Сравнение значений коэффициентов корреляции между парами АКТГ- α АРЭ ($r=0,393$) и АКТГ- β АРЭ ($r=0,394$) позволило констатировать сходную степень активации симпато-адреналового механизма и вазопрессин-КТРГ-зависимого пути стимуляции продукции АКТГ. Стимулирующее влияние PGE₂ в КТРГ-вазопрессиновом звене обусловлено повышением уровня PGE₂ (на $35,11 \pm 1,26\%$, $p < 0,05$) в условиях сниженной по сравнению с контролем β АРЭ. Данный эффект подтверждает инверсия и усиление корреляционной связи АКТГ-PGE₂ на 1-е сутки после операции $r=0,314$. Что касается цитокинового механизма регуляции ГГНС посредством модуляции α АР, то он возрастал за счет повышения плазменного уровня IL-1 β (на $16,88 \pm 0,55\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным) на фоне недостоверных изменений содержания TNF- α . Как результат, TNF- α блокировал ингибирующее влияние PGE₂ на активацию α АР кортикотропоцитов и продукцию АКТГ, что подтверждает инверсия и увеличение силы корреляционной связи АКТГ- IL-1 β до $r=0,222$.

Таблица 7.7 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПА в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-АТКГ	-0,324	-0,419
К- α АРЭ	0,302	-0,336
К- β АРЭ	-0,259	0,350
К-Na	-0,114	-0,262
К-IL-1 β	-0,195	-0,293
К-IL-4	0,427	-0,366
К-TGF- β	-0,218	-0,447
АКТГ-Na	0,122	0,101
АКТГ- α АРЭ	0,273	0,393
АКТГ- β АРЭ	0,258	0,394
АКТГ-IL-1 β	0,190	0,264
АКТГ-TNF- α	0,257	-0,308
АКТГ-IFN- γ	0,155	-0,285
АКТГ-PGE ₂	0,104	-0,199

Цитокиновое звено регуляции состояния ГГНС не имело существенного влияния, о чем свидетельствовали низкие значения корреляционных связей между уровнями провоспалительных цитокинов, с одной стороны, и АКТГ и кортизолом – с другой.

Анализ взаимосвязей цитокинов и эйкозаноидов в подгруппе ПА с неблагоприятным исходом раневого процесса к 1-м суткам после АПП показал инверсию корреляционных связей в парах IL-1 β -PGE₂ ($r=-0,403$), IL-1 β -IFN- γ ($r=-0,403$) и TNF- β -PGE₂ ($r=0,390$). увеличение силы связи в парах IFN- γ -PGE₂ ($r=0,495$) и IFN- γ - TGF- β ($r=-0,318$), что отражено в таблице 7.8. При этом сниженные уровни TNF- α и IL-1 β не могли обеспечить миграцию и адгезию лейкоцитов.

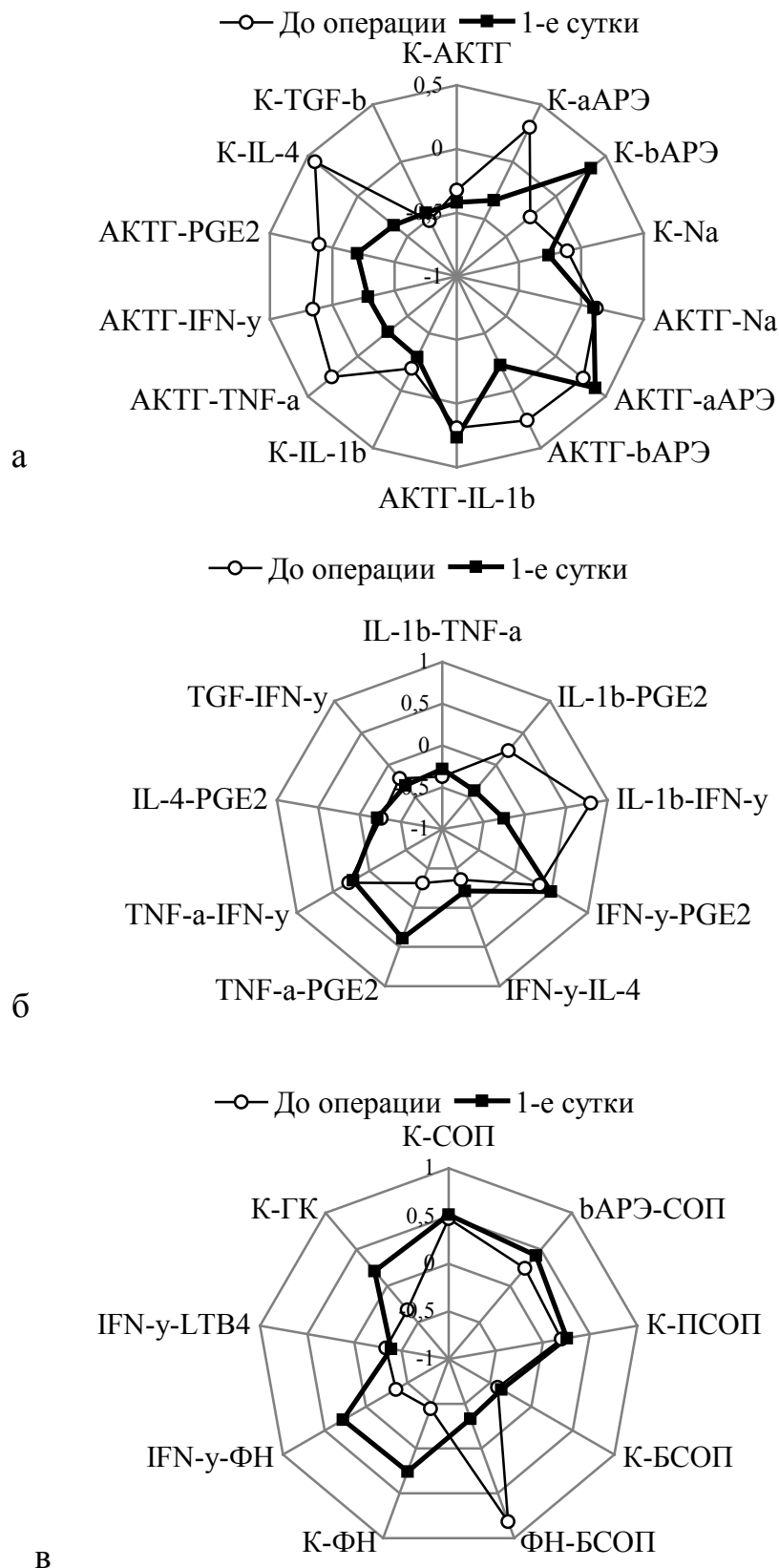


Рис. 7.3 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПА до операции и на 1-е сутки после АГП.

Таблица 7.8 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПА в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,373	-0,281
IL-1 β -PGE ₂	0,226	-0,403
IL-1 β - IFN- γ	0,794	-0,256
IFN- γ -IL-4	-0,355	-0,211
IFN- γ -PGE ₂	0,339	0,495
TNF- α - IFN- γ	0,284	0,226
TNF- α -PGE ₂	-0,313	0,390
IL-4- PGE ₂	-0,262	-0,217
IFN- γ - TGF- β	-0,207	-0,318

У пациентов подгруппы ПА с неэффективным к 1-м суткам после АГП ослабевала обратная связь в паре К-БСОП ($r=-0,362$), К-ФН ($r=-0,257$) и К-ГК ($r=0,204$) (таблица 7.9). Противоположные по знаку и различные по силе связи К-СОП и К-БСОП подтверждают существование катаболического эффекта гормона у пациентов данной подгруппы.

У пациентов подгруппы ПВ с неблагоприятным исходом АГП до операции корреляционная связь К-АКТГ была прямой и средней силы ($r=0,362$), что отражает инверсию функциональной обратной связи в ГГНС. Сравнение адренергических влияний на продукцию АКТГ показало слабую прямую связь в паре АКТГ- α АРЭ ($r=0,268$) и средней силы обратную связь между АКТГ и β АРЭ ($r=-0,339$) (таблица 7.10, рисунок 7.4). При этом уровень К обратно коррелировал с чувствительностью β АРЭ ($r=0,620$), а зависимость продукции гормона от α АРЭ отсутствовала ($r=0,119$). Следует отметить выявленную исходно низкую чувствительность β АРЭ (в 1,79 раз по сравнению с α АРЭ), поэтому данный факт может служить отражением доминирующей роли цитокинов в модулирующих эффектах симпатoadrenalового и КТРГ-вазпрессинового звена регуляции активности ГГНС.

Таблица 7.9 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПА в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-СОП	0,473	0,514
К-ПСОП	0,198	0,254
К-БСОП	-0,409	-0,362
К-ФН	-0,446	0,257
ФН-БСОП	0,815	-0,330
К-ГК	-0,328	0,204
β АРЭ-СОП	0,243	0,417
IFN- γ – ФН	-0,364	0,275
IFN- γ -LTV ₄	-0,335	-0,388

Прямая связь для пары АКТГ-IL-1 β была сильной ($r=0,603$) по сравнению с таковой в паре К-IL-1 β ($r=0,223$), а между АКТГ и PGE₂ имела место прямая корреляционная связь средней силы ($r=0,585$). Учитывая повышенный уровень IL-1 β и IFN- γ (соответственно на $25,41 \pm 0,86\%$, $p < 0,01$ и $18,33 \pm 0,64\%$, $p < 0,05$ по сравнению с контрольным) и PGE₂ (на $20,86 \pm 0,71\%$, $p < 0,05$) на фоне сниженной продукции TNF- α модулирующий эффект провоспалительных цитокинов и PGE₂ на КТРГ-вазопрессиновое звено регуляции секреторной активности кортикотропоцитов гипофиза был более выраженным по сравнению с β -адренергическим.

На 1-е сутки после операции у пациентов подгруппы ПА отмечалась инверсия взаимоотношений между кортизолом и АКТГ, функциональная связь между ними стала обратной и слабой ($r=-0,255$). При этом сохранялась слабой прямая связь в паре К- α АРЭ ($r=0,138$) и незначительно возрастала сила связи в паре К- β АРЭ ($r=-0,657$). Аналогичные изменения силы корреляционных связей имели место в парах АКТГ- α АРЭ ($r=0,382$) и АКТГ- β АРЭ ($r=-0,415$).

Таблица 7.10 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПВ в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-АКТГ	0,362	-0,255
К- α АРЭ	0,119	0,138
К- β АРЭ	0,620	0,657
К-Na	-0,314	-0,326
К-IL-1 β	0,223	0,195
К-IL-4	0,087	0,177
К- TGF- β	-0,305	-0,264
АКТГ-Na	-0,482	-0,505
АКТГ- α АРЭ	0,268	0,382
АКТГ- β АРЭ	-0,339	-0,415
АКТГ-IL-1 β	0,303	-0,360
АКТГ-TNF- α	-0,299	0,446
АКТГ-IFN- γ	0,243	0,313
АКТГ-PGE ₂	-0,285	-0,261

К 1-м суткам после АГП усиливались прямые корреляционные связи в парах К- α АРЭ и АКТГ- α АРЭ, а также обратные для К- β АРЭ и АКТГ- β АРЭ (соответственно до $r=-0,657$ и $r=-0,415$). Обращало на себя внимание ослабление связей К- IL-1 β и АКТГ- IL-1 β (соответственно до $r=-0,657$ и $r=-0,415$), тогда как повышение уровня IFN- γ и PGE₂ сопровождалось усилением и инверсией связей АКТГ-IFN- γ ($r=-0,313$) и АКТГ- PGE₂ ($r=-0,261$).

В течение 1-х суток после АГП связь между IL-1 β и TNF- α возросла ($r=0,507$), что сопровождалось повышением продукции TNF- α на фоне стабильности содержания IL-1 β . В паре IL-1 β -PGE₂ количественный прирост их содержания в крови на 1-е сутки послеоперационного периода приводил к усилению их прямой корреляционной связи, которая возросла до $r=0,482$, что демонстрирует таблица 7.11.

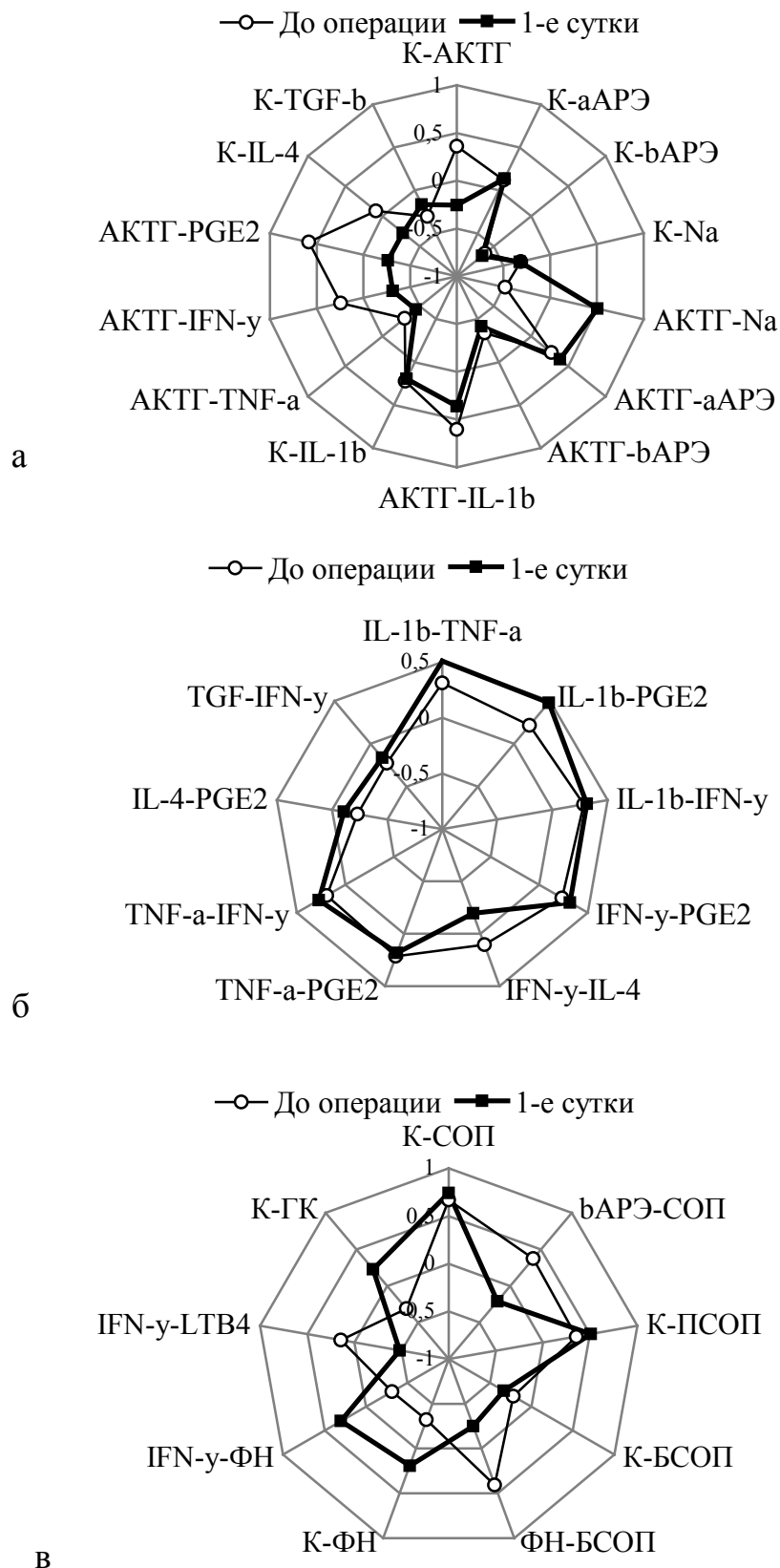


Рис. 7.4 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПВ до операции и на 1-е сутки после АГП.

Отмечалось увеличение силы прямой корреляционной связи IFN- γ -PGE₂ до $r=0,318$, что свидетельствует о преимущественном влиянии эйкозаноида на баланс IL-1 β и IFN- γ и может отражать активацию компенсаторного механизма дополнительной стимуляции КТРГ-вазопрессинового звена регуляции ГГНС. Проявились конкурентные взаимоотношения между IFN- γ и IL-4 - их исходно слабая прямая корреляционная связь ($r=0,103$) к 1-м суткам стала обратной ($r=-0,195$).

Таблица 7.11 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПВ в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,312	0,507
IL-1 β - IFN- γ	0,284	0,310
IL-1 β -PGE ₂	0,216	0,482
IFN- γ -IL-4	0,103	-0,195
IFN- γ -PGE ₂	0,236	0,318
TNF- α - IFN- γ	0,191	0,274
TNF- α -PGE ₂	0,215	0,182
IL-4- PGE ₂	-0,230	-0,108
TGF- β - IFN- γ	-0,227	-0,166

До операции у пациентов подгруппы ПВ с неблагоприятным исходом раневого процесса установили сильную прямую корреляционную связь в паре К-СОП ($r=0,668$), средней силы прямую связь в паре К-ПСОП ($r=0,354$), β АРЭ-СОП ($r=0,372$) и ФН-БСОП ($r=0,404$), что отражено в таблице 7.12. Имело место ингибирующее влияние К на продукцию ФН и ГК, содержание которых было меньше контроля соответственно на $33,17 \pm 1,26\%$ и $39,99 \pm 1,41\%$ ($p < 0,05$), что проявлялось обратными связями средней силы (соответственно $r=-0,452$ и $r=-0,470$), что, вероятно, и стало причиной снижения новообразования коллагеновых волокон.

Таблица 7.12 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПВ в 1-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-СОП	0,668	0,742
К-ПСОП	0,354	0,506
К-БСОП	-0,219	-0,334
К-ФН	-0,322	0,190
ФН-БСОП	0,404	-0,251
К-ГК	-0,313	0,228
β АРЭ-СОП	0,372	-0,209
IFN- γ – ФН	-0,316	0,299
IFN- γ -LTB ₄	0,144	-0,481

У пациентов подгруппы ПВ спустя сутки после АГП выявили инверсию и увеличение силы связи в паре IFN- γ -LTB₄ ($r=-0,481$), обратную корреляционную связь средней силы К-БСОП ($r=-0,334$), а также инверсию обратной связи в парах К-ФН ($r=0,190$) и К-ГК ($r=0,228$), что подтверждает ингибирующее влияние гормона на биосинтетические процессы в ране. На этом фоне сохранялись на исходном уровне процессы распада коллагена, о чем свидетельствовало усиление связи в паре К-СОП ($r=0,742$). Выраженное ингибирование продукции TGF- β и LTB₄ в течение 1-х суток после АГП по сравнению с исходным, несмотря на повышение концентрации IL-1 β и ФН можно расценивать как дефицит компенсаторных механизмов, призванных увеличить адгезию и миграцию фибробластов в зону раневого дефекта.

7.2. Патогенетические механизмы, реализующие фазу пролиферации, при неэффективном раневом процессе.

К 5-м суткам после АГП у пациентов подгруппы IA обратная корреляционная связь К-АКТГ ослабевала и составила $r=-0,277$ на фоне сохранения повышенного уровня К (на $31,52 \pm 1,24\%$, $p < 0,05$) и снижения секреции АКТГ (на $24,83 \pm 1,06\%$, $p < 0,05$) по сравнению с исходными. Отмечались инверсия и ослабление корреляционных связей АКТГ- α АРЭ ($r=-0,164$), АКТГ- β АРЭ ($r=-0,172$), что отражало снижение модулирующей роли симпатoadреналового и КТРГ-вазопрессинового звеньев нейроэндокринной регуляции и функциональной обратной связи. Анализ корреляционных связей между уровнями гормонов и продукцией цитокинов продемонстрировал нивелирование вклада провоспалительных цитокинов и PGE_2 в активацию ГГНС. Так, слабая прямая связь установлена для пары АКТГ-IL-1 β ($r=0,213$), среднюю силу обратной связи имели пары АКТГ-TNF- α ($r=-0,305$) и АКТГ-IFN- γ ($r=-0,214$), а недостоверную и слабую связь продемонстрировали АКТГ- PGE_2 ($r=0,135$), К- PGE_2 ($r=0,162$) (таблица 7.13, рисунок 7.5).

Причинами диссоциации ответов К и АКТГ и уменьшения силы обратной функциональной связи между ними на фоне сниженной чувствительности α -АР может быть повышение к 5-м суткам после АГП содержания в плазме PGE_2 (на $49,12 \pm 2,07\%$, $p < 0,001$ по сравнению с исходным), который совместно с IL-6 блокирует стимулирующие эффекты IL-1 β на секреторную активность клеток аденогипофиза.

Сильные обратные корреляционные связи между TNF- α - PGE_2 ($r=-0,667$), средней силы связь в паре IL1- β -TNF- α ($r=-0,359$) и прямые связи в парах TNF- α -IFN- γ ($r=0,594$) и IL1- β - PGE_2 ($r=0,846$) подтверждают возможное угнетение в тканях раны воспалительного фенотипа макрофагов M1 [233] (таблица 7.14).

Таблица 7.13 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IA на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-АТКГ	-0,531	-0,277
К- α АРЭ	0,772	-0,230
К- β АРЭ	0,493	-0,199
К-Na	0,204	-0,234
К-IL-1 β	-0,482	0,338
К-IL-4	0,179	-0,391
К- TGF- β	0,255	-0,247
АКТГ-Na	0,130	0,167
АКТГ- α АРЭ	0,488	-0,164
АКТГ- β АРЭ	-0,293	-0,172
АКТГ-IL-1 β	0,536	0,213
АКТГ-TNF- α	0,341	-0,305
АКТГ-IFN- γ	-0,572	-0,214
АКТГ-PGE ₂	-0,406	0,135

Кроме того, выявленная сильная прямая взаимосвязь между повышенным содержанием провоспалительных IL-1 β и PGE₂ является отражением активирующего влияния данных цитокинов на продукцию эйкозаноида. Снижение концентрации LTB₄ (на 38,21 $\pm$ 1,05%, $p < 0,001$) могло существенно блокировать переключение фаз раневого процесса, несмотря на достижение продукции TGF- β исходного уровня.

Выявленное на 5-е сутки после АГП снижение уровня ФН и сохраняющееся ингибирование секреции ГК, которые, как известно, компенсируют потерю биомеханических свойств тканей ПБС в экссудативной фазе воспаления, явились еще одной причиной ингибирования динамики фаз раневого процесса.

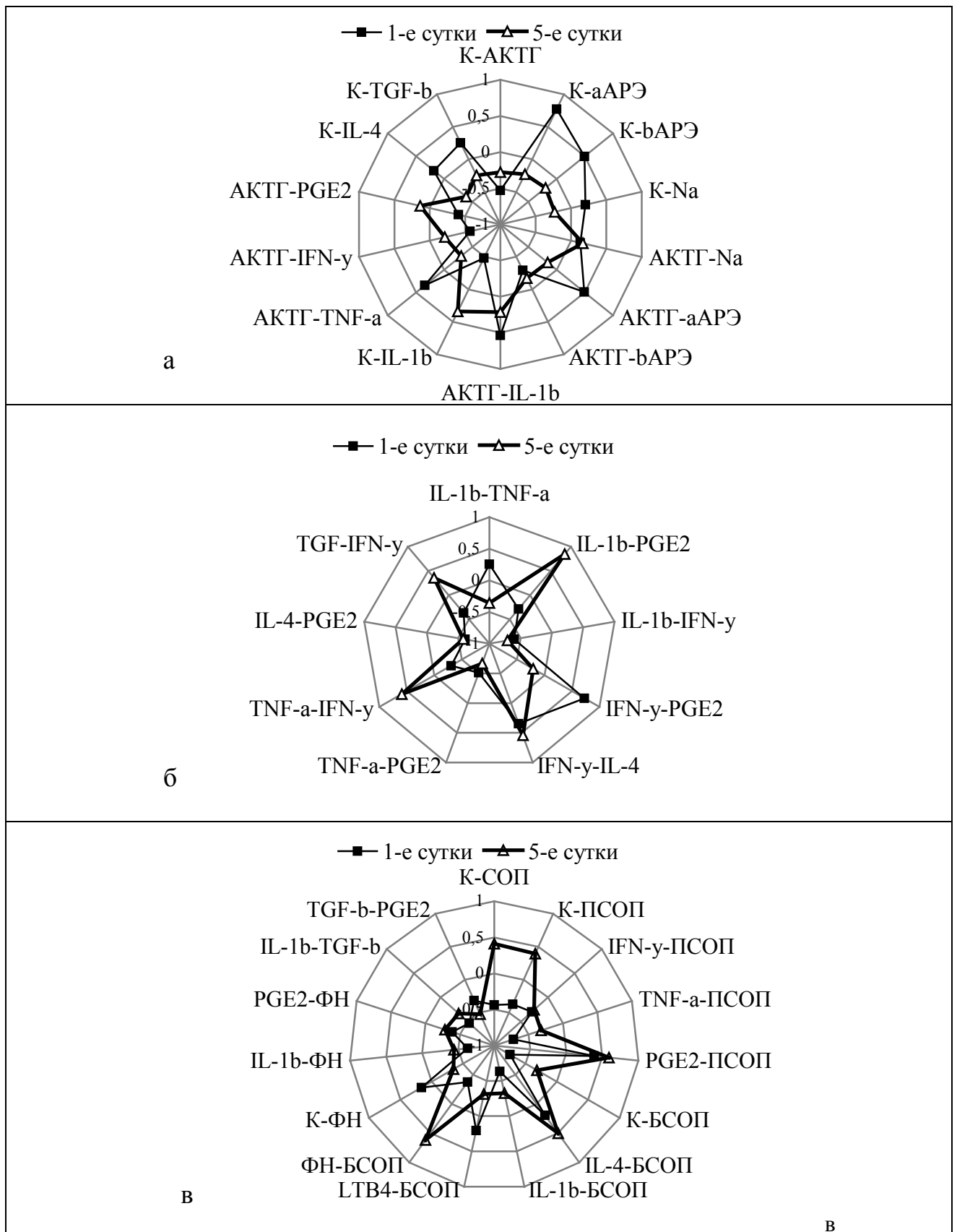


Рис. 7.5 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IA на 1 и 5-е сутки после АГП.

Таблица 7.14 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IA на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,255	-0,359
IL-1 β -PGE ₂	-0,286	0,846
IFN- γ -IL-4	0,345	0,542
IL-1 β – IFN- γ	-0,604	-0,711
IFN- γ -PGE ₂	0,729	-0,203
TNF- α -PGE ₂	-0,511	-0,667
TNF- α - IFN- γ	-0,303	0,594
IL-4- PGE ₂	-0,610	-0,580
TGF- β - IFN- γ	-0,367	0,357

Свидетельством снижения процессов коллагенолиза в зоне раневого процесса явилось увеличение концентрации в крови продуктов коллагенолиза – СОП и ПСОП (их концентрация превышала контроль соответственно на $38,96 \pm 1,13\%$ ($p < 0,05$) и $40,64 \pm 1,08\%$ ($p < 0,05$). Параллельно снижалось содержание БСОП (на $75,32 \pm 2,58\%$ по сравнению с исходным), что привело к ослаблению связи в паре К-БСОП ($r = -0,351$), сопровождалось уменьшением силы связи в паре К-ПСОП ($r = 0,369$) по сравнению с 1-ми сутками после АГП и отражает торможение биосинтеза (таблица 7.15).

В течение 5-ти суток послеоперационного периода сохранялся значимый прирост содержания PGE₂ на фоне снижения до исходного уровня концентрации LTB₄. Выявленная нами на 5-е сутки комбинация в виде избытка IL-1 β и PGE₂, ингибиторов дифференцировки миофибробластов, при недостатке ФН даже на фоне сниженного по сравнению с контролем уровня TGF- β свидетельствует о возможной блокаде данного процесса у пациентов подгруппы IA.

Установили снижение значений коэффициента корреляции в парах К-СОП ($r = -0,412$) и К-ПСОП ($r = 0,396$), что могло быть следствием вовлечения

в процессы деструкции коллагена IL-1 β (IL-1 β -СОП $r=0,749$ и PGE₂-ПСОП $r=0,594$). При этом вклад других провоспалительных цитокинов уменьшался. Кроме того, по сравнению с 1-ми сутками имела место инверсия корреляционной связи IFN- γ -ПСОП ($r=-0,258$), ослабление силы связи в паре TNF- α -ПСОП ($r=-0,321$).

Таблица 7.15 - Корреляционные связи факторов, регулирующих фазу пролиферации, у пациентов подгруппы IA на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К – СОП	-0,438	0,412
К – ПСОП	-0,374	0,396
К – БСОП	-0,750	-0,317
К – ФН	0,161	-0,351
IL-1 β - TGF- β	-0,536	-0,338
TGF- β – PGE ₂	-0,315	-0,524
IL-1 β – ФН	-0,628	-0,440
PGE ₂ - ФН	-0,390	-0,282
IL-4 - БСОП	0,194	0,505
IL-1 β - БСОП	-0,632	-0,326
IFN- γ - ПСОП	-0,301	-0,258
TNF- α - ПСОП	-0,721	-0,321
ФН – БСОП	-0,375	0,620
PGE ₂ – ПСОП	0,386	0,594
LTB ₄ - БСОП	0,203	-0,313

Выявленные изменения можно трактовать как усиление IL-1 β - и PGE₂-зависимого коллагенолиза. Отмечалось увеличение силы связи ФН-БСОП до $r=0,620$, что на фоне снижения содержания БСОП (на $19,33\pm\pm 0,56\%$, $p<0,001$ по сравнению с исходным), снижения концентрации ГК (на $29,15\pm\pm 1,14\%$,

$p < 0,05$ по сравнению с исходной), низкого уровня ФН, что можно расценивать как вероятность нарушения процессов неофибриллогенеза.

У пациентов подгруппы IB с неблагоприятным исходом АГП к 5-м суткам после операции имело место усиление прямой функциональной связи между кортизолом и АКТГ, о чем свидетельствует увеличение коэффициента корреляции между уровнями данных гормонов до $r = 0,377$. Слабой, как и на 1-е сутки после операции, оставалась сила связи в парах АКТГ- α АРЭ ($r = -0,119$) и АКТГ- β АРЭ ($r = 0,280$) (таблица 7.16, рисунок 7.6). При этом прирост уровня К ($30,61 \pm 1,11\%$, $p < 0,001$) и степень повышения продукции АКТГ ($29,52 \pm 1,30\%$, $p < 0,05$) по сравнению с исходными были равноценны в количественном отношении. Сохраняющаяся, как и на 1-е сутки после операции, инверсия корреляционной связи в паре К- α АРЭ ($r = -0,185$) ослабевала, тогда как прямая связь в паре К- β АРЭ усиливалась до $r = 0,334$, что может отражать ингибирование влияний симпато-адреналовой регуляции ГГНС при сохранении эффективности КТРГ-вазопрессинового звена нейрогормональной регуляции раневого процесса. Причинами выявленного феномена могли быть повышенная чувствительность β АР и увеличение содержания PGE_2 . Действительно, корреляционная связь АКТГ- PGE_2 усиливалась до $r = 0,417$. Корреляционная связь между АКТГ и IL-1 β сохранялась на уровне таковой в 1-е сутки после операции ($r = 0,513$).

Тем не менее, эффективность функциональную обратной связи у пациентов подгруппы IB была незначительно выше, чем в подгруппе IA, что может быть связано с вовлечением других механизмов. Одним из таких факторов стал TNF- α , поскольку его содержание в крови восстановилось до исходного уровня, который был на $19,83 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$) меньше контроля, обратная связь АКТГ-TNF- α , выявленная на 1-е сутки после АГП, меняла знак, становилась прямой и слабой ($r = 0,155$), а депрессия продукции IFN- γ сопровождалась снижением его уровня в крови по сравнению с таковыми до операции в 1,65 раза ($p < 0,001$), при этом коэффициент корреляции с АКТГ уменьшался до $r = -0,104$.

Таблица 7.16 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IV на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-АКТГ	0,414	0,377
К- α АРЭ	0,322	-0,189
К- β АРЭ	0,276	0,334
К-Na	0,117	0,271
К-IL-1 β	-0,332	0,420
К-IL-4	-0,360	-0,279
К- TGF- β	-0,219	-0,263
АКТГ-Na	-0,225	-0,492
АКТГ- α АРЭ	-0,317	-0,119
АКТГ- β АРЭ	0,205	0,280
АКТГ-IL-1 β	0,483	0,513
АКТГ-TNF- α	-0,270	0,155
АКТГ-IFN- γ	-0,166	-0,104
АКТГ-PGE ₂	0,219	0,417

Несмотря на значимое повышение содержания IL-1 β (на $44,05 \pm 2,17\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным), корреляционная связь АКТГ-IL-1 β незначительно ослабевала ($r=0,513$), что при условии сниженной концентрации IFN- γ и статичности уровня TNF- α может быть свидетельством вовлечения IL-4 в блокирование ответа ГГНС на возросший уровень IL-1 β и PGE₂.

Сохранялось доминирование IL-1 β над стабильно сниженным, как до операции, содержанием TNF- α и блокадой секреции IFN- γ . При этом восстанавливалось до исходных значений содержание в крови TGF- β и возрастал уровень IL-4, но не достигал контрольных значений на $13,76 \pm 0,66\%$ ($p < 0,05$). В данной ситуации восстановление содержания TGF- β и TNF- α до исходного уровня могло служить компенсаторным фактором,

направленным на стимуляцию пролиферации фибробластов на фоне низкого уровня блокатора данного процесса IFN- γ . Значимо ослаблялась корреляционная связь между IL-1 β и TNF- α ($r=0,231$), TGF- β и IFN- γ ($r=-0,279$). Имела место инверсия и усиление связей в парах IL-1 β -IFN- γ ($r=-0,702$), IFN- γ -PGE₂ ($r=-0,333$). Ведущим механизмом регуляции пролиферации клеток в данной ситуации стали β -адренореактивность клеток и уровень IL-1 β . Уменьшение силы связи и инверсию наблюдали в паре IL-1 β -PGE₂ ($r=0,399$) на фоне повышения их продукции. Также ослабевала и меняла знак корреляционная связь в паре TNF- α -PGE₂ ($r=0,202$), а аналогичная связь между IL-4 и PGE₂ незначительно усиливалась и подвергалась инверсии ($r=0,583$), что отражено в таблице 7.17. Усиливались антагонистические взаимоотношения между IFN- γ и IL-4, обратная корреляционная связь между которыми возрастала ($r=-0,324$).

Установили усиление прямой корреляционной связи в парах IL-1 β -ФН ($r=0,316$), PGE₂-ФН ($r=0,490$) и TNF- α -ПСОП ($r=0,678$). Инверсия и увеличение силы связи имели место для пар К-ФН ($r=0,521$), ФН-БСОП ($r=0,281$). Ослаблялась корреляционная связь в парах К-СОП ($r=0,316$), К-ПСОП ($r=0,393$), IL-4-БСОП ($r=0,282$), PGE₂-ПСОП ($r=0,314$). Инверсия и ослабление было характерно для К-БСОП ($r=0,237$), IL-1 β -TGF- β ($r=0,140$), TGF- β -PGE₂ ($r=0,212$), IL-1 β -БСОП ($r=0,177$), LTB₄-БСОП ($r=-0,250$), что отражено в таблице 7.18.

При этом сохранялась повышенной по сравнению с исходной концентрация СОП (на $59,47 \pm 2,13\%$, $p < 0,001$), ГК (на $31,66 \pm 1,30\%$, $p < 0,05$) и ФН (на $42,34 \pm 1,97\%$, $p < 0,001$). В этом контексте к 5-м суткам послеоперационного периода на исходно высоком уровне сохранялось содержание ПСОП, а концентрация БСОП была на $41,77 \pm 1,93\%$ ($p < 0,05$) ниже контрольной, как до операции. Выявленное снижение концентрации LTB₄ на фоне прироста содержания PGE₂ поддерживало воспалительный характер раневого процесса и сдерживало фиброгенные механизмы заживления.

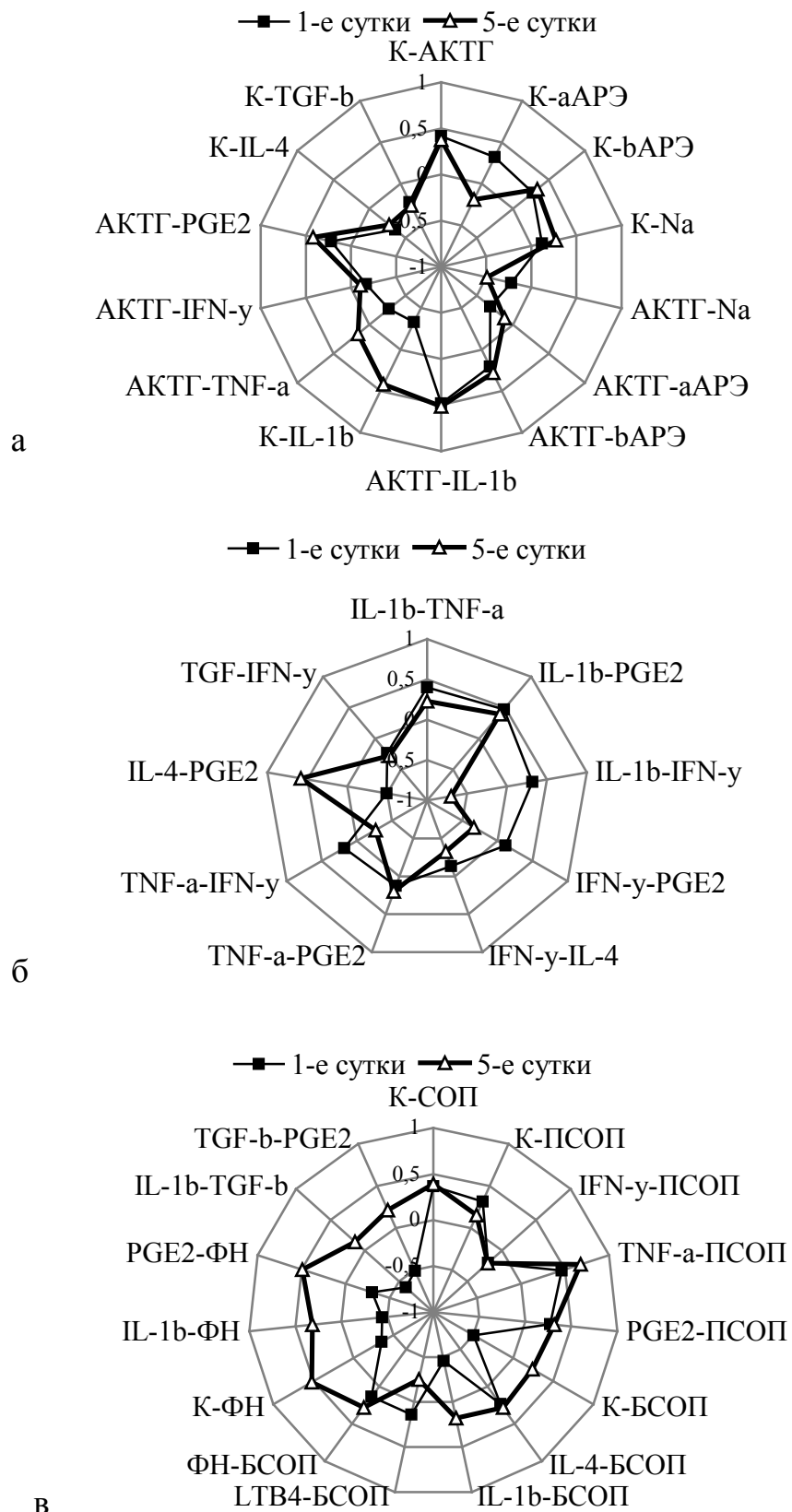


Рисунок 7.6 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IV на 1 и 5-е сутки после АГП.

Таблица 7.17 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IB на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,403	0,231
IL-1 β - IFN- γ	0,322	-0,702
IL-1 β -PGE ₂	0,475	0,399
IFN- γ -IL-4	-0,136	-0,324
IFN- γ -PGE ₂	0,117	-0,333
TNF- α - IFN- γ	0,179	-0,265
TNF- α -PGE ₂	0,128	0,202
IL-4- PGE ₂	-0,494	0,583
TGF- β - IFN- γ	-0,234	-0,279

У пациентов подгруппы ПА с неэффективным исходом раневого процесса после АГП на 5-е сутки после операции выявили снижение функциональной обратной связи К-АКТГ ($r=-0,271$), ослабление связи а паре АКТГ- α АРЭ ($r=-0,224$), стабилизацию средней силы в паре АКТГ- β АРЭ ($r=0,359$) (таблица 7.19, рисунок 7.7). Это происходило на фоне снижения прироста концентрации К и низкого уровня АКТГ в крови (на $33,07 \pm 1,15\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным) могло быть отражением перераспределения ролей симпато-адреналового и КТРГ-вазопрессинового звеньев регуляции ГГНС. Противоположные корреляционные связи между К и активностью АР клеток К- α АРЭ ($r=-0,224$) и К- β АРЭ ($r=0,359$), а также более сильная связь АКТГ- α АРЭ ($r=0,303$) по сравнению с АКТГ- β АРЭ ($r=-0,175$) свидетельствует о вовлечении модулирующих механизмов.

Прирост уровня PGE₂ (на $35,24 \pm 1,09\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным) превышал таковой TNF- α , что нивелировало блокирующий эффект последнего на PGE₂-зависимое торможение продукции АКТГ. Роль IL-1 β в секреции АКТГ была низкой ($r=0,222$).

Таблица 7.18 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IB на 5-е сутки герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К – СОП	0,368	0,393
К – ПСОП	0,312	0,152
К – БСОП	-0,498	0,237
К – ФН	-0,353	0,521
IL-1 β - TGF- β	-0,599	0,140
TGF- β – PGE ₂	-0,510	0,212
IL-1 β – ФН	-0,444	0,316
PGE ₂ - ФН	-0,303	0,490
IL-4 - БСОП	0,235	0,282
IL-1 β - БСОП	-0,456	0,177
IFN- γ - ПСОП	-0,203	-0,208
TNF- α - ПСОП	0,459	0,678
ФН – БСОП	0,135	0,281
PGE ₂ – ПСОП	0,271	0,314
LTB ₄ - БСОП	0,140	-0,250

На 5-е сутки после АГП у пациентов подгруппы ПА выявили усиление прямой корреляционной связи в парах TNF- α -IFN- γ ($r=0,309$), TNF- α -PGE₂ ($r=0,514$) и обратной связи в парах IL-4-PGE₂ ($r=-0,444$) и IFN- γ -IL-4 ($r=-0,493$). Инверсия и увеличение силы связи имели место между TGF- β -IFN- γ ($r=0,347$). Достоверное снижение силы связи и ее инверсию регистрировали в паре IL-1 β -PGE₂ ($r=0,311$), что отражено в таблице 7.20. Выявленное при этом восстановление до исходного уровня содержания IL-1 β и TGF- β , повышение уровня TNF- α (на $17,48 \pm 0,61\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным) на фоне прироста продукции IFN- γ (на $29,83 \pm 1,15\%$, $p < 0,05$) можно трактовать как дисбаланс цитокинового контроля пролиферации фибробластов в ране.

Таблица 7.19 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПА на 5-е сутки после АГП послеоперационных грыж передней брюшной стенки

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-АТКГ	-0,324	-0,271
К- α АРЭ	0,302	-0,224
К- β АРЭ	-0,259	0,359
К-Na	-0,114	-0,107
К-IL-1 β	-0,195	0,206
К-IL-4	0,427	-0,335
К-TGF- β	-0,516	0,219
АКТГ-Na	0,122	0,314
АКТГ- α АРЭ	0,273	0,303
АКТГ- β АРЭ	0,258	-0,175
АКТГ-IL-1 β	0,190	0,222
АКТГ-TNF- α	0,257	-0,292
АКТГ-IFN- γ	0,155	-0,338
АКТГ-PGE ₂	0,104	-0,274

При этом значимо не изменялась сила прямой связи между продукцией IFN- γ и PGE₂ ($r=0,480$). Выявленная в паре IFN- γ -IL-4 на 1-е сутки слабая обратная связь $r=-0,211$ сменялась на таковую средней силы ($r=-0,493$), а в паре TGF- β -IFN- γ корреляционная связь к 5-м суткам становилась прямой и усиливалась ($r=0,347$). Также установили усиление конкурентных взаимоотношений между сниженным уровнем IL-4 и повышенным PGE₂ ($r=-0,444$).

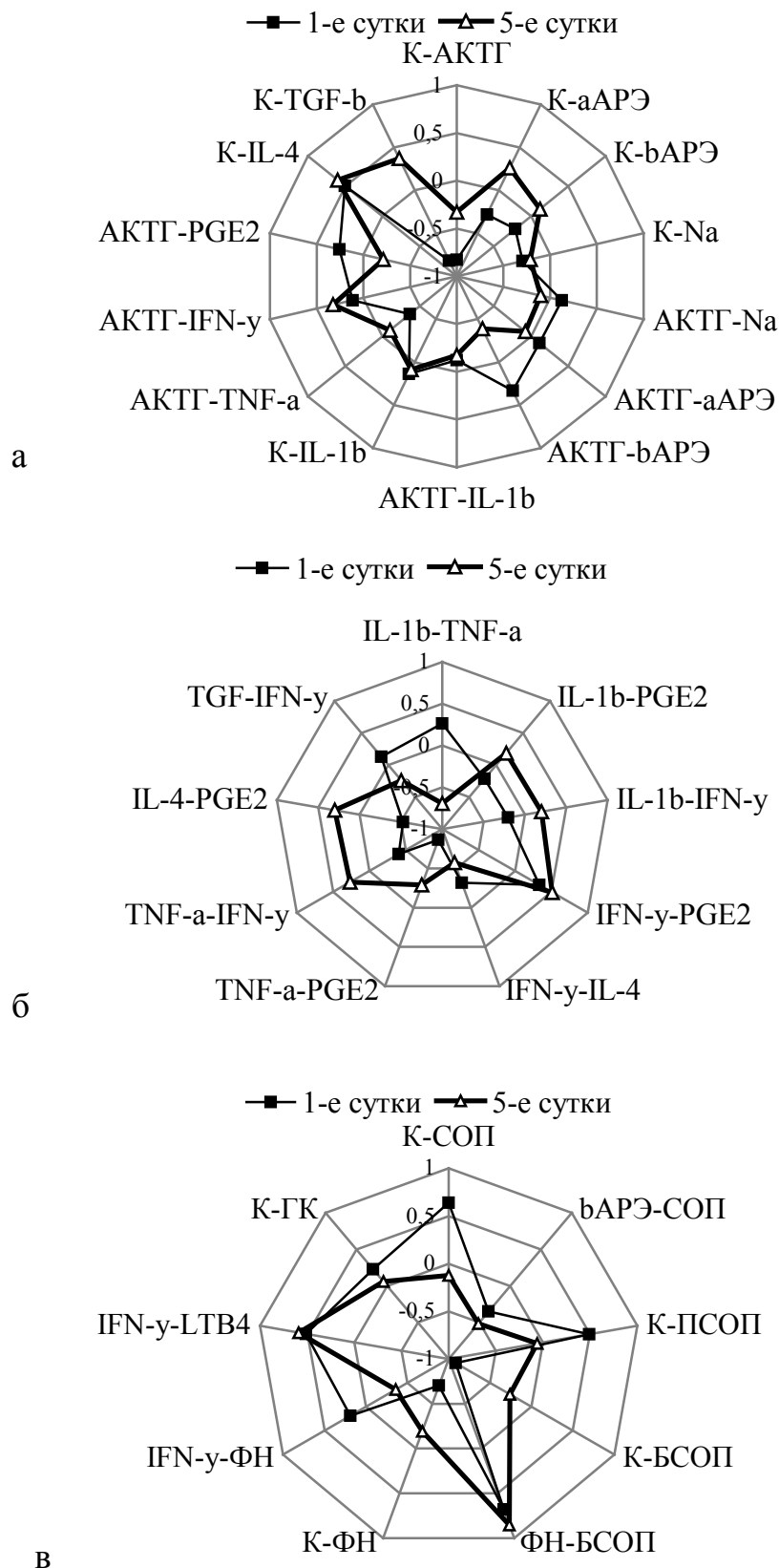


Рис. 7.7 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПА на 1-е и 5-е сутки после АГП.

Таблица 7.20 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПА на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,373	0,236
IL-1 β -PGE ₂	0,226	0,311
IL-1 β - IFN- γ	0,794	0,250
IFN- γ -IL-4	-0,355	-0,493
IFN- γ -PGE ₂	0,339	0,480
TNF- α - IFN- γ	0,284	0,309
TNF- α -PGE ₂	-0,313	0,514
IL-4- PGE ₂	-0,262	-0,444
TGF- β - IFN- γ	-0,207	0,347

Сохранение повышенного уровня К на 5-е сутки после операции у пациентов подгруппы ПА сопровождалось увеличением силы прямой связи в парах К-СОП ($r=0,538$), кортизол-ПСОП ($r=0,476$), а также обратной связи в паре К-БСОП ($r=-0,435$), что свидетельствовало о вероятном увеличении вклада К в регуляцию процессов распада и биосинтеза коллагена в тканях ПБС. Фактором, подтверждающим катаболический эффект К, может служить снижение уровня ФН на $17,81 \pm 0,59\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным и ослабление обратной корреляционной связи в паре ФН-БСОП ($r=-0,311$), что отражено в таблице 7.21. Высоким был вклад β АР в процесс коллагенолиза, что подтверждало усиление связи между β АРЭ и СОП ($r=0,459$).

На фоне сохранения гиперпродукции PGE₂ и IFN- γ по сравнению с исходной (соответственно на $48,36 \pm 1,94\%$ и $31,02 \pm 1,22\%$, $p < 0,05$), снижение содержания IL-4, ФН и инертность TGF- β могло быть свидетельством ослабленной лимфоидной реакции в тканях раны. Уровень ГК к 5-м суткам исследования восстанавливался до исходных значений и был ниже контроля на $18,93 \pm 0,77\%$ ($p < 0,001$).

Таблица 7.21 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПА на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-СОП	0,473	0,538
К-ПСОП	0,198	0,476
К-БСОП	-0,409	-0,435
К-ФН	-0,446	0,293
ФН-БСОП	0,815	-0,311
К-ГК	-0,328	0,360
β АРЭ-СОП	0,243	0,459
IFN- γ – ФН	-0,364	0,224
IFN- γ -LTB ₄	-0,335	-0,415

Характерным было усиление прямой корреляционной связи между ГК и К ($r=0,360$) аналогично таковой для пары К-ФН, однако корреляционная связь последней была слабой к 5-м суткам. Снижалась обратная связь между ФН и БСОП ($r=-0,311$) и прямая связь в паре IFN- γ -ФН ($r=0,224$).

В подгруппе ПВ к 5-м суткам после АГП сохранялся высокий уровень К, прирост содержания АКТГ (на $12,41 \pm 0,46\%$, $p < 0,01$ по сравнению с исходным). Функциональная связь между К и АКТГ была прямой, как до лечения, однако слабой ($r=0,273$) (таблица 7.22). На фоне гиперкортизолемии уменьшалась сила обратной связи в паре К- β АРЭ ($r=-0,314$), но значительно повышалась прямая связь между К и α АРЭ ($r=0,350$), тогда как существенно снижалась сила связей в парах АКТГ- β АРЭ ($r=-0,217$) и АКТГ- α АРЭ ($r=0,144$). Эффективность цитокиновой модуляции секреции АКТГ была низкой, о чем свидетельствует ослабление корреляционных связей между изученными показателями. При этом отмечались инверсия связи между АКТГ-IL-1 β ($r=0,256$), АКТГ-TNF- α ($r=0,303$) АКТГ-IFN- γ ($r=0,314$) и АКТГ-PGE₂ ($r=0,137$). Выявили повышение по сравнению с контролем плазменных уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IFN- γ) и PGE₂.

Таблица 7.22 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПВ на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-АКТГ	0,362	-0,273
К- α АРЭ	-0,119	0,350
К- β АРЭ	0,620	-0,314
К-Na	-0,314	-0,108
К-IL-1 β	0,223	0,426
К-IL-4	0,087	0,077
К-TGF- β	-0,305	-0,195
АКТГ-Na	-0,482	-0,269
АКТГ- α АРЭ	-0,268	0,144
АКТГ- β АРЭ	0,339	-0,217
АКТГ-IL-1 β	0,303	0,256
АКТГ-TNF- α	-0,299	0,303
АКТГ-IFN- γ	0,243	0,314
АКТГ-PGE ₂	-0,285	0,137

В регуляции репаративных процессов первое место IL-1 β и IFN- γ , концентрация TNF- α не отличалась от исходного, а уровень TGF- β значительно снижался (на $61,38 \pm 2,77\%$, $p < 0,001$). Повышалась сила прямой связи в паре IL-1 β -IFN- γ ($r=0,563$). Снижались и ослабевали связи IL-1 β -TNF- α ($r=-0,325$), IFN- γ -IL-4 ($r=-0,124$), TNF- α -PGE₂ ($r=0,258$) и TGF β -IFN- γ ($r=-0,107$).

Возрастала конкуренция между IL-4 и PGE₂, что проявлялось усилением обратной связи ($r=-0,485$) на фоне разнонаправленных изменения уровней данных регуляторов по сравнению с исходными в сторону повышения продукции PGE₂ и ингибирования секреции IL-4.

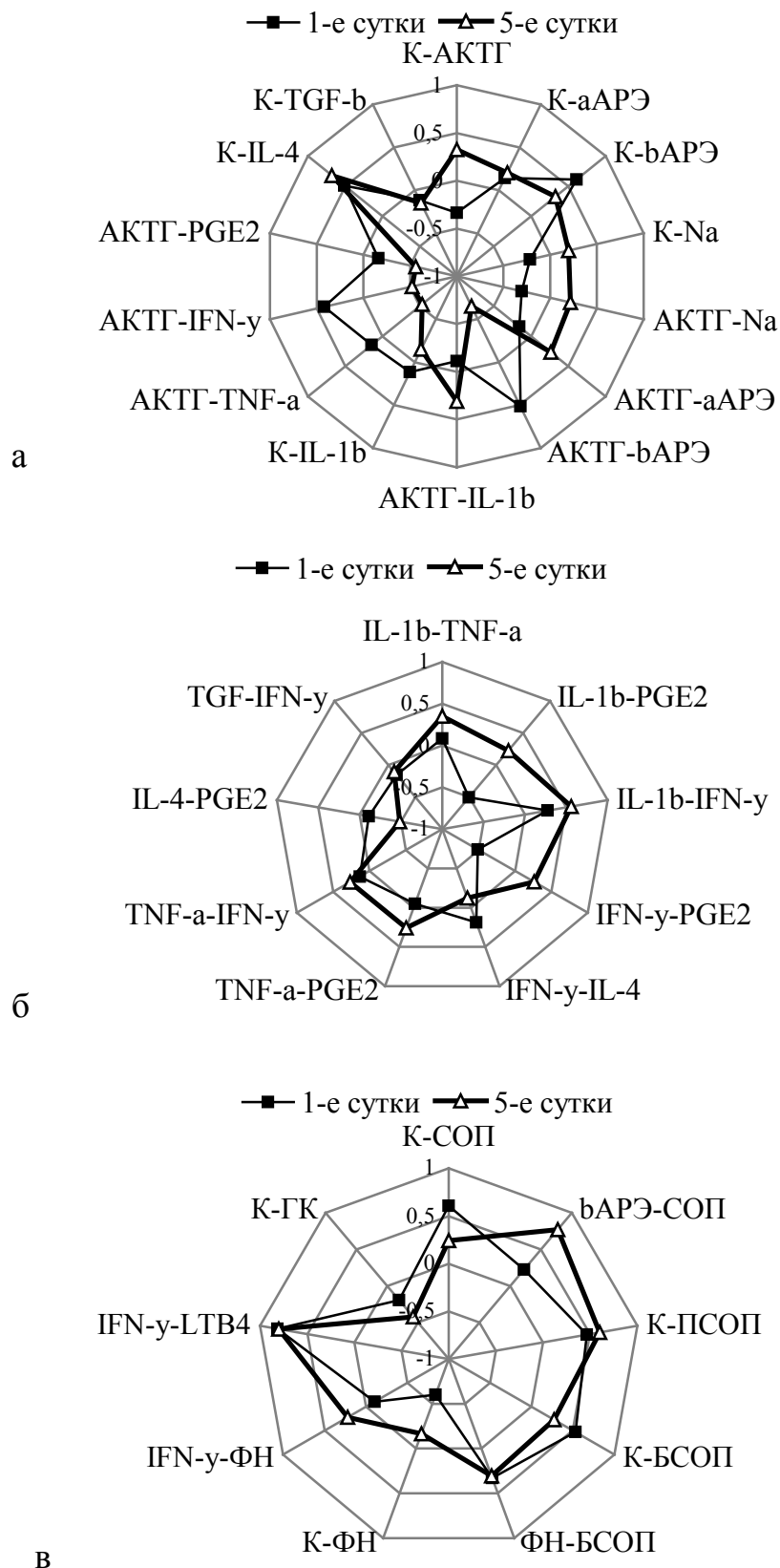


Рис. 7.8 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПВ на 1-е и 5-е сутки после АГП.

Таблица 7.23 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IIВ на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,312	0,325
IL-1 β -PGE ₂	0,284	0,226
IL-1 β - IFN- γ	0,216	0,563
IFN- γ -IL-4	0,103	-0,124
IFN- γ -PGE ₂	0,236	0,262
TNF- α - PGE ₂	0,191	0,258
TNF- α - IFN- γ	0,215	0,271
IL-4 - PGE ₂	-0,230	-0,485
TGF β -IFN- γ	-0,227	-0,107

Выявленное доминирование гиперпродукции PGE₂ над таковой IL-4, способное вызвать усиление миграции лейкоцитов в зону раневого дефекта, на фоне статичности динамики TNF- α усугублялось отсутствием прироста LTB₄.

Ввиду незначительного прироста содержания TNF- α , уровень которого не достиг исходного, повышение уровня IFN- γ могло индуцировать снижение пролиферативной способности фибробластов и биосинтеза коллагена в тканях раны. Повышенное содержание К на 5-е сутки после операции сопровождалось усилением прямой корреляционной связи в парах К-СОП ($r=0,761$), К-ПСОП ($r=0,587$), К-ФН ($r=0,321$), IFN- γ -ФН ($r=0,408$), что отражено в таблице 7.24 и подтверждает доминирование катаболических процессов в межклеточном матриксе соединительных тканей ПБС. На 5-е сутки после операции незначительно увеличивалась концентрация ГК (на $15,94\pm 0,63\%$, $p<0,05$) по сравнению с исходной. При этом происходила инверсия и ослабление корреляционной связи К-ГК ($r=-0,221$).

Таблица 7.24 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПВ на 5-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	5-е сутки
К-СОП	0,668	0,761
К-ПСОП	0,354	0,587
К-БСОП	-0,219	-0,369
К-ФН	-0,322	0,321
ФН-БСОП	0,404	-0,339
К-ГК	-0,313	-0,228
βАРЭ-СОП	0,372	0,340
IFN-γ – ФН	-0,205	0,408
IFN-γ-LTB ₄	0,363	0,255

7.3. Патогенетические механизмы неэффективного раневого процесса, реализующие фазу репарации.

К 10-м суткам послеоперационного периода у пациентов подгруппы IA с неэффективным заживлением корреляционная связь К-АКТГ сохранялась обратной и стала средней силы ($r=-0,334$), но так и не достигла исходной ($r=-0,531$), что было обусловлено повышением уровня К в крови (на $19,52\pm 0,79\%$, $p<0,05$ по сравнению с контрольным) и снижением секреции АКТГ (на $38,79\pm 1,62\%$, $p<0,05$). Сравнение корреляционных связей между содержанием гормонов и чувствительностью α АРЭ и β АРЭ продемонстрировало увеличение и инверсию корреляционной связи между ними, в паре К- α АРЭ ($r=0,457$), К- β АРЭ ($r=0,219$) по сравнению с таковой на 5-е сутки после АГП, причем сила связи между показателями была меньше исходной – соответственно ($r=0,772$ и $r=0,493$), причем сила связи между показателями была меньше исходной – соответственно ($r=0,772$ и $r=0,493$), а в парах АКТГ- α АРЭ и, АКТГ- β АРЭ – незначительно отличалась от исходной (соответственно $r=0,488$ и $r=0,293$), что отражено в таблице 7.25, на рисунке 7.9 и свидетельствует о сохранении доминирующего влияния симпатoadреналового звена регуляции состояния ГГНС. Очевидно, к концу исследования у пациентов подгруппы IA восстанавливалось модулирующее влияние симпатoadреналового звена регуляции ГНС за счет снижения продукции IL-1 β и TNF- α . Сохранение высокой продукции PGE₂ при этом могло поддерживать баланс модулирующих нейроэндокринную регуляцию звеньев, однако выявленная обратная корреляционная связь между АКТГ и PGE₂ в совокупности с угнетением КТРГ-вазопрессинового звена активации кортикотропоцитов, позволяет предположить участие IL-6 в блокировании эффекта эйкозаноида на секрецию АКТГ. Значения коэффициента корреляции между концентрацией АКТГ и натрия в крови превысили таковые на 5-е сутки после операции и исходные.

Таблица 7.25 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IA на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-АТКГ	-0,531	-0,334
К- α АРЭ	0,772	0,575
К- β АРЭ	0,493	0,406
К-Na	0,204	0,125
К-IL-1 β	-0,482	-0,359
К-IL-4	0,179	0,183
К- TGF- β	0,255	0,214
АКТГ-Na	0,130	0,260
АКТГ- α АРЭ	0,488	0,457
АКТГ- β АРЭ	0,293	0,219
АКТГ-IL-1 β	0,536	0,548
АКТГ-TNF- α	0,341	0,603
АКТГ-IFN- γ	-0,572	-0,311
АКТГ-PGE ₂	-0,406	-0,452

На этом фоне возросли по сравнению с 5-ми сутками послеоперационного периода значения коэффициента корреляции между кортизолом и IL-1 β ($r=-0,359$), но не достигали таковых до лечения ($r=-0,482$). Корреляционная связь АКТГ-IL-1 β к 10-м суткам после АГП значимо возросла по сравнению с таковой на 5-е сутки (соответственно $r=0,548$ и $r=0,213$) и достигла исходной. Увеличивалась сила корреляционной связи в парах АКТГ-TNF- α ($r=0,603$) и АКТГ-IFN- γ ($r=-0,311$). По сравнению с предыдущим сроком исследования снижалась и изменяла направление связь К-IL-4 ($r=0,183$), а в паре К-TGF- β – становилась прямой ($r=0,214$) и незначительно меньше таковой до операции ($r=-0,255$).

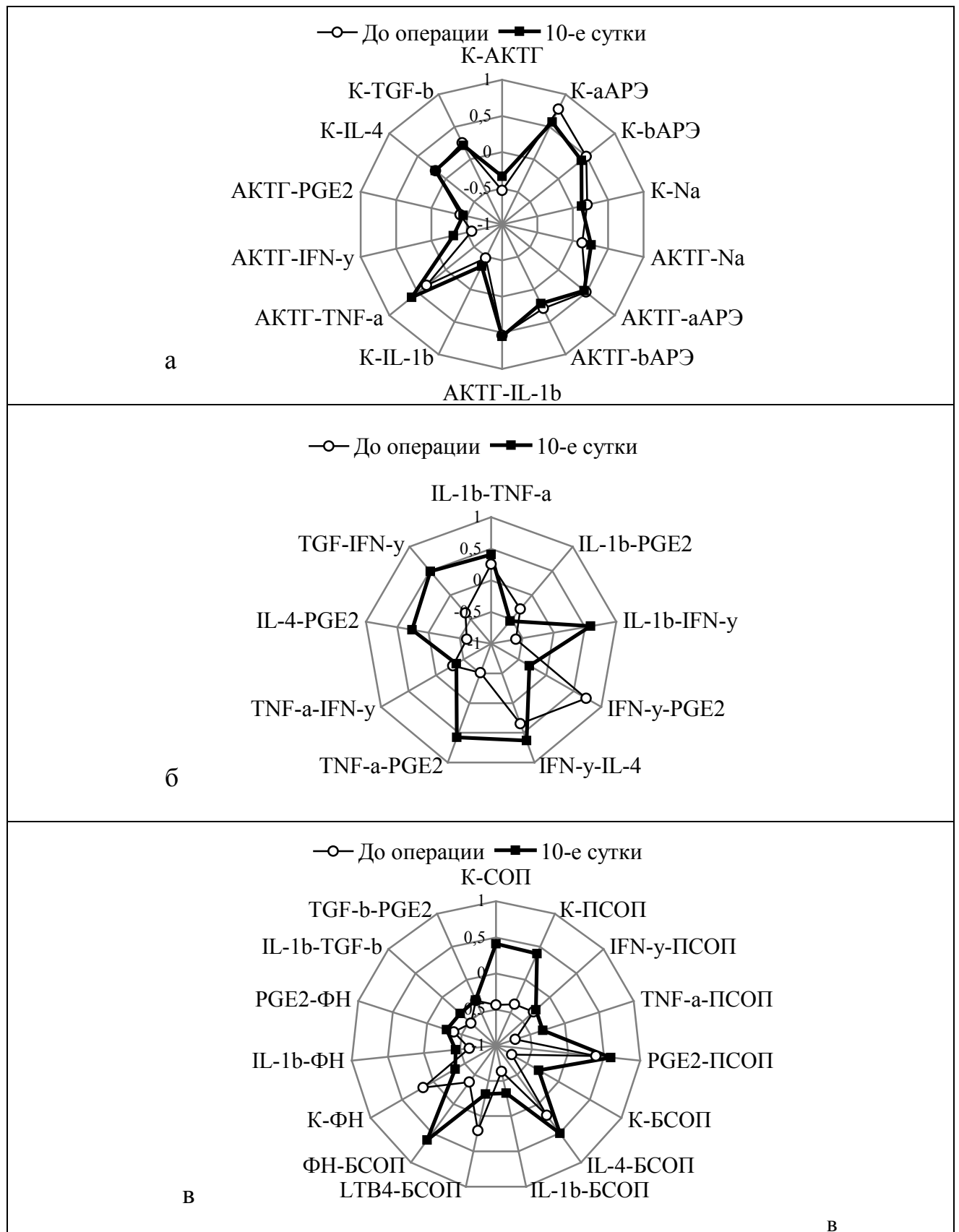


Рис. 7.9 – Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IA на 10-е сутки после АГП.

Количественные изменения уровней цитокинов у пациентов подгруппы IA с неэффективным раневым процессом к 10-м суткам после АГП привели к равновесию между цитокинами, контролирующими процессы фиброза в зоне раневого дефекта: суммарная степень снижения концентрации фиброгенных IL-1 β и TGF- β по сравнению с исходной была сопоставима со степенью уменьшения содержания антифиброгенных цитокинов (TNF- α и IFN- γ). В этих условиях ведущая роль в регуляции репаративных процессов принадлежала PGE₂, уровень которого превышал исходный на 57,46 $\pm$ 1,93%, $p < 0,001$). Со стороны противовоспалительных цитокинов регистрировали повышенную по сравнению с исходной концентрацию IL-4 (на 12,25 $\pm$ 0,46%, $p < 0,05$) и угнетение секреции TGF- β (на 33,70 $\pm$ 1,26%, $p < 0,05$).

На 10-е сутки прирост концентрации PGE₂ был в 2 раза меньше такового на 5-е сутки после АГП, а ингибирование на этом фоне секреции IL-1 β привело к инверсии корреляционной связи между показателями ($r = -0,532$), значения которой превышали таковую до операции ($r = -0,286$) (таблица 6.26), что может отражать включение тормозного аутокринного механизма контроля гиперпродукции IL-1 β со стороны эйкозаноида.

Возросла по сравнению с 5-ми сутками после АГП сила прямой корреляционной связи в парах К-СОП ($r = 0,623$), К-ПСОП ($r = 0,545$), а также сила обратной связи в парах К-ФН ($r = -0,394$), PGE₂-ФН ($r = -0,392$) и TNF- α -ПСОП ($r = -0,420$) (таблица 7.27). Ослаблялись корреляционные связи в парах IL-1 β -TGF- β ($r = -0,312$), TGF- β -PGE₂ ($r = -0,308$) и IL-4-БСОП ($r = 0,315$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, причем в первом и втором случае она стала ниже исходной (соответственно $r = -0,536$ и $r = -0,528$), а во третьем – превысила исходную ($r = 0,194$). К 10-м суткам после АГП инверсию и уменьшение коэффициентов корреляции наблюдали для пар К-БСОП ($r = 0,169$) и ФН-БСОП ($r = -0,337$). Аналогичная инверсия и ослабление связи проявилась для пар К-БСОП и TGF- β -PGE₂ по сравнению с исходными значениями показателя, тогда как направление связи в паре ФН-БСОП было сходным с таковым до лечения.

Таблица 7.26 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IA на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,255	0,410
IL-1 β -PGE ₂	-0,286	-0,532
IFN- γ -IL-4	0,345	0,633
IL-1 β – IFN- γ	-0,604	0,591
IFN- γ -PGE ₂	0,729	-0,303
TNF- α -PGE ₂	-0,511	-0,589
TNF- α - IFN- γ	-0,303	-0,370
IL-4- PGE ₂	-0,610	0,264
TGF- β - IFN- γ	-0,367	0,488

Сохранение повышенного уровня PGE₂ на фоне сходного с контрольным содержания LTB₄ сместило баланс эйкозаноидов в сторону антифиброгенных, поэтому следовало ожидать снижение процессов дифференцировки миофибробластов в зоне раны и, как следствие, фибриллогенеза, что подтверждают слабые корреляционные связи LTB₄-БСОП (на 99,30 $\pm$ 4,02%, $p < 0,001$ по сравнению с исходным) и конкурентные взаимоотношения между TGF- β и PGE₂ ($r = -0,308$). Сниженное содержание ФН и концентрации TGF- β может ограничивать активирующее влияние цитокина на прогрессирование фиброза и ранозаживления.

Спустя 10 суток после АГП у пациентов подгруппы IB прямая корреляционная связь К-АКТГ усиливалась до $r = 0,535$ по сравнению с таковой на 5-е сутки ($r = 0,393$), причем значимо превысила и исходную ($r = 0,368$). прирост уровня К по сравнению с предыдущими сроками исследования был минимальным и на 39,58 $\pm$ 1,14%, $p < 0,05$ превышал контроль. Продукция АКТГ снизилась на 20,77 $\pm$ 0,85%, $p < 0,01$ по сравнению с контролем). Сила корреляционной связи в паре АКТГ- α АРЭ сохранялась прямой ($r = 0,255$), но ниже, чем на 5-е сутки исследования.

Таблица 7.27 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IA на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
K – СОП	-0,438	0,623
K – ПСОП	-0,374	0,545
K – БСОП	-0,750	0,169
K – ФН	0,161	-0,394
IL-1 β - TGF- β	-0,536	-0,312
TGF- β – PGE ₂	-0,315	-0,308
IL-1 β – ФН	-0,628	0,471
PGE ₂ - ФН	-0,390	-0,392
IL-4 - БСОП	0,194	0,315
IL-1 β - БСОП	-0,632	-0,404
IFN- γ - ПСОП	-0,301	0,263
TNF- α - ПСОП	-0,721	-0,420
ФН – БСОП	-0,375	-0,337
PGE ₂ – ПСОП	0,386	0,588
LTB ₄ - БСОП	0,203	0,219

Аналогично снизилась сила обратной связи в паре АКТГ- β АРЭ по сравнению с таковой на 5-е сутки после операции ($r=-0,270$), что свидетельствует об нивелировании симпато-адреналового и КТРГ-вазопрессинового механизмов стимуляции ГГНС (таблица 7.28). Несмотря на повышение содержания IL-1 β , IFN- γ и PGE₂ на фоне снижения уровня TNF- α по сравнению с исходным весомый вклад в стимуляцию секреции АКТГ приносил PGE₂ (АКТГ-PGE₂ $r=-0,459$), тогда как корреляционная связь АКТГ с IL-1 β ослабевала и стала обратной ($r=-0,212$), усилилась по сравнению с 5-ми сутками исследования связь в парах АКТГ-IFN- γ ($r=-0,324$), АКТГ- TNF- α ($r=-0,301$). Однако, лишь в парах АКТГ-PGE₂ и АКТГ-IFN- γ значения коэффициентов корреляции превысили исходные.

Таблица 7.28 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы IB на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-АКТГ	0,414	0,255
К- α АРЭ	0,322	-0,270
К- β АРЭ	0,276	0,634
К-Na	0,117	0,150
К-IL-1 β	-0,332	0,599
К-IL-4	-0,360	-0,293
К- TGF- β	-0,219	-0,351
АКТГ-Na	-0,225	-0,136
АКТГ- α АРЭ	-0,317	0,271
АКТГ- β АРЭ	0,205	-0,190
АКТГ-IL-1 β	0,483	-0,212
АКТГ-TNF- α	-0,270	0,301
АКТГ-IFN- γ	-0,166	-0,324
АКТГ-PGE ₂	0,219	-0,459

Анализ цитокиновой реакции с позиций регуляции фаз раневого процесса у пациентов подгруппы IB с неэффективным исходом раневого процесса показал снижение ингибирующего действия IL-4 в результате дефицита цитокина на секрецию IFN- γ ($r=-0,522$), корреляционная связь между которыми многократно превышала таковую до лечения, а также незначительное уменьшение стимулирующего влияния IL-1 β на продукцию PGE₂ ($r=0,358$) (таблица 7.29), хотя показатель так и не достиг такового до АГП. При этом недостаток TNF- α сопровождался усилением секреции PGE₂ ($r=-0,366$). Максимально возросли и конкурентные взаимоотношения между IFN- γ и TGF- β ($r=-0,439$) за счет разнонаправленных изменений концентрации цитокинов, причем корреляционная связь между ними превышала таковую до лечения ($r=-0,234$).

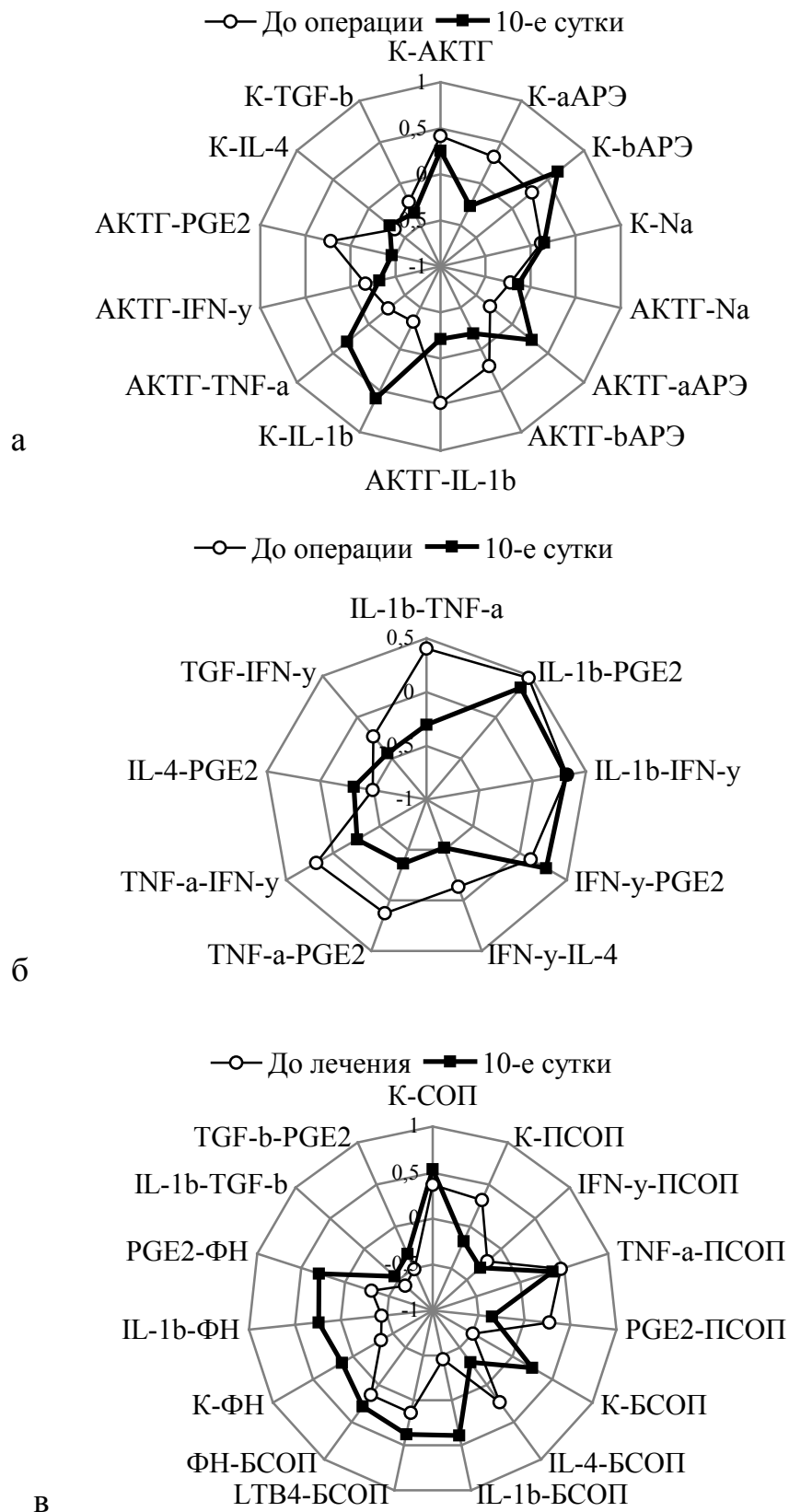


Рис. 7.10 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы IV до операции и на 10-е сутки после АГП.

Таблица 7.29 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы IB на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,403	-0,304
IL-1 β – IFN- γ	0,322	0,310
IL-1 β -PGE ₂	0,475	0,359
IFN- γ -IL-4	-0,136	-0,522
IFN- γ -PGE ₂	0,117	0,280
TNF- α - IFN- γ	0,179	-0,258
TNF- α -PGE ₂	0,128	-0,366
IL-4- PGE ₂	-0,494	-0,315
TGF- β - IFN- γ	-0,234	-0,439

Баланс между цитокинами, контролирующими процессы пролиферации фибробластов в зоне раны смещался в сторону антипролиферативного IFN- γ , поскольку уменьшался уровень TNF- α и TGF- β по сравнению с исходным. Можно было предположить переход к стадии дифференцировки миофибробластов, однако низкий уровень TGF- β на фоне повышения содержания PGE₂ и IL-1 β исключал такую возможность.

Повышенный уровень К (превышал контрольный на $39,58 \pm 1,14\%$, $p < 0,05$) усиливал процессы распада коллагена, что проявлялось ростом значений коэффициента корреляции между К-СОП ($r = 0,535$), превышающим исходный ($r = 0,368$). Увеличивалась сила обратной корреляционной связи в паре IFN- γ -ПСОП ($r = -0,304$), значения которой также превышали таковые до лечения. Тем не менее, сохранялась слабая прямая связь между К и БСОП ($r = 0,244$), что отражено в таблице 6.30. На этом фоне одним из дополнительных регуляторов деструкции коллагена выступал IL-1 β , что подтверждалось усилением прямой связи цитокина с БСОП ($r = 0,391$), выявленной на 5-е сутки после операции ($r = 0,177$ до лечения), хотя до лечения между цитокином и уровнем БСОП были антагонистические

взаимоотношения. При этом обратная корреляционная связь IFN- γ -ПСОП усиливалась ($r=-0,304$), превышающая исходную ($r=-0,203$), а также ослаблялась прямая связь между TNF- α и ПСОП ($r=0,368$) и стала меньше исходной ($r=0,459$), и что подтверждало дисбаланс цитокинов, контролирующих катаболические реакции метаболизма коллагена у пациентов подгруппы IB с неэффективным заживлением.

Таблица 7.30 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IB на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К – СОП	0,368	0,535
К – ПСОП	0,312	-0,178
К – БСОП	-0,498	0,244
К – ФН	-0,353	0,136
IL-1 β - TGF- β	-0,599	-0,448
TGF- β – PGE ₂	-0,510	-0,327
IL-1 β – ФН	-0,444	0,240
PGE ₂ - ФН	-0,303	0,295
IL-4 - БСОП	0,235	-0,303
IL-1 β - БСОП	-0,456	0,391
IFN- γ - ПСОП	-0,203	-0,304
TNF- α - ПСОП	0,459	0,368
ФН – БСОП	0,135	0,290
PGE ₂ – ПСОП	0,271	-0,355
LTB ₄ - БСОП	0,140	0,376

У пациентов подгруппы IIА с послеоперационными грыжами ПБС к 10-м суткам после аллогрениопластики обратная корреляционная связь между АКТГ и кортизолом продолжала снижаться как и на 5-е сутки после операции (соответственно $r=-0,215$ и $r=-0,271$), что сопровождалось

разнонаправленными изменениями продукции гормонов и было отражением нарушенного взаимодействия между ними в рамках функциональной обратной связи – уровень К по-прежнему превышал контрольный, а АКТГ – снижался. О нивелировании влияний симпато-адреналового звена регуляции ГГНС свидетельствовало уменьшение силы корреляционной связи в паре АКТГ- α АРЭ ($r=0,259$), тогда как КТРГ-вазопрессиновое звено восстанавливалось, хотя и не достигало исходного (АКТГ- β АРЭ $r=-0,225$) (таблица 7.31, рисунок 7.11).

Таблица 7.31 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПА на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-АКТГ	-0,324	-0,215
К- α АРЭ	0,302	-0,230
К- β АРЭ	-0,259	0,284
К-Na	-0,114	-0,210
К-IL-1 β	-0,195	-0,167
К-IL-4	0,427	-0,505
К- TGF- β	-0,516	-0,317
АКТГ-Na	0,122	0,106
АКТГ- α АРЭ	0,273	0,259
АКТГ- β АРЭ	0,258	-0,225
АКТГ-IL-1 β	0,190	0,327
АКТГ-TNF- α	0,257	0,319
АКТГ-IFN- γ	0,155	-0,226
АКТГ-PGE ₂	0,104	-0,134

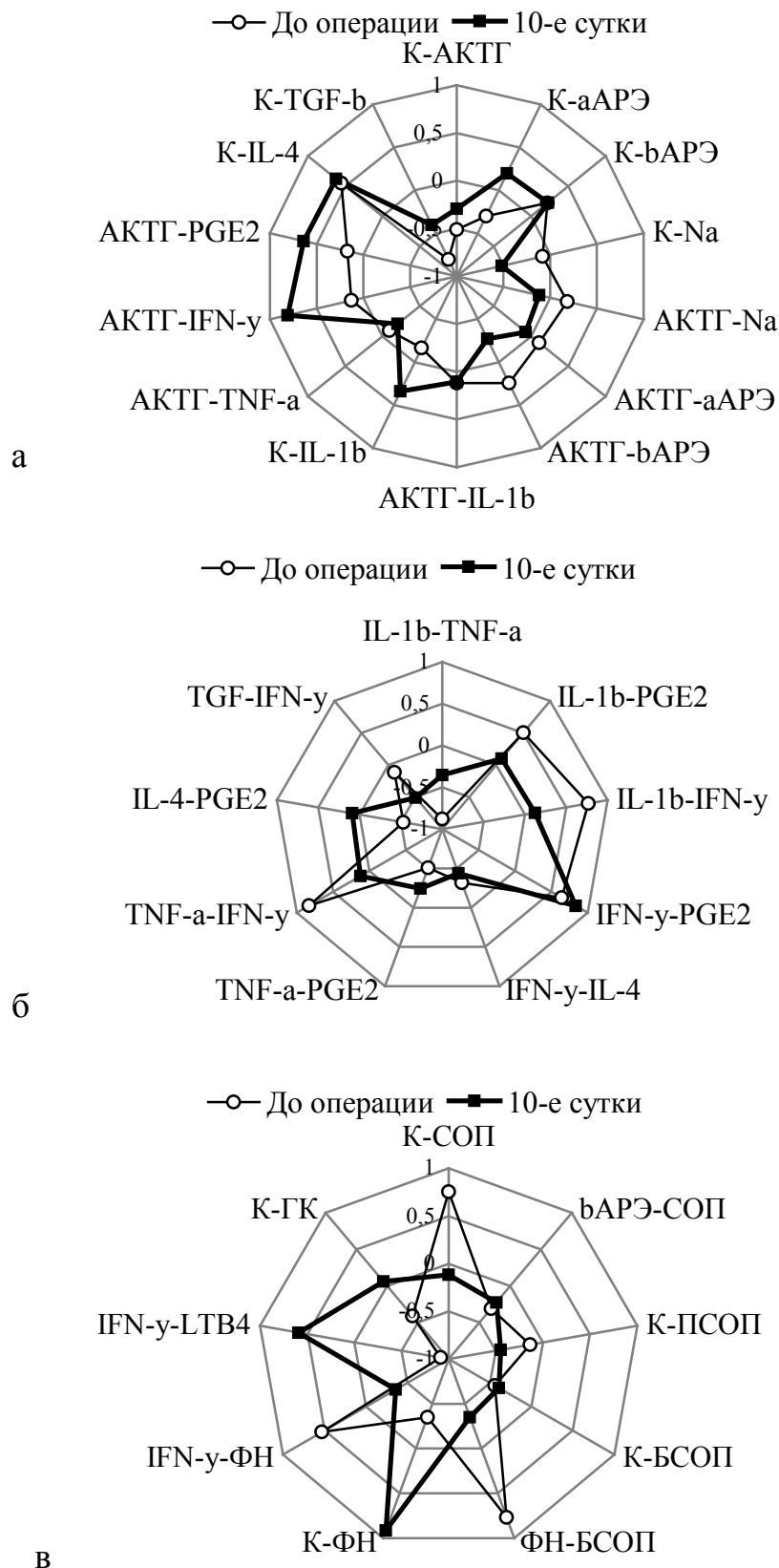


Рис. 7.11 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПА до операции и на 10-е сутки после АГП.

Уменьшение эффектов симпато-адреналового звена регуляции могло быть вызвано снижением уровня IL-1 β , стимулирующего секрецию АКТГ, и повышенной продукцией PGE₂, блокирующего влияния IL-1 β .

Так, корреляционная связь между АКТГ и IL-1 β усиливалась ($r=0,327$), превышая исходные IL-1 β значения. При этом снижалась сила обратной связи в паре АКТГ-PGE₂ до $r=-0,134$. Повышались значения корреляционной связи в парах К-IL-4 ($r=-0,505$), усиливалась и меняла направление связь АКТГ-TNF- α ($r=0,319$), превысив исходную ($r=0,257$), тогда как в паре АКТГ-IFN- γ обратная корреляционная связь ослабевала ($r=-0,226$) и отличалась от прямой исходной связи показателей ($r=0,155$).

К 10-м суткам после АГП у пациентов подгруппы ПА с неблагоприятным исходом лечения имела место тенденция к снижению продукции провоспалительных цитокинов, за исключением IFN- γ . При этом усиливалась прямая связь между IL-1 β и TNF- α ($r=0,304$), однако она была прямой в противоположность обратной связи между показателями до лечения (таблица 7.32). По мере увеличения сроков исследования обратная связь между концентрацией IFN- γ и IL-4 максимально возросла ($r=-0,715$), и была в два раза выше исходной ($r=-0,355$), что подтверждало усиление конкурентных взаимоотношений между данными цитокинами. Напротив, ослабление прямой связи по сравнению с предыдущим сроком наблюдения имело место для пары IFN- γ -PGE₂ ($r=0,426$), содержание которых в плазме крови пациентов подгруппы ПА повышалось по сравнению с исходным.

Обратная корреляционная связь между TGF- β и IFN- γ снижалась до $r=-0,100$ и меняла знак на противоположный по сравнению с таковой на 5-е сутки после операции ($r=0,309$) и исходной ($r=0,284$), что было обусловлено разнонаправленной динамикой цитокинов – уровень IFN- γ возрастал, а TGF- β снижался по сравнению с исходным. Таким образом, сохранение повышенного содержания провоспалительного цитокина IFN- γ , а также PGE₂ на фоне тенденции к уменьшению концентрации IL-1 β , TNF- α и противовоспалительных IL-4 и TGF- β к 10-м суткам после АГП, очевидно,

можно расценивать как пролонгирование фазы воспаления у пациентов подгруппы ПА за счет лимфоидной реакции, и, как следствие, ожидать дисморфогенез раневого процесса.

Таблица 7.32 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПА на 10-е сутки после АГП после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IL-1 β -TNF- α	-0,373	0,304
IL-1 β -PGE ₂	0,226	0,447
IL-1 β – IFN- γ	0,794	-0,109
IFN- γ -IL-4	-0,355	-0,715
IFN- γ -PGE ₂	0,339	0,426
TNF- α - IFN- γ	0,284	-0,100
TNF- α -PGE ₂	-0,313	-0,215
IL-4- PGE ₂	-0,262	-0,155
TGF- β - IFN- γ	-0,207	-0,134

В ходе анализа метаболизма соединительных тканей ПБС у пациентов подгруппы ПА установили инверсию и ослабление связи между К и СОП ($r=0,408$), которая стала меньше исходной ($r=0,473$). При этом имело место увеличение силы прямой корреляционной связи в паре К-ПСОП ($r=0,613$). Корреляционная связь между кортизолом и БСОП ослабевала ($r=-0,330$) стала меньше таковой до лечения (таблица 7.33), что свидетельствует о сохранении катаболического эффекта гормона на фибриллогенез. Это сопровождалось уменьшением коэффициента корреляции в паре ФН-БСОП так и не достигал исходного ($r=-0,287$). Деструкции межклеточного матрикса способствовала и повышенная сенситивность β АР, в результате чего корреляционная связь β АРЭ-СОП усиливалась по сравнению с 5-ми сутками послеоперационного периода ($r=0,561$) и по сравнению с исходной ($r=0,243$). Судя по негативной динамике продукции IL-1 β и ФН, максимальному

повышению продукции IFN- γ , к 10-м суткам после операции не формировались условия для стимуляции пролиферации фибробластов либо для дифференцировки миофибробластов.

Таблица 7.33 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы ПА на 10-е сутки после АГП послеоперационных грыж передней брюшной стенки

Пары показателей	До лечения	1-е сутки
К-СОП	0,473	0,408
К-ПСОП	0,198	0,613
К-БСОП	-0,409	0,330
К-ФН	-0,446	-0,304
ФН-БСОП	0,815	-0,287
К-ГК	-0,328	0,492
β АРЭ-СОП	0,243	0,561
IFN- γ – ФН	-0,364	-0,140
IFN- γ -LTV ₄	-0,335	0,159

У пациентов подгруппы ПВ с неэффективным исходом раневого процесса к 10-м суткам после АГП отмечалось повышение концентрации К и АКТГ, при этом усиливалась сила прямой корреляционной связи между гормонами, превышающая таковую до операции ($r=0,414$). При этом увеличивались значения прямой корреляционной связи К- α АРЭ ($r=0,526$), а К- β АРЭ – снижались ($r=-0,219$). При этом направление связи данных пар показателей было противоположно таковой до лечения. Значения коэффициента корреляции между адренореактивностью и АКТГ возрастали в обеих парах по сравнению с таковыми 5-е сутки после операции и составили для АКТГ- α АРЭ $r=0,427$, и АКТГ- β АРЭ $r=-0,282$, что отражает доминирующее влияние симпато-адреналового звена регуляции ГГНС. Слабые обратные связи между уровнями гормонов и содержанием натрия в

крови (К-натрий $r=-0,166$ и АКТГ-натрий $r=-0,107$) (таблица 7.34, рисунок 7.12) подтверждают угнетение КТРГ-вазопрессинового звена регуляции, а также могут свидетельствуют о вовлечении в регуляцию водно-солевого баланса других факторов.

Таблица 7.34 - Корреляционные связи показателей центральной регуляции кортизолемии у пациентов подгруппы ПВ на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-АКТГ	0,362	0,414
К- α АРЭ	-0,119	0,526
К- β АРЭ	0,620	-0,219
К-Na	-0,314	-0,166
К-IL-1 β	0,223	0,380
К-IL-4	0,087	-0,215
К- TGF- β	-0,305	0,289
АКТГ-Na	-0,482	-0,107
АКТГ- α АРЭ	-0,268	0,427
АКТГ- β АРЭ	0,339	-0,282
АКТГ-IL-1 β	0,303	0,514
АКТГ-TNF- α	-0,299	0,290
АКТГ-IFN- γ	0,243	0,463
АКТГ-PGE ₂	-0,285	0,409

В основе модулирующего действия провоспалительных цитокинов лежал прирост уровней IL-1 β . PGE₂ и IFN- γ по сравнению с исходными. Усиливались связи в парах АКТГ- IL-1 β ($r=0,514$), АКТГ-PGE₂ ($r=0,409$) и АКТГ-IFN- γ ($r=0,463$). Связь АКТГ-TNF- α не изменялась по сравнению с таковой на 5-е сутки после операции ($r=0,290$), стала обратной ($r=-0,299$)

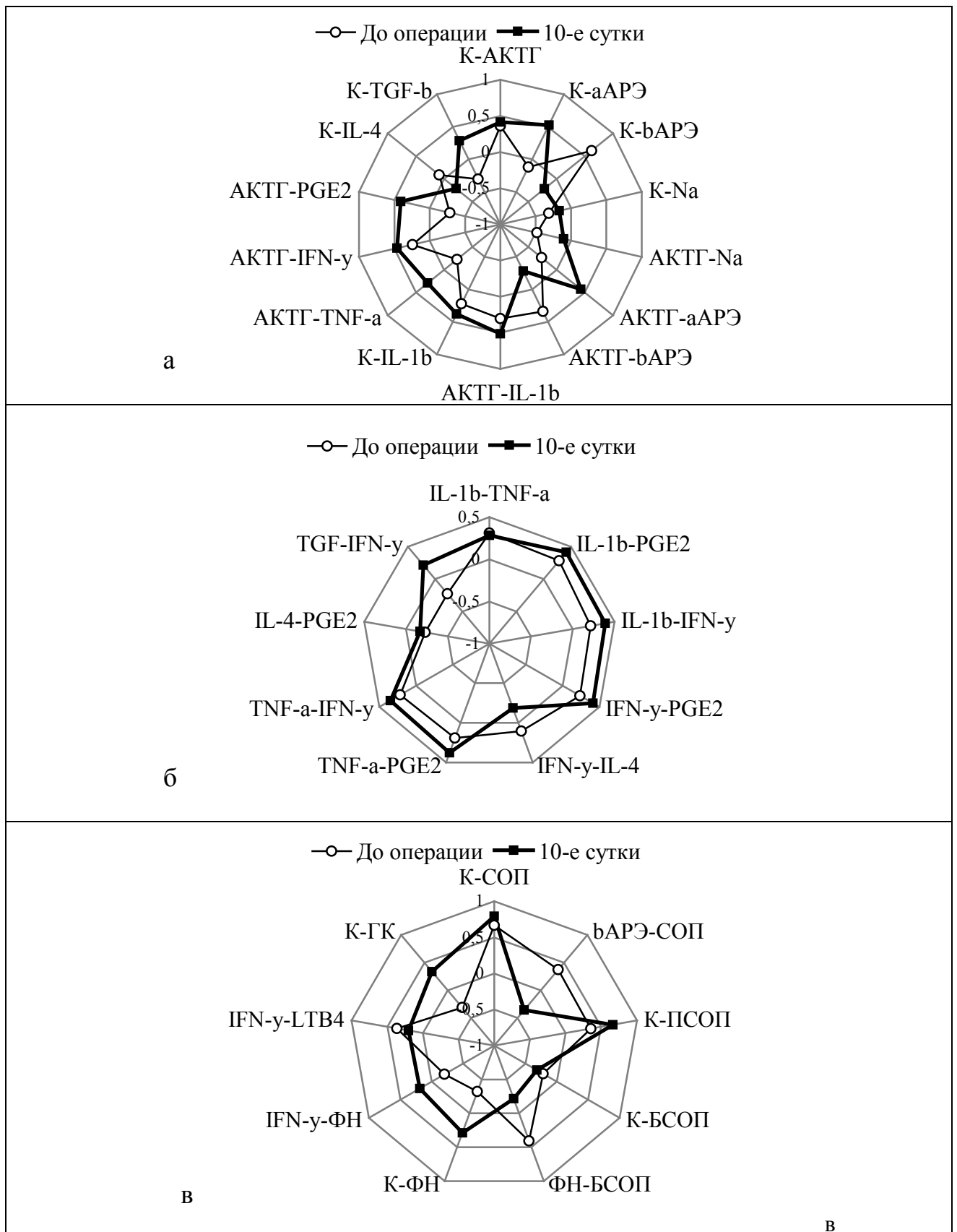


Рис. 7.12 - Корреляционные связи между показателями центральной нейроэндокринной (а), системной цитокиновой (б) регуляции и тканевого метаболизма (в) у пациентов подгруппы ПВ до операции и на 10-е сутки после АГП.

В плане регуляции тканевых реакций на первое место выходил TNF- α , концентрация которого на $104,23 \pm 3,19\%$ ($p < 0,001$) превышала таковую до операции, что предполагает увеличение стимулирующего влияния цитокина на провоспалительные макрофаги M1-типа ввиду сниженной чувствительности β АРЭ у данных пациентов. Повышенное содержание TNF- α может служить механизмом поддержания воспаления на данном сроке исследования путем активации CRHR1 макрофагов, реализующих экссудативные реакции в ране. Кроме того, параллельный прирост уровня IFN- γ может вызывать дегрануляцию тканевых базофилов и увеличивать проницаемость гемососудов, как следствие – миграцию лейкоцитов из крови в ткани. Данные факты демонстрируют пролонгирование фазы воспаления у пациентов подгруппы ПВ до 10-х суток исследования. Повышалась сила прямой связи в паре TNF- α -PGE₂ ($r=0,377$), при этом степень прироста TNF- α превышала таковую для PGE₂. Усиливалась по сравнению с 5-ми сутками после операции прямая корреляционная связь в паре IL-1 β -PGE₂ ($r=0,414$), которая также превысила значения исходной ($r=0,284$), а также связь между IFN- γ и PGE₂ ($r=0,413$), что отражало усиление влияний гиперпродукции IFN- γ на секрецию провоспалительного эйкозаноида, (таблица 7.35).

В таких условиях выявленное повышение уровня IFN- γ на фоне сниженного содержания ФН может быть дополнительным условием пролонгирования воспалительной реакции в тканях ПБС. Сниженный уровень ФН обратно коррелировал с продукцией К, однако связь была слабой ($r=-0,285$) (таблица 7.36), причем сила связи уменьшилась по сравнению с таковой на 5-е сутки после операции ($r=0,321$) и с исходной ($r=0,322$). На этом фоне ингибирование продукции TGF- β может быть фактором торможения миграции фибробластов и дальнейшего заживления.

В ходе оценки динамики показателей метаболизма соединительных тканей раны и К выявили увеличение коэффициента корреляции между кортизолом и СОП ($r=0,791$).

Таблица 7.35 - Корреляционные связи уровней цитокинов и эйкозаноидов у пациентов подгруппы ПБ после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
IL-1 β -TNF- α	0,312	0,285
IL-1 β -PGE ₂	0,284	0,414
IL-1 β – IFN- γ	0,216	0,390
IFN- γ -IL-4	0,103	-0,186
IFN- γ -PGE ₂	0,236	0,413
TNF- α -PGE ₂	0,191	0,377
TNF- α – IFN- γ	0,215	0,350
IL-4- PGE ₂	-0,230	-0,169
TGF- β – IFN- γ	-0,227	0,214

При этом сила прямой связи гормона с ПСОП также возрастала по сравнению с таковой на 5-е сутки после лечения и значительно превысила исходный уровень ($r=0,664$), что свидетельствует о катаболическом эффекте К на ранее образованные коллагеновые волокна в тканях. Уменьшалась сила связи в паре β АРЭ-СОП ($r=0,257$), подтверждает роль β -адренорецепторов в активации процесса деградации компонентов межклеточного матрикса над биосинтезом. Сниженные возможности IL-4 в контроле биосинтеза коллагена отражает прямая корреляционная связь в паре IL-4-БСОП ($r=0,581$). При этом компенсаторную роль в контроле биосинтетических процессов берет на себя ГК, что подтверждают возросшие значения коэффициента корреляции между К-ГК ($r=0,336$), который имел противоположный знак по сравнению с таковым до лечения ($r=-0,313$).

Таким образом, выявленные нами особенности механизмов патогенеза раневого процесса у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в динамике хирургического лечения продемонстрировали зависимость спектра центральных, системных и тканевых регуляторных факторов от уровня кортизолемии и специфические взаимоотношения между

активирующими и ингибиторными молекулами в различные фазы воспалительно-репаративного процесса.

Таблица 7.36 - Корреляционные связи факторов, регулирующих тканевые реакции, у пациентов подгруппы IIВ на 10-е сутки после герниопластики

Пары показателей	До лечения	10-е сутки
К-СОП	0,668	0,791
К-ПСОП	0,354	0,664
К-БСОП	-0,219	-0,320
К-ФН	-0,322	0,285
ФН-БСОП	0,404	-0,217
К-ГК	-0,313	0,336
βАРЭ-СОП	0,372	-0,357
IFN-γ – ФН	-0,205	0,188
IFN-γ-LTB ₄	0,363	0,204

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы IА с неэффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП в проекции сетчатого импланта значение E_{mean} составило (LQ-UQ) – 13,05 (15,32–20,44) кПа, что было на $21,29 \pm 1,04\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции значения E_{mean} были 18,05 (15,11–21,73) кПа, что оказалось на $23,13 \pm 1,94\%$ ($p < 0,01$) меньше такового в зоне сравнения.

У пациентов подгруппы IВ с неэффективным раневым процессом был ниже такового в зоне сравнения на $16,48 \pm 0,93\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 21,74 (16,12–34,95) кПа. Спустя 3 мес после герниопластики в данной подгруппе пациентов значения E_{mean} были 19,74 (15,11–23,73) кПа, что оказалось на $24,40 \pm 1,13\%$ ($p < 0,01$) меньше такового в зоне сравнения.

Таблица 6.37 - Показатели жесткости тканей ПБС у пациентов подгруппы IA и IB при эффективном раневом процессе после герниопластики

Зоны и сроки исследования	Показатель жесткости, кПа Ме (LQ-UQ)	Min	Max
Подгруппа IA			
Зона сравнения, 10-е сутки	16,58 (13,72-24,33)	13,54	26,10
Зона сравнения, 3 мес	20,83 (17,45-25,88)	15,04	26,96
Проекция импланта, 10-е сутки	13,05 (15,32-20,44)	10,28	26,31
Проекция импланта, 3 мес	18,05 (15,32-21,44)	9,93	23,19
Подгруппа IB			
Зона сравнения, 10-е сутки	26,03 (19,90-28,42)	14,66	30,05
Зона сравнения, 3 мес	23,15 (20,29-25,76)	17,48	27,32
Проекция импланта, 10-е сутки	21,74 (16,12-34,95)	11,75	29,56
Проекция импланта, 3 мес	19,74 (16,01-23,25)	12,12	25,59

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы IA с неэффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП значение E_{mean} (LQ-UQ) в проекции сетчатого импланта составили – 17,80 (15,16–21,54) кПа, что было на $31,82 \pm 1,39\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции значения E_{mean} были 18,13 (13,24–22,91) кПа, что оказалось недостоверно больше такового в зоне сравнения ($1,85 \pm 0,92\%$, $p < 0,01$), что отражено в таблице 6.38.

В подгруппе IB случаях с неэффективным раневым процессом значения E_{mean} на 10-е сутки после АГП составили 16,16 (10,40–20,33) кПа, что на $25,22 \pm 0,93\%$ ($p < 0,05$) не достигало значений показателя в зоне сравнения. Через 3 мес после операции значения E_{mean} были 11,85 (10,03–13,10) кПа, что оказалось на $26,67 \pm 1,34\%$ ($p < 0,01$) меньше такового в зоне сравнения.

Таблица 6.38 - Показатели жесткости тканей ПБС у пациентов подгруппы ПА и ПВ при эффективном раневом процессе после герниопластики

Зоны и сроки исследования	Показатель жесткости, кПа Ме (LQ-UQ)	Min	Max
Подгруппа ПА			
Зона сравнения, 10-е сутки	26,11 (20,34-30,96)	17,19	32,53
Зона сравнения, 3 мес	25,76 (21,11-29,83)	15,04	31,76
Проекция импланта, 10-е сутки	17,80 (15,16–21,54)	8,73	26,05
Проекция импланта, 3 мес	18,13 (14,85–25,68)	9,46	29,99
Подгруппа ПВ			
Зона сравнения, 10-е сутки	21,61 (16,90-25,82)	15,17	23,60
Зона сравнения, 3 мес	24,81 (15,07-28,24)	10,04	30,50
Проекция импланта, 10-е сутки	16,16 (10,40–20,33)	8,09	24,65
Проекция импланта, 3 мес	11,85 (9,34–17,12)	7,77	20,46

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. Гюльмамедов Ф.И. Порівняльна оцінка хірургічного лікування пахових гриж з використанням методик алопротезування і традиційних способів / Ф.И. Гюльмамедов, П.Ф. Гюльмамедов, А.В. Бондаренко, А.П. Кухто, Н.М. Єнгенов, І.А. Плахотников // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 2 (додаток). - С. 82-84.

2. 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.
3. 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.
4. 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.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кортизол играет наиболее значимую роль в ответе организма на операционную травму, причем уровень плазменной концентрации К является адекватным отражением реакции организма на хирургический стресс [27, 43, 86], поэтому на первом этапе исследовали изменения содержания гормона до и после АГП. Уровень К у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до лечения составил $459,4 \pm 46,86$ нмоль/л. Резкие колебания секреции 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 $50,12 \pm 2,27\%$ и $28,02 \pm 1,30\%$ ($p < 0,05$) при исходно сниженной его концентрации (на $21,27 \pm 1,03\%$, $p < 0,05$ 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 $33,97 \pm 1,48\%$, $p < 0,001$ по сравнению с контролем), а однонаправленная 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 $32,38 \pm 1,46\%$ ($p < 0,05$), к 5-м – на $25,27 \pm 1,13\%$ ($p < 0,01$) и к 10-м – на $8,78 \pm 0,40\%$ ($p < 0,01$).

Сравнение продукции АКТГ у пациентов с первичными грыжами ПБС подгрупп IA и IB подтвердило вариабельность содержания АКТГ в плазме крови у пациентов подгруппы IA и относительную его инертность у пациентов подгруппы IB при равноценно повышенном исходном уровне (соответственно $28,84 \pm 1,33$ и $29,52 \pm 1,44$ пг/мл). Так, в подгруппе IA продукция гормона на 1-е сутки после АГП была минимальной – снизилась на $34,70 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходной, резко возрастала к 5-м суткам (на $39,77 \pm 1,29\%$, $p < 0,05$) 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 $15,33 \pm 0,57\%$ по сравнению с исходным ($p < 0,05$).

Оценка исходного уровня К у пациентов с послеоперационными грыжами установила у 75% пациентов II группы - возросшие на $35,91 \pm 1,44\%$ ($p < 0,05$) 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 $16,65 \pm 0,61\%$, $p < 0,01$) и уменьшением степени прироста до $19,55 \pm 0,69\%$ ($p < 0,01$) к 10-м суткам (подгруппа IIА), что можно трактовать как нормореактивный тип ответа. У 25% пациентов II группы (подгруппа IIВ) исходная концентрация гормона на $99,67 \pm 4,48\%$ ($p < 0,001$) превышала контроль и к 1-м суткам не изменялась, тогда как на 5-е и 10-е сутки прирост уровня К снижался соответственно на $26,57 \pm 1,43\%$ ($p < 0,05$) и $64,17 \pm 3,05\%$ ($p < 0,001$) 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 $66,05 \pm 3,07\%$, $p < 0,05$ 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 $46,55 \pm 2,27\%$ ($p < 0,05$) и $53,86 \pm 2,46\%$ ($p < 0,05$) соответственно.

У пациентов подгруппы IIВ исходно повышенная концентрация АКТГ (на $29,15 \pm 1,13\%$, $p < 0,05$) в 1-е сутки после операции превысила таковую до лечения на $10,82 \pm 0,41\%$ ($p < 0,01$), а к 5-м и 10-м суткам снижалась по сравнению с исходной соответственно на $9,27 \pm 0,42\%$ ($p < 0,01$) и $12,88 \pm 0,59\%$ ($p < 0,01$). 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 герниопластику.

Механизмы центрального регулирующего влияния на продукцию К опосредованы изменением секреции АКТГ кортикотропоцитами аденогипофиза под влиянием кортико-тропин-рилизинг гормона (КТРГ) и/или вазопрессина [59, 105, 152], продукция которых определяется чувствительностью α - и β -адренергических рецепторов нейросекреторных клеток мелкоклеточной области паравентрикулярного ядра гипоталамуса [188]. Следующим этапом работы стало исследование исходной (до операции) генетически детерминированной активности $\alpha 1$ - и β -адренорецепторов эритроцитов у пациентов с 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 $\beta 2$ -адренорецепторов эритроцитов ($\beta 2$ -АРЭ) [20, 40].

При инкубации венозной крови пациентов подгруппы IA с различными дозами адреналина (А) 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 А ($97,8 \pm 3,7\%$) против 76,3% в контроле, что свидетельствует о повышенной эффективности активации $\alpha 1$ -адренорецепторов. Инкубация эритроцитов пациентов данной подгруппы комбинацией А+АБл продемонстрировала дозозависимое снижение значений ОРЭ ($\Delta \text{ОРЭ}\beta$), возрастающее по мере увеличения концентрации А 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 $\beta 2$ -адренорецепторов по сравнению с сохранением на контрольном уровне активности $\alpha 1$ -адренорецепторов.

Дозозависимая динамика прироста значений ОРЭ у пациентов подгруппы ПА отражала сниженную реактивность $\alpha 1$ -АРЭ при всех концентрациях А 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 $\Delta\alpha$ АРЭ при минимальной дозе А 10^{-10} г/мл был в 1,42 раза ниже контрольного, отражает сниженную реактивность $\alpha 1$ -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 $\beta 2$ -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 кортикотропических гормонов. Для косвенной оценки функционального эффекта последнего нами исследована динамика содержания натрия в плазме крови.

Анализ различий динамики плазменного уровня натрия в подгруппах IА и IВ подтвердил реактивность исходно повышенного на $8,76 \pm 1,03\%$ ($p < 0,05$) показателя в 1-е сутки после операции в подгруппе IА (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 IВ 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 ПА плазменный уровень натрия не отличался от контрольного, тогда как в подгруппе ПВ – был снижен на $7,46 \pm 0,30\%$ по сравнению с контрольным ($p < 0,05$). В дальнейшем до конца исследования в подгруппе ПА

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 [53, 65, 113] - гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС): адренокортикотропного, соматотропного, глюкокортикоидов, катехоламинов и тиреоидных [155, 162, 164], 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 ($4,37\pm 0,25$ 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 $40,50\pm 2,11\%$ ($p<0,05$) по сравнению с исходным, на 10-е сутки – на $17,28\pm 0,62\%$ ($p<0,05$). В подгруппе IB показатель слабо варьировал в течение 1-х суток после операции по сравнению с исходным, возрастал к 5-м суткам

наблюдения на $25,74 \pm 1,09\%$ ($p < 0,05$) и к 10-м суткам превышал исходный на $9,88 \pm 0,73\%$ ($p > 0,05$).

Содержание IFN- γ в плазме крови у пациентов I-й группы было сходным с контролем - $1,87 \pm 0,28$ пг/мл, причем у пациентов подгруппы IA показатель был на $15,54 \pm 0,70\%$ 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 $25,76 \pm 1,30\%$ ($p < 0,05$) и прогрессивно нарастал в последующие сроки исследования – к 5-м суткам на $41,71 \pm 2,05\%$ ($p < 0,001$) и к 10-м суткам – на $46,01 \pm 1,94\%$ ($p < 0,001$). В подгруппе IB концентрация IFN- γ в плазме крови снижалась в течение 1-х суток после АГП на $17,43 \pm 0,54\%$ ($p < 0,05$), оставалась такой низкой к 5-м суткам - на $22,56 \pm 1,07\%$ ($p < 0,05$), а к концу периода наблюдения возрастала, но не достигала исходного лишь на $7,25 \pm 0,31\%$ ($p < 0,01$).

Исследование содержания противовоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов I-й группы показало исходно низкую концентрацию IL-4, средние значения которой составили $3,63 \pm 0,55$ пг/мл, что было на $8,80 \pm 0,72\%$ ($p < 0,05$) ниже контрольных значений ($3,98 \pm 1,12$ пг/мл), причем в подгруппе IA показатель не отличался от контрольного, а в подгруппе IB – был ниже контроля на $29,79 \pm 1,42\%$ ($p < 0,01$).

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 $11,05 \pm 0,42\%$, $p < 0,01$), а степень его прироста снижалась по мере увеличения сроков наблюдения, но превышала таковой до лечения к 5-суткам на $8,41 \pm 0,38\%$ ($p < 0,01$) 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 $30,64 \pm 1,22\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным), сохранялись высокими на 5-е сутки (на $31,75 \pm 1,37\%$, $p < 0,05$), а на 10-е сутки превысили исходные на $7,79 \pm 0,64\%$ ($p > 0,05$).

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 LTB₄ у пациентов с первичными грыжами ПБС до оперативного лечения составил $1,51 \pm 0,16$ пг/мл и был сходен 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 ПВ (на $9,33 \pm 0,78\%$ ($p < 0,01$)). В послеоперационном периоде в подгруппе ПА 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 ПВ 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 ПА не выявили достоверной разницы, а в подгруппе ПВ уровень цитокина был на $20,81 \pm 0,85\%$ ($p < 0,05$) ниже контрольного. В подгруппе ПА 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 ПВ 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- γ по сравнению с исходным в крови пациентов подгруппы ПА 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 ПВ характеризовались отсутствием реакции со стороны IFN- γ 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.

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 ПА он снижался на $17,16 \pm 0,66\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, а в подгруппе ПВ - возрастал на $21,42 \pm 1,11\%$ ($p < 0,05$). В последующие сроки наблюдения содержание TGF- β в обеих подгруппах повышалось. Однако, в подгруппе ПА 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 имплантата. 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 ($n=34$) 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 PGE_2 АКТГ- PGE_2 $r=-0,819$), угнетение цитокинового звена в регуляции секреции АКТГ- IL-1 β $r=0,362$, АКТГ- TNF- α ($r=0,088$) на фоне сниженной чувствительности 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 PGE_2 у пациентов подгруппы IA. Возросший уровень IFN- γ компенсировался суммарным приростом TGF- β , LTB $_4$ и IL-4, что можно трактовать как компенсаторную тканевую реакцию в ответ на катаболическое действие возросшего уровня К, 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 К 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 PGE_2 . К 1-м суткам после АГП сохранялось доминирование КТРГ-вазопрессинового звена регуляции ГГНС, что стало результатом преобладания эффектов PGE_2 над цитокиновой реакцией, имела место инверсия и увеличение силы связи в паре $\text{IL-1}\beta$ - PGE_2 ($r=0,318$). Снижение коэффициента корреляции в парах IL-4 - PGE_2 ($r=-0,271$) $\text{IFN-}\gamma$ - PGE_2 ($r=0,304$) на фоне снижения ингибирующего влияния IL-4 на секрецию PGE_2 привело к увеличению содержания PGE_2 и $\text{IL-1}\beta$. Уменьшение прироста продукции ФН по сравнению с таковым у пациентов с эффективным раневым процессом могло стать результатом фрагментации гликопротеина 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 $15,88\pm 0,62\%$, $p<0,05$), количественная диссоциации ответов К и АКТГ за счет восстановления до исходной модулирующей роли симпато-адреналового звена (инверсия связи АКТГ и $\alpha\text{APЭ}$ – $r=0,211$), усиления КТРГ-вазопрессинового звена (инверсия связи в паре АКТГ – $\beta\text{APЭ}$ $r=0,338$), привлечения цитокиновых механизмов и PGE_2 в регуляцию продукции нейrogормонов (АКТГ- $\text{IL-1}\beta$ $r=0,871$, АКТГ- $\text{TNF-}\alpha$ $r=0,557$, АКТГ- PGE_2 $r=0,509$, кортизол - PGE_2 $r=-0,442$).

Анализ динамики цитокинов в подгруппе IA на 5-е сутки после операции показал преимущественный прирост $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IFN-}\gamma$, что может отражать развитие макрофагальной стадии воспаления. Сильные прямые корреляционные связи между $\text{TNF-}\alpha$ - PGE_2 ($r=0,917$), средней силы связи в парах $\text{IL-1}\beta$ - PGE_2 ($r=0,530$), $\text{IL-1}\beta$ - $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0,514$) и $\text{TNF-}\alpha$ - $\text{IFN-}\gamma$ ($r=0,502$) свидетельствуют о возможном доминировании и активации в тканях раны макрофагов фенотипа M1. Выявленная сильная прямая взаимосвязь между повышенным содержанием провоспалительных цитокинов и PGE_2 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 К (К-ГК $r=0,518$). Свидетельством снижения процессов коллагенолиза явилось уменьшение концентрации в крови продуктов коллагенолиза – СОП и ПСОП. Параллельно повышалось содержание БСОП (на $128,78 \pm 4,99\%$ 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 К в процессах деструкции и биосинтеза коллагена в фазу 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 PGE_2 свидетельствовали о задержке перехода в фибробластическую фазу. 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 смещению 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 ингибирование 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 [125, 221, 251].

Динамика исходно низкого уровня ФН у пациентов подгруппы IA с эффективным заживлением выражалась в его повышении к 1-м суткам после операции на $40,26 \pm 1,73$ ($p < 0,001$), восстановлении к 5-м суткам, а затем снижение к 10-м суткам на $15,93 \pm 0,57\%$ ($p < 0,01$). Уровень ГК в течение 1-5-х суток снижался на $42,73 \pm 1,87\%$ ($p < 0,001$) и $24,99 \pm 1,15\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, а к 10-м суткам превысил его на $51,51 \pm 2,14\%$ ($p < 0,05$).

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 PGE_2 , нивелировалось стимулирующее влияние провоспалительных цитокинов на продукцию гормонов, снижалась сила связи в паре $\text{IL-1}\beta - \text{PGE}_2$ ($r=0,128$). При этом ввиду низкого содержания IL-4 нивелировался его ингибирующий эффект на продукцию PGE_2 . 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 $\text{TGF-}\beta$ и LTB_4 по сравнению с таковым у пациентов с эффективным раневым процессом, в результате чего содержание БСОП к 10-м суткам стало ниже исходного на $39,13 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы IA с эффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП значения E_{mean} (LQ-UQ) в зоне проекции сетчатого импланта составили 23,48 (19,71–27,655) кПа, что было на $10,07 \pm 1,12\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции показатель увеличился на $17,50 \pm 2,33\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 27,59 (22,43–32,99) кПа. В случаях с неэффективным раневым процессом значения E_{mean} были 18,05 (15,11–21,73) кПа, что оказалось на $23,13 \pm 1,94\%$ ($p < 0,01$) меньше такового в зоне сравнения.

До АГП у пациентов подгруппы IB с благоприятным течением раневого процесса ($n=120$) 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 PGE_2 и $\text{IL-1}\beta$ на секрецию АКТГ (АКТГ- $\text{IL-1}\beta$ $r=0,743$ и АКТГ- PGE_2 $r=0,814$) несмотря на высокую активность $\beta\text{АРЭ}$ (АКТГ- $\beta\text{АРЭ}$ $r=-0,558$, К-натрий $r=-0,101$), снижением вклада симпато-адреналового звена в регуляцию продукции АКТГ (АКТГ- $\alpha\text{АРЭ}$ $r=-0,330$); цитокиновое звено регуляции ГГНС проявлялось сохранением сильной обратной связи между АКТГ- $\text{TNF-}\alpha$ ($r=-0,809$) 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 [178, 223], 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 К 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 К, что подтверждает увеличение корреляционной связи К-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 [224, 235]. Гиперсенситивность β АРЭ, но не кортизолемиа, оказывала весомый вклад в коллагенолиз β АРЭ-СОП ($r=0,591$) и β АРЭ-ПСОП ($r=0,376$).

У пациентов подгруппы IV 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) [157]. 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 $r=-0,863$, возрастала 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 (К-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 чувствительности β АРЭ являются факторами, ограничивающими пролиферацию фибробластов [133]. Сохранялась доминирующая роль повышенной чувствительности 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 выявлении снижения уровня антифиброгенного PGE₂ и повышенное содержание 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 IV на 10-е сутки после АГП. Исходно низкие значения ФН в 1-е сутки после АГП повышались на $56,68 \pm 1,78\%$ ($p < 0,001$), на 5-е сутки – на $6,00 \pm 0,42\%$ ($p > 0,05$), а к 10-м суткам были ниже исходного на $9,16 \pm 0,42\%$ ($p < 0,01$). Исходно низкое содержание ГК нарастало в течение 1-5-х суток после операции – соответственно на $63,600 \pm 2,58\%$ и $115,34 \pm 4,88\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с таковым до лечения, а к 10-м суткам прирост показателя снизился, но был выше исходного на $23,29 \pm 0,89\%$ ($p < 0,05$),

Пациенты подгруппы IV 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 [142, 182, 185, 197]. Катаболические процессы, судя по содержанию СОП и ПСОП, восстанавливались до исходного уровня при низком содержании БСОП.

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы IV с эффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП в проекции сетчатого импланта значение E_{mean} 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 E_{mean} 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 ПА с послеоперационными грыжами ПБС при благоприятном разрешении раневого процесса ($n=58$) позволило установить 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 ПА 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 распада 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 [206, 231].

Пациенты подгруппы ПА 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 ингибирование продукции IFN- γ вследствие низкого уровня IL-4 ($r = -0,211$). На этом фоне уменьшение уровней TGF- β и LTB₄, ингибирование продукции ФН стали механизмом торможения миграции и адгезии фибробластов [138, 182].

У пациентов подгруппы ПА с благоприятным исходом АГП на 5-е сутки после операции снижалась функциональная обратная связь К-АКТГ ($r = -0,329$), сохранялся низким 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 PGE_2 (АКТГ- PGE_2 $r=-0,213$) на фоне уменьшения вклада провоспалительных цитокинов (АКТГ- $\text{IL-1}\beta$ $r=-0,171$, АКТГ- $\text{TNF-}\alpha$ $r=-0,103$ и увеличения связи в паре АКТГ- $\text{IFN-}\gamma$ $r=0,326$).

Анализ взаимодействия про- и противовоспалительных цитокинов и эйкозаноидов на 5-е сутки после АГП у пациентов подгруппы ПА с эффективным исходом раневого процесса показал инверсию и ослабление обратной корреляционной связи в парах $\text{IL-1}\beta$ – $\text{IFN-}\gamma$ ($r=0,202$) и $\text{TNF-}\alpha$ - $\text{IFN-}\gamma$ ($r=0,270$), что можно трактовать как уменьшение цитокинового контроля пролиферации фибробластов в ране. При этом существенно возрастала сила прямой связи между продукцией $\text{IFN-}\gamma$ и PGE_2 ($r=0,515$). Усиливалась связь в паре $\text{IFN-}\gamma$ - IL-4 ($r=-0,572$), становилась прямой и слабой связь $\text{TGF-}\beta$ - $\text{IFN-}\gamma$ ($r=0,270$), снижались конкурентные взаимоотношения между IL-4 и PGE_2 ($r=0,300$), причем прирост последнего был в 2 раза выше такового для IL-4 . Выявленные особенности демонстрируют «ускользание» $\text{IFN-}\gamma$ 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 ингибирование 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 [178, 233]. При этом увеличение плазменной концентрации PGE_2 и $\text{IFN-}\gamma$ на фоне прироста содержания IL-4 , ФН и $\text{TGF-}\beta$ могло быть отражением лимфоидной реакции в тканях раны. Сильная прямая корреляционная связь между продукцией ГК и PGE_2

($r=0,912$) может быть свидетельством активации синтаз ГК (HAS1 и HAS2) в ответ на возросшее содержание простагландина E2 через Gs-связанный рецептор простагландина подтипов IP и EP2.

У пациентов подгруппы ПА 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 ГНС. Повышались конкурентные взаимоотношения между К и провоспалительными цитокинами (К-IL-1 β $r=-0,505$, К- TNF- α $r=-0,628$). При этом сниженные уровни TNF- α и IL-1 β не могли поддерживать миграцию и адгезию лейкоцитов, а их взаимосвязь с IFN- γ становилась слабой – TNF- α -IFN- γ ($r=-0,212$) и IL-1 β -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 ПА с послеоперационными грыжами ПБС к 10-м суткам после аллогрениопластики 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 (АТКГ- α АРЭ $r=0,072$, АКТГ- β АРЭ ($r=-0,273$), доминирование стимулирующего эффекта PGE₂ по сравнению с IL-1 β (АКТГ-PGE₂ $r=0,639$, АКТГ-IL-1 β $r=0,104$) и IFN- γ (АКТГ-IFN- γ $r=0,811$), увеличение силы прямой связи в паре β АРЭ-PGE₂ до $r=0,753$.

На 10-е сутки уменьшалась сила корреляционной связи между IL-1 β – 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-1 β , TNF- α , IL-4 и TGF- β к 10-м суткам после АГП, очевидно, можно расценивать как пролонгирование фазы воспаления у пациентов подгруппы ПА. Установленный дисбаланс содержания IL-1 β и IFN- γ в виде максимального прироста второго является отражением ингибирующего влияния возросшего уровня PGE₂ на продукцию IL-1 β 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 ПА 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 [68].

У пациентов подгруппы ПА 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 $25,05 \pm 1,10\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам был выше исходного на $10,24 \pm 0,46\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – восстановился до исходных значений, тогда как уровень ПСОП достоверно превышал исходный на 5-е сутки (на $48,22 \pm 1,71\%$, $p < 0,05$) и 10-е сутки (на $49,64 \pm 2,03\%$, $p < 0,05$). Плазменный уровень БСОП лишь к 10-м суткам превысил таковой до лечения на $67,22 \pm 2,91\%$ ($p < 0,001$).

Уровень ФН к 1-м суткам после операции был меньше исходного на $24,90 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$), к 5-м суткам - на $8,27 \pm 0,35\%$ ($p < 0,01$), а к 10-м суткам

снова значительно снизился (на $24,01 \pm 0,83\%$, $p < 0,05$). Содержание ГК повышалось уже к 1-м суткам после операции на $102,52 \pm 4,37\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, а затем достоверно снижалось, но превышало таковое до операции соответственно на $46,60 \pm 1,71\%$ ($p < 0,05$) и $42,90 \pm 1,93\%$ ($p < 0,05$).

При неэффективном исходе раневого процесса у пациентов подгруппы ПА на фоне слабой обратной функциональной связи в паре К-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 PGE_2 и $\text{IFN-}\gamma$, подавляющие биосинтез белка наряду с повышенной продукцией К (К-СОП $r = 0,434$, К-ПСОП $r = 0,390$).

При сравнительном анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы ПА с эффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП значение E_{mean} (LQ-UQ) в проекции сетчатого импланта составили – 17,80 (15,16–21,54) кПа, что было на $30,83 \pm 2,16\%$ меньше такового в зоне сравнения. Спустя 3 мес после операции показатель увеличился на $29,66 \pm 1,82\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с таковым в зоне сравнения) и составил 23,08 (20,16–27,04) кПа. В случаях с неэффективным раневым процессом значения E_{mean} были 18,13 (13,24–22,91) кПа, что оказалось недостоверно больше такового в зоне сравнения ($1,85 \pm 0,92\%$, $p < 0,01$).

У пациентов подгруппы ПВ с благоприятным исходом АГП ($n = 10$) в 1-е сутки после операции у пациентов подгруппы ПВ 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- PGE_2 $r = -0,260$).

В течение 1-х суток после АГП в подгруппе ПА выявили ослабление связи между IL-1 β и TNF- α ($r=0,083$) и IFN- γ и PGE $_2$ ($r=-0,512$), усиление обратной корреляционной связи IL-1 β - PGE $_2$ ($r=-0,502$), что свидетельствует о преимущественном влиянии эйкозаноида на баланс IL-1 β . Увеличение силы прямой связи в парах IFN- γ -LTB $_4$ ($r=0,817$) 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 ПВ ($n=12$) 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 -PGE $_2$ ($r=0,482$), IFN- γ -PGE $_2$ ($r=0,318$). Прирост концентраций провоспалительных цитокинов превышал таковой для противовоспалительных. Сниженные уровни TGF- β , ФН и LTB $_4$ 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 ПВ 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 симпатoadреналового 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 эйкозаноида. 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 [206, 224]. 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 М1 типа на М2 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 симпатoadреналового 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 М1. Учитывая возможную гиперпродукцию КТРГ и повышенное содержание TNF- α , вероятным дополнительным механизмом поддержания воспаления может быть активация CRHR1 макрофагов, реализующих экссудативные реакции в ране [133, 138, 158]. 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 [132, 137, 183]. 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 фибриллогенез 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 М1 типа на М2 для усиления фибриллогенеза и формирования соединительнотканной капсулы вокруг сетчатого имплантата [69, 87, 224, 243, 252].

Пациенты подгруппы ПВ характеризовались резким снижением исходно повышенного уровня ФН в 1-е сутки после операции (на $44,40 \pm 1,87\%$, $p < 0,001$), повышением его концентрации к 5-м и 10-м суткам исследования, хотя она на $18,34 \pm 0,84\%$ ($p < 0,01$) и $13,45 \pm 0,70\%$ ($p < 0,01$) 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- β АРЭ $r = 0,409$), 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 смещался в сторону последних.

При анализе показателей эластографии у пациентов подгруппы ПВ с эффективным раневым процессом на 10-е сутки после АГП значения E_{mean} (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 E_{mean} 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- α АРЭ в IA $r=0,313$; в IB $r=-0,439$), и КТРГ-вазопрессинового звена (АКТГ- β АРЭ 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 IIA) формировался на фоне обратной ($r=-0,511$), а гипореактивный (подгруппа IIB) – прямой функциональной связи между К и АКТГ ($r=0,736$), у всех пациентов имело место ослабление симпато-адреналового звена (АКТГ- α АРЭ в IIA $r=0,313$; в IIB $r=-0,218$), но различная мощность КТРГ-вазопрессинового звена (IIA<IIB). В динамике после АГП при эффективном исходе раневого процесса имели место в подгруппе IIA на 1-е сутки усиление ($r=-0,826$), а затем ослабление ($r=-0,329$ и $r=-0,293$) в подгруппе IIB - 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 симпато-адреналового звена, но при участии различных цитокинов и PGE_2).

3. При эффективном заживлении в фазу воспаления (1-е сутки после АГП) у пациентов обеих подгрупп выявили включение механизмов компенсации катаболического эффекта гиперкортизолемии, в подгруппе IA дисбаланс между низкой продукцией $\text{IL-1}\beta$ и PGE_2 и повышенными уровнями IL-4 и $\text{IFN-}\gamma$ ($\text{IL-1}\beta$ - IL-4 $r=-0,912$; $\text{IL-1}\beta$ - $\text{IFN-}\gamma$ $r=-0,613$; IL-4 - PGE_2 $r=-0,624$; $\text{IFN-}\gamma$ - PGE_2 $r=-0,744$) отражал изменение реактивности макрофагов фенотипа M1, а в подгруппе IB гиперпродукция IL-4 была индуктором дифференцировки макрофагов фенотипа M2 ($\text{IFN-}\gamma$ - IL-4 $r=-0,908$; IL-4 - PGE_2 $r=-0,861$), ингибирующий эффект $\text{IFN-}\gamma$ на миграцию и адгезию фибробластов компенсировался в подгруппе IA приростом $\text{TGF-}\beta$, LTB_4 , IL-4 , ФН и снижением содержания ГК, а в подгруппе IB достигался уменьшением содержания $\text{IL-1}\beta$, LTB_4 , $\text{TGF-}\beta$ и ФН.
4. В фазу 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 LTB_4 (на $51,08 \pm 2,24\%$, $p < 0,001$) и $\text{TGF-}\beta$ (на $25,70 \pm 1,06\%$, $p < 0,05$), в подгруппе IB -повышения уровней БСОП и ГК, снижения концентрации PGE_2 и восстановления до исходного уровня LTB_4 . В подгруппе IA имело место угнетение К- и $\text{TNF-}\alpha$ -зависимого коллагенолиза (К-СОП $r=-0,280$ и К-ПСОП $r=-0,214$, $\text{TNF-}\alpha$ -СОП $r=0,449$), а в подгруппе IB – PGE_2 - и $\text{IFN-}\gamma$ -зависимого коллагенолиза (PGE_2 -СОП $r=0,683$, PGE_2 -ПСОП $r=0,705$) и $\text{IFN-}\gamma$ ($\text{IFN-}\gamma$ -СОП $r=0,512$, $\text{IFN-}\gamma$ -ПСОП $r=0,663$). В подгруппе IB также появлялись механизмы активации миграции и адгезии фибробластов – повышение содержания $\text{TGF-}\beta$, ФН и LTB_4 на фоне ингибирования продукции $\text{IFN-}\gamma$ избытком IL-4 ($\text{IFN-}\gamma$ - IL-4 $r=-0,813$), а также

пролиферации фибробластов - максимальный прирост уровня TGF- β (на $80,00 \pm 3,27\%$, $p < 0,001$) при низком уровне IFN- γ .

5. В фазу репарации (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-1 β 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 $77,69 \pm 3,13\%$, $p < 0,001$) и TGF- β (на $57,89 \pm 2,33\%$, $p < 0,05$).
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 IIA на $22,34 \pm 1,06\%$ ($p < 0,01$), в подгруппе IIB – на $72,28 \pm 3,16\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным на фоне низкой реактивности других цитокинов и эйкозаноидов; снижение коллагенолиза – К-зависимого в подгруппе IIA (К-СОП $r = -0,637$, К-ПСОП $r = -0,492$) и TNF- α -зависимого в подгруппе IIB ((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 IIB – 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 IIA и IIB выявили ослабление К-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 IIA, ослабление цитокинового контроля пролиферации

фибробластов в подгруппе ПА за счет снижения продукции IL-1 β (на $24,92 \pm 1,16\%$, $p < 0,01$) 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 ПБ – в результате усиления IFN- γ -зависимой стимуляции продукции PGE₂ (на $37,99 \pm 1,40\%$ $p < 0,05$); в подгруппе ПА создавались условия для развития лимфоцитарной реакции в виде прироста плазменной концентрации PGE₂ и IFN- γ (соответственно на $41,92 \pm \%$ и $21,85 \pm \%$, $p < 0,05$) на фоне возросшего содержания IL-4 и TGF- β ; в подгруппе ПБ смещался 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 К-зависимого коллагенолиза; гиперпродукция IFN- γ в подгруппе ПА - на $67,76 \pm 3,30\%$, $p < 0,001$ на фоне повышенного уровня IL-1 β (на $10,88 \pm 0,41\%$, $p < 0,01$); в подгруппе ПБ - на $120,38 \pm 5,43\%$ ($p < 0,001$) в комбинации с приростом TNF- α (на $38,57 \pm 1,51\%$, $p < 0,05$) и IFN- γ зависимой стимуляцией синтеза PGE₂ (IFN- γ -PGE₂ $r = 0,379$). При этом в подгруппе ПА отсутствовали условия для дифференцировки миофибробластов вследствие превышения прироста содержания PGE₂ (на $72,14 \pm 3,18\%$, $p < 0,001$) над таковым TGF- β (на $16,04 \pm 0,52\%$, $p < 0,01$), доминировали антифиброзные PGE₂, IFN- γ и TNF- α , в подгруппе ПБ 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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны // Мед. Новости.– 2003.– № 6.– С. 3-10.
2. Ануров М.В. влияние структурных и механических свойств сетчатых протезов на эффективность пластики грыжевых дефектов передней брюшной стенки. ...автореф д.мед.наук. Москва, 2014. 50 с.
3. Артемова Е.В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях // Ожирение и метаболизм.– 2017.– Т. 14, № 2.– С. 48-52.
4. Белоконев В.И., Житлов А.Г., Вавилов А.В. Патоморфологическое обоснование хирургических принципов лечения больных с послеоперационной вентральной грыжей // Бюллетень медицинских интернет- конференций.– 2011.– № 6.– С. 62–102.
5. Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Нагапетян С.В., Федорина Т.А. Биомеханическая концепция патогенеза послеоперационных вентральных грыж // Вестник хирургии им. И.И.Грекова.– 2000.– № 5.– С. 23-27.
6. Белоконев В.И., Федорина Т.А., Заводчиков Д.А., Пономарева Ю.В. Патогенез паховой грыжи и обоснованность применения натяжных и ненатяжных способов пластики при ее лечении // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.– 2008.– № 3.– С. 49-54.
7. Белоконев В.И., Федорина Т.А., Ковалева З.В.. Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж: Монография.– Самара: ГП "Перспектива", 2005.– 208 с.
8. Берещенко В.В. Визуальные признаки дисплазии соединительной ткани у пациентов с паховыми и бедренными грыжами / В.В.Берещенко, А.Н.Лызилов, Н.Г.Шебушев, М.И.Чернобаев // Проблемы здоровья и экологии.– 2014.– Т. 42, №14.– С. 51-54.

9. Богдан В. Г. Послеоперационные вентральные грыжи: современные аспекты патогенеза / В. Г. Богдан, Д. В. Варикаш // Военная медицина. – 2017. – № 4. – С. 79-82.
10. Богдан В. Г. Сравнительный анализ функционального состояния мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, фибробластов кожи и апоневроза пациентов с послеоперационными вентральными грыжами / В. Г. Богдан [и др.] // Вес. НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2011. – № 4. – С. 102–109.
11. Богдан В. Г. Патогенез послеоперационных грыж: изменения метаболизма соединительной ткани – причина или следствие? / В. Г. Богдан, Ю. М. Гаин // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 29–35.
12. Богдан, В. Г. Функциональная активность мышц передней брюшной стенки и диафрагмы у пациентов с послеоперационными грыжами живота / В. Г. Богдан, Е. В. Сошникова // Мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 48–52.
13. Варганов М. В. Грыжи передней брюшной стенки и диафрагмы, Ижевск, 2008, 58 с.
14. Варюшина Е. А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации... автореф. д. биол. наук. – СПб, 2012. – 46 с.
15. Верещагин Д. М. Динамика раневого процесса при пластике послеоперационных грыж эндопротезом. автореф. канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 26 с.
16. Визгалов С. А., Смотров С. М. Паховые грыжи: современные аспекты этиопатогенеза и лечения // Журнал ГрГМУ. – 2010. – № 4. – С. 17-22.
17. Винник Ю. С. Оперативное лечение грыж передней брюшной стенки. – Красноярск, 2011. – 260 с.
18. Винник Ю. Ю., Чайкин А. А., Назарьянц Ю. А., Петрушко С. И. Современный взгляд на проблему лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 6. – С. 5-13.

19. А.В. Власов, Кукош М.В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж // Раневые осложнения при эндопротезировании.– 2013.– №5(2).– С. 116-124.
20. Володченко А. И., Циркин В. И., Костяев А. А.. Механизм влияния адреналина на скорость агглютинации эритроцитов человека / А. И. Володченко, В. И. Циркин, А. А. Костяев // Ярославский педагогический вестник.– 2012.– Т. III (Естественные науки), № 2.– С. 80-85.
21. Володькин В.В., Харкевич Н.Г. Паховые грыжи, причины возникновения, современные способы лечения, профилактика рецидивов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии.– 2013.– Т.12, №4.– С. 51-58.
22. Володькин В.В. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у пациентов с паховыми грыжами / В.В.Володькин, Н.Г.Харкевич, С.А.Сушков // Достиж. фундамент. клинич. мед. и фармации.– Витебск, 2007.– С. 9-12.
23. Глухов А.А., Аралова М.В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса // Новости хирургии.– 2015.– Т.23, № 6.– С. 673-679.
24. Гогия Б.Ш., Аляутдинов Р.Р., Копыльцов А.А., Токарев Т.В. Современный взгляд на лечение послеоперационных грыж брюшной стенки // CONSILIUM MEDICUM.– Хирургия.– 2016.– №2.– С. 6–9.
25. Гостевской, А. А. Послеоперационные вентральные грыжи / А. А. Гостевской. – М.: Моск. информ. агентство, 2008. – 129 с.
26. Гривенко С.Г. Особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции / С.Г.Гривенко, Н.Н.Деркач, Э.Р.Кондратюк // Медицинский вестник Юга России.– 2017.– Т.8 , №3.– С. 33-37.
27. Дюжикова Н. А. Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний/Н. А. Дюжикова, Е. Б. Скоморохова, А. И. Вайдо // Успехи физиологических наук.– 2015.– Т. 46, №1.– С. 47-75.

28. Жебровский, В. В. Хирургия грыж живота / В. В. Жебровский. – Москва, 2005. – 368 с.
29. Зайцева е.Л., Токмакова А.Ю. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет.– 2014.– №1.– С. 67-62.
30. Зворыгина М.А., Хафизова А.Ф., Стяжкина С.Н. Грыжи передней брюшной стенки // Вопросы науки и образования. – 2017.– № 9(10).– С. 62-66.
31. Земляной В. П., Печерский А. В., Старосельцев К. Л., Кузовлев А. В. Патогенез и основные принципы диагностики и лечения паховых грыж у мужчин старших возрастных групп // Вестник СурГУ.– Медицина.– 2009.– 3.– С. 106-111.
32. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология.– СПб: Питер, 2001.– 576 с.
33. Ильина И.Ю. Влияние гормонов на метаболизм соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции / И.Ю.Ильина, С.В.Юмина, М.С.Жданов // Вестник РУДН, серия Медицина.– 2009.– № 5.– С. 207-215.
34. Ильченко Ф.Н., Артемов Ю.В., Аблаев Э.Э., Сербул М.М., Маханта Абхиджит. Обоснование лечебно-диагностического алгоритма у больных с паховой грыжей с использованием данных УЗИ брюшной стенки // Вестник неотложной и восстановительной хирургии.– 2016.– Том 1, № 2.– С. 191-194.
35. Имангазинов С. Б., Каирханов Е. К., Казангапов Р. С. Послеоперационные вентральные грыжи. хирургическое лечение и профилактика раневых осложнений. обзор литературы // Наука и Здравоохранение.– 2019.– Т. 21, №1.– С. 29-41.
36. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. //Современные представления о дисплазии соединительной ткани // Казанский медицинский журнал.– 2007.– №5 (Приложение).– С. 2-5.

37. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции // Медицинские новости. – 2017. – №9. – С. 3–7.
38. Кириенко А.И., Никишков А.С., Селиверстов Е.И., Андрияшкин А.В. Эпидемиология грыж передней брюшной стенки // Эндоскопическая хирургия.– 2016.– № 4.– С. 55-60.
39. Клигуненко Е.Н., Лещев Д.П. Интенсивная терапия кровопотери.- Москва: МЕДпресс-информ, 2005. – 108 с.
40. Крысова А.В., Циркин В.И. Способ оценки альфа- и бета2-адренореактивности эритроцитов человека по изменению их осмотической резистентности под влиянием адреналина и адреноблокаторов: приоритетная справка № 2011134138/17(050548) от 17.08.2011.
41. Куликова Н.А. Превентивное эндопротезирование передней брюшной стенки после срединной лапаротомии...автореф. к.мед. наук. Хабаровск, 2014. 22 с.
42. Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С., Цуканов А.В., Горяйнова Г.Н., Объедков Е.Г. Определение показания к превентивному эндопротезированию на основании маркеров дисплазии соединительной ткани у больных с послеоперационными вентральными грыжами // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.– 2019.– № 8.– Р.12-16.
43. Лебедь М.Л., Бочаров С.Н. Выбор стратегии адаптации как механизм оптимизации лечебного процесса // Сибирский медицинский журнал.– 2009.– №6.– С. 18-25.
44. Литвинова Л.С., кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Газатова Н.Д., Затолокин П.А. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Экспериментальные и клинические исследования.– 2012.– № 3.– С.53-57.
45. Лутай Н. В., Бразалук А. З., Пелешенко А. Б., Шевцова А. И. Общая организация и роль фибронектина в норме и при патологии // Біополімери і клітина.- 2004.- Т. 20, № 5.- С. 402-409.

46. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat.– Донецк, 2006.– 214 с.
47. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе // Вестник РАМН.-2012.– Т. 67, № 11.– С. 59-65.
48. Мишутина О.Л. Морфогенетическая роль фибронектина в структурных основах гомеостаза // Вестник Смоленской государственной медицинской академии.– 2005.– № 1 – С. 119-121.
49. Нагапетян С.В. Патогенез послеоперационных вентральных грыж и выбор способа операции: автореф. канд.мед.наук.– Самара, 2002.– 20 с.
50. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации / под ред. Э. В. Земцовского / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2012. – 76 с.
51. Нелюбин П.С., Галота Е.А., Тимошин А.Д. Хирургическое лечение больных с послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами // Хирургия.– 2007.– №4.– С. 69-74.
52. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран // Медицинский совет.– 2016.– № 10.– С. 148-154.
53. Овечкин А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли.– 2008.– Т. II, № 2.– С. 49-62.
54. Осадчий Д.М. Вивчення динаміки вмісту гіалуронової кислоти та зв'язаного оксипроліну як маркерів метаболізму сполучної тканини в щурів після вживання різних сітчатих імплантатів / Д.М.Осадчий // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2013. - Т. II (32-II), №2.- С. 131-133.
55. Парфенов И. П. Биосовместимость синтетических материалов, применяемых в хирургии грыж передней брюшной стенки / И. П. Парфенов [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2010. – № 22, вып. 12. – С. 5–13.

56. Писарева Е.В. Модификация метода определения фракций оксипролина в сыворотке крови / Е.В.Писарева, М.Ю.Власов, Ю.В.Голуб, Е.Р.Стадлер // Вестник СамГУ -Естественнонаучная серия.– 2012.– Т. 100, № 9.– С. 211-216.
57. Плешков В.Г., Агафонов О.И. Послеоперационные вентральные грыжи - нерешенные проблемы // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.– 2009.– № 3.– С. 248-255.
58. Попков Д.А. Показатели метаболизма коллагена при оперативном лечении врожденных укорочений нижних конечностей у детей и подростков / Д.А.Попков // Гений ортопедии.– 2004.– № 1.– С. 55-58.
59. Попович И.Л. Концепция нейроэндокринно-иммунного комплекса (обзор) // Медична гідрологія та реабілітація.– 2009.– Т. 7, № 3.– С. 9-18
60. Пухальский а.Л., Шварина Г.В., Алешкин В.А. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологической старении. Часть I: патогенез и факторы риска // Актуальные вопросы патофизиологии.– 2014.– № 5-6.– С. 14-22.
61. Пушкин С.Ю. Обоснование системного подхода при выполнении симультанных операций на органах брюшной полости и брюшной стенке у больных с вентральной грыжей: дис. ... д.мед.наук.– Самара, 2011.– 297 с.
62. Райляну Р.И., Подолінний Г.Г., Маршалюк А.В. Влияние соединительнотканной недостаточности и размеров срединных грыж на до- и послеоперационную функцию брюшных мышц // Вестник РУДН.– 2019.– Т. 23, №1.– С. 40-53.
63. Ромашкин-Тиманов, М.В. Использование полипропиленовых сетчатых эксплантатов в хирургии послеоперационных вентральных грыж у больных сахарным диабетом // Вестник герниологии.– 2008.– Т. III.– С. 112-115.
64. Роткин Е.А., Агаларян А.Х., Хохлова О.И. Аспекты раневого процесса в выборе метода хирургического лечения вентральных грыж // Вестник новых медицинских технологий.– 2014.– Т. 21, №3.– С. 62-65.

65. Рудакова Е.Б., Степанов С.С., Калинина О.Б., Преснецов Д.М., Проноза А.В., Садовникова Т.Ю., Степанова Г.В. Синдром системного воспалительного ответа как реакция женского организма на хирургический стресс // Омский научный вестник.– 2003.– № 3.– С. 195-199.
66. Садиков Н.М. К оценке результатов хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с синдромом дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд.мед.наук.– Тверь, 2017.– 23 с.
67. Самсонов К.Ю., Мордык А.В., Ароян А. Р., Батищева Т.Л., Боброва А.М. Влияние полиморфизма гена фибронектина на эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза // Фтизиатрия, пульмонология.– 2019.– Т. 7, № 3.– С. 21-27.
68. Сандбо Н., Смольянинова Л.В., Орлов С.Н., Дулин Н.О. Регуляция дифференцировки и функционирования миофибробластов сигнальной системой цитоскелета // Успехи биологической химии.– 2016.– Т.56.– С. 259-282.
69. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // Гены & Клетки.– 2016.– Т. 9, № 1.– С. 9-17.
70. Седов В.М. Нарушение обмена компонентов внеклеточного матрикса у больных с неспецифической дисплазией соединительной ткани как фактор развития и рецидива послеоперационных вентральных грыж / В.М.Седов // Герниология.– 2009.– Т. 21, № 1.– С. 35-36
71. Серебренникова С. Н. Патофизиология воспалительного процесса: учебное пособие / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский.– ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России.– Иркутск: ИГМУ, 2014. - 82 с.
72. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал.– 2008.– № 8.– С. 5-8.

73. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал.– 2008.– № 6.– С. 5-8
74. Соколов С. В. Клинические аспекты дисплазии соединительной ткани при грыжах передней брюшной стенки у детей: автореф. дис. ...канд.мед.наук.– Ярославль, 2015.– 21 с.
75. Стяжкина С. Н., Князев А. Д., Минаханов И. И. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике / С. Н.Стяжкина, А. Д.Князев, И. И.Минаханов // Современные инновации.– 2016.– Т. 7, № 5.– С. 58-63.
76. Стяжкина С.Н. Послеоперационные грыжи передней брюшной стенки / С.Н.Стяжкина, О.В.Красноперова, С.В.Кузнецов, Л.Д.Хазиева, М.С.Горшков // Вестник науки и образования.– 2017.– Т. 29, № 5.– С. 102.
77. Тимербулатов М.В., Тимербулатов Ш.В., Гатауллина Э.З., Валитова Э.Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы // Медицинский вестник Башкортостана.– 2013.– №5.– С. 101-107.
78. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., и соавт. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов // Гены & клетки.– 2017.– Т. XII, № 1.– С. 27-33.
79. Трошкина Н.А. Влияние блокады β -адренорецепторов (β -ар) на агрегацию эритроцитов у небеременных и беременных (в том числе при наличии гестоза) женщин / Н.А.Трошкина, Е.П. Ивашкина, В.И. Циркин, С.А. Дворянский // Журнал "Успехи современного естествознания".– 2006.– № 9.– С. 90-91.
80. Тябут Т.Д. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Т.Д.Тябут, О.М.Каратыш // Современная ревматология.– 2009.– Т.3, №2.– С. 19-23.
81. Федосеев А. В. Роль дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе грыжевой болезни / А. В.Федосеев, Д. С.Пуяшов, С. Ю.Муравьев //

Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.– 2008.– № 2.– С. 63-66.

82. Федосеев А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как один из возможных механизмов образования наружных вентральных грыж / А.В.Федосеев, А.А.Чекушин // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова.– 2010.– Т.18, № 3.– С. 125-130.

83. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Авдеев С.С., Газуани А. И. Пупочные грыжи и патогенетическое обоснование выбора метода их коррекции // Анналы хирургии.– 2013.– № 6.– С. 5-11.

84. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Авдеев С.С., Газуани А.И. Функциональные механизмы белой линии живота и их роль в патогенезе вентральных грыж // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.– 2013.– № 4.– С. 154-161.

85. Фелештинский, Я.П., Пиотрович С.И., Дубинец В.А. Профилактика раневых осложнений при герниопластике больших и огромных послеоперационных вентральных грыж с использованием дренажной системы UNOVAC // Анналы хирургии.– 2005.– №4.– С. 63-65.

86. Хабаров Д.В., Сюткина И.П., Королева Е.Г. Смагин А.А., Кочеткова М.В., Демура А.Ю. Динамика маркеров стресс-реакции при эмболизации маточных артерий // Бюллетень сибирской медицины.– 2017.– Т. 16, № 3.– С. 156-165.

87. Хамид А. Х. Разработка и оценка эффективности биосинтетического трансплантата для герниопластики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб, 2005. - 18 с.

88. Циркин В.И., Крысова А.А., Куншин А.А. Способ оценки осмотической резистентности эритроцитов. Патент РФ № 2419792 С1; 2011.

89. Циркин В.И., Оценка адренореактивности эритроцитов, основанная на способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов /

- Циркин В.И., Громова М.А., Колчина Д.А., Михайлова В.И, Плясунова Я.К.
// Фундаментальные исследования.– 2008.– № 7.– С. 59.
90. Чайкин Д.А. Новые данные о патогенезе паховых грыж (обзор литературы) / Д.А.Чайкин, Д.В.Черданцев // Медицина и образование в Сибири.– 2015.– №3.– С. 23.
91. Чекушин А.А. Выбор метода лечения у больных с грыжами передней брюшной стенки: дис. ... канд.мед.наук.– Рязань, 2011.– 26 с.
92. Черкасов М.Ф., Хиндикайнен А.Ю., Помазков А.А. Методы диагностики, профилактики и лечения осложнений герниопластики // Астраханский медицинский журнал.– 2016.– Т.11, №4.– С. 50-64.
93. Шараев П.Н. Диагностическое значение анализа показателей обмена коллагена / П.Н.Шараев, Н.С.Стрелков, Ж.В. Афсари, И.А. Зворыгин // Клин.лаб.диагностика.– 1997.– № 6.– С.48.
94. Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress // Front Neuroendocrinol.– 1994.– Vol.15, №4.– P. 321-50.
95. Aguilera G., Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation // Regul Pept.– 2000.– Vol. 96, №1-2.– P. 23-29.
96. Akcakaya A., Aydogdu I., Citgez B. Investigation into the optimal prosthetic material for wound healing of abdominal wall defects // Exp Ther Med.– 2018.– Vol.15, №2.– P. 1622-1625.
97. Alvarez M.M., Liu J.C., Trujillo-de Santiago G., Cha B.H., Vishwakarma A., Ghaemmaghani A.M., Khademhosseini A.. Delivery strategies to control inflammatory response: Modulating M1-M2 polarization in tissue engineering applications // J. Control Release.– 2016.– Vol. 240, № 28.– P. 349-363.
98. Antoniou SA1, Antoniou GA, Granderath FA, Simopoulos C. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of abdominal wall hernias // Eur J Clin Invest. 2009 Nov;39(11):953-9. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02199.x. Epub 2009 Jul 27.

99. Aoki T., Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation // Trends Pharmacol. Sci.– 2012.– Vol.33, №6.– P. 304-311.
100. Aoki T., Narumiya S. Prostaglandin E2-EP2 signaling as a node of chronic inflammation in the colon tumor microenvironment // Inflamm. Regen.– 2017.– Vol.37, №4.– P. 1-5.
101. Arer I.M., Yabanoglu H., Aytac H.O., et al. Long-term results of retromuscular hernia repair: a single center experience // Pan Afr. Med. J.– 2017.– Vol.27.– P.132.
102. Arnett M. G., Muglia L. M., Laryea G., Muglia L. J. Genetic Approaches to Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation // Neuropsychopharmacology.– 2016.– Vol.41, №1.– P. 245-260.
103. Aziz J., Shezali H., Radzi Z., et al. Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin // Skin Pharmacol Physiol.– 2016.– Vol. 29.– P. 190-203.
104. Bacou E., Haurogne K., Mignot G., Allard M., et al. Acute social stress-induced immunomodulation in pigs high and low responders to ACTH // Physiol. Behav.– 2017.– Vol. 169.– P. 1-8.
105. Bale T. L., Vale W. W. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.– 2004.– Vol. 44.– P. 525-557.
106. Barchitta M., Maugeri A., Favara G., et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin // Int. J. Mol. Sci.– 2019.– Vol. 20, №5.– P.1119 doi: 10.3390/ijms20051119
107. Barnard D.F., Gabella K.M., Kulp A.C., et al. Sex differences in the regulation of brain IL-1 β in response to chronic stress // Psychoneuroendocrinology.– 2019.– Vol.103.– P. 203-211.
108. Barnes P.J. Glucocorticosteroids / P.J.Barnes // Handb Exp Pharmacol.– 2017.–Vol. 237.– P. 93-115.

109. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing // *Wound Repair Regen.*– 2008.– Vol.16, № 5.– P. 585-601.
110. Berrevoet F. Prevention of Incisional Hernias after Open Abdomen Treatment // *Front Surg.*– 2018.– №5.– P. 11.
111. Biag J., Huang Y., Gou L., et al. Cyto- and chemoarchitecture of the hypothalamic paraventricular nucleus in the C57BL/6J male mouse: a study of immunostaining and multiple fluorescent tract tracing // *J. Comp. Neurol.*– 2012.– Vol.520, №1.– P.6-33.
112. Binder E.B., Nemeroff C.B. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies // *Mol. Psychiatry.*– 2010.– Vol.15, №6.– P. 574-588.
113. Blotta RM1, Costa SDS1, Trindade EN1, Meurer L2, Maciel-Trindade MR. Collagen I and III in women with diastasis recti // *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Jun 7;73:e319. doi: 10.6061/clinics/2018/e319.
114. Bosse Y., Thompson C., McMahon S., et al. Leukotriene D4-induced, epithelial cell-derived transforming growth factor beta1 in human bronchial smooth muscle cell proliferation // *Clin Exp Allergy.*– 2008.– Vol. 38.– P.113–121.
115. Bozyk P.D., Moore B.B. Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*– 2011.– Vol.45, №3.– P.445-452.
116. Brandt S.L., Serezani C.H. Too much of a good thing: How modulating LTB4 actions restore host defense in homeostasis or disease // *Semin. Immunol.*– 2017.– Vol.33.– P. 37-43.
117. Brokelman W. J. A., Lensvelt M., Borel Rinkes I. H. M., Klinkenbijl J. H. G., Reijnen M. P. J. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery // *Surg Endosc.*– 2011.– Vol.25, №1.– P. 1–9.

118. Bryan N., Ashwin H., Smart N., et al. Systemic inflammatory cytokine analysis to monitor biomaterial augmented tissue healing // *Int. J. Artif Organs.*– 2015.– Vol.38, №12.– P.651-658.
119. Bugajski J. Role of prostaglandins in the stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by adrenergic and neurohormone systems // *J. Physiol. Pharmacol.*– 1996.– Vol.47, №34.– P.559-575.
120. Bugajski J., Gydek-Michalska A., Bugajski A.J. Nitric oxide and prostaglandin systems in the stimulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by neurotransmitters and neurohormones // *Journal of physiology and pharmacology.*– 2004.– Vol. 55, №4.– P. 679-703.
121. Burcharth J, 2014. The epidemiology and risk factors for recurrence after inguinal hernia surgery // *Dan Med J.*– 2014.– Vol.61, №5.– P.1-17].
122. Castellino F.V. Lipids and eicosanoids in fibrosis: emerging targets for therapy // *Curr. Opin. Rheumatol.*– 2012.– Vol.24, №6.– 649-655.
123. Chema S., Martijn W. J. Stommel, L. J. Schipper, van Goor H., ten Broek R. P. G. Risk factors for future repeat abdominal surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2016; 401(6): 829-837.
124. Chester D. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair / D.Chester, A.C.Brown // *Matrix Biol.*– 2017.– Vol. 60-61.– P. 124-140.
125. Chou RC, Kim ND, Sadik CD, et al. Lipid-cytokine-chemokine cascade drives neutrophil recruitment in a murine model of inflammatory arthritis // *Immunity.*– 2010.– Vol.33, №2.– P.266-278.
126. Conti P., Caraffa A., Mastrangelo F., Tettamanti L., Ronconi G., Frydas I., Kritas S.K. Critical role of inflammatory mast cell in fibrosis: Potential therapeutic effect of IL-37 // *Cell Prolif.*– 2018.– Vol.51,№5.– P.12475.
127. Crovella F. Incisional hernia // F. Crovella, G. Bartone, L. Fei – Springer, 2007. – 261 p.

128. Culbertson E. J., Xing L., Wen Y., Franz M. G. Reversibility of Abdominal Wall Atrophy and Fibrosis After Primary or Mesh Herniorrhaphy // *Ann. Surg.*– 2013.– Vol.257, №1.– P. 142-149.
129. Dedic N., Chen A., Deussing J. M.. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors - Mediators of the Central Stress Response // *Curr Mol Pharmacol.*– 2018.– Vol.11, №1.– P. 4-31.
130. Deekena C.R., Lake S.P. Mechanical properties of the abdominal wall and biomaterials utilized for hernia repair // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.*– 2017.– Vol. 74.– P. 411-427.
131. Derick S., Pena A., Durroux N., Wagnon J., Serradeil-Le Gal C., Hibert M.. Key amino acid located within the transmembrane domains 5 and 7 account for the pharmacological specificity of the human V1b vasopressin receptor // *Mol. Endocrinol.*– 2004.– Vol. 18.– P. 2777-2789.
132. Dhall S., Wijesinghe D.S., Karim Z.A., et al. Arachidonic acid-derived signaling lipids and functions in impaired healing // *Wound Repair Regen.*– 2015.– Vol.23, №5.– P. 644-656.
133. Di Vita G., Patti R., D'Agostino P., Ferlazzo V., Angileri M., Sieli G., Buscemi S., Caruso G., Arcara M, Cillari E. Modifications in the production of cytokines and growth factors in drainage fluids following mesh implantation after incisional hernia repair // *Am. J. Surg.*– 2006.– Vol.191.– P.785-790.
134. Doolin K., Farrell C., Tozzi L. et al. Diurnal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures and Inflammatory Marker Correlates in Major Depressive Disorder // *Int. J. Mol. Sci.*– 2017.– Vol.18, №10.– P. 2226. Published online 2017 Oct 24. doi: 10.3390/ijms18102226
135. Dzheng Sh, Dobrovol'skiĭ SP. Connective tissue dysplasia as a reason of recurrent inguinal hernia // *Khirurgiiā (Mosk).*– 2014.– №9.– P. 61-63.
136. Ehrhart-Bornstein M., Bornstein S.R. Cross-talk between adrenal medulla and adrenal cortex in stress // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 2008.– Vol.1148.– P. 112-117.

137. Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T., Roers A. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration // *Semin. Cell Dev. Biol.*– 2009.– Vol.20.– P. 517-527.
138. Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms // *J. Investig. Dermatol.*– 2007.– Vol. 127.– P. 514-525.
139. Fachinelli A, Maciel Trindade MR. Qualitative and quantitative evaluation of total and types I and III collagens in patients with ventral hernias. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392((4)):459–64].
140. Fedoseeva L. A., Klimov L. O., Ershov N. I., Alexandrovich Y. V., Efimov V. M., Markel A. L., Redina O. E.. Molecular determinants of the adrenal gland functioning related to stress-sensitive hypertension in ISIAH rats // *BMC Genomics.*– 2016.– Vol.28, №17(Suppl 14).– P.989.
141. Ferguson A.V., Latchford K.J., Samson W.K. The paraventricular nucleus of the hypothalamus - a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction // *Expert Opin Ther Targets.*– 2008.– Vol.12, №6.– P. 717-727.
142. França A.J., De Faveri R., Nunes R., et al. The role of kinins in the proliferation of fibroblast primed with TNF in scratch wound assay: Kinins and cell proliferation // *Int Immunopharmacol.*– 2018.– Vol.65.– P. 23-28.
143. Franco A.J., Chen C., Scullen T., et al. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a male rat chronic stress model // *Endocrinology.*– 2016.– Vol.157.– P.2346-2355.
144. Makara G.B., Varga J., Barna I., Pinter O., Klausz B., Zelena D. The Vasopressin-Deficient Brattleboro Rat: Lessons for the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Regulation // *Cellular and Molecular Neurobiology.*– 2012.– Vol. 32, №5.– P. 759-766.
145. Gądek-Michalska A., Tadeusz J., Bugajski A., Bugajski J. Chronic Isolation Stress Affects Subsequent Crowding Stress-Induced Brain Nitric Oxide Synthase (NOS) Isoforms and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Responses // *Neurotox. Res.*– 2019.– Vol. 36, №3.– P.523-539.

146. Gądek-Michalska A., Tadeusz J., Rachwalska P., Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems //BMC Genomics.– 2016.– Vol. 17(Suppl 14).– P. 989.
147. Gądek-Michalska A., Tadeusz J., Rachwalska P., Bugajski J. Chronic stress adaptation of the nitric oxide synthases and IL-1 β levels in brain structures and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity induced by homotypic stress // J. Physiol. Pharmacol.– 2015.– Vol.66, №3.– P.427-440.
148. Gądek-Michalska A., Tadeusz J., Rachwalska P., Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems // Pharmacol Rep.– 2013.– Vol. 65, №6.– P.1655-1662.
149. Gądek-Michalska A., Spyрка J., Rachwalska P., Tadeusz J., Bugajski J. Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity// Pharmacol Rep.– 2013.– Vol. 65, № 5.– P. 1163-1175.
150. Gerarduzzi C., Di Battista J.A. Myofibroblast repair mechanisms post-inflammatory response: a fibrotic perspective // Inflamm. Res.– 2017.– Vol. 66, №6.– P.451-465.
151. Gharaee-Kermani M., Phan S.H. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases // Curr. Pharm. Des.– 2001.– Vol.7, № 11.– P. 1083-1103.
152. Ghuman S.P., Jones D.N., Prabhakar S., Smith R.F., Dobson H. Noradrenergic control of GnRH release from the ewe hypothalamus in vitro: sensitivity to oestradiol // Reprod. Domest. Anim.– 2008.– Vol. 43, № 6.– P. 753-759.
153. Gogoladze M., Kiladze M., Chkhikvadze T., Tsivtsivadze L., Jiqia D. Hernioplasic morfological features (experimental stady) // Georgian Med. News.– 2016.– Vol. 254.– P. 73-81.
154. Goldstein D.S. Differential responses of components of the autonomic nervous system // Clin. Neurol.– 2013.– Vol.117.– P. 13-22.

155. Goncharova N. D. Stress Responsiveness of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Age-Related Features of the Vasopressinergic Regulation // *Front Endocrinol. (Lausanne)*.– 2013.– №4.– P. 26.
156. Goshen I., Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses // *Front Neuroendocrinol.*– 2009.– Vol.30, №1.– P.30-45.
157. Graff R.M., Kunz H.E., Agha N.H., et al. 2-Adrenergic receptor signaling mediates the preferential mobilization of differentiated subsets of CD8+ T-cells, NK-cells and non-classical monocytes in response to acute exercise in humans // *Brain Behav. Immun.*– 2018.– Vol. 74.– P. 143-153.
158. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing // *J. Dent. Res.*– 2010.– Vol. 89.– P. 219-229.
159. Gustafsson R., Stachtea X., Maccarana M., Grotting E., Eklund E., Malmström A., Oldberg A. Dermatan sulfate epimerase 1 deficient mice as a model for human abdominal wall defects // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*– 2014.– Vol.100, №9.– P.712-720.
160. Hauger R.L., Risbrough V., Brauns O., Dautzenberg F.M. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets // *CNS Neurol Disord Drug Targets.*– 2006.– Vol.5, №4.– P. 453-479.
161. Heida J.E., Boesten L.S.M., Ettema E.M., Muller Kobold A.C., Franssen C.F.M., Gansevoort R.T., Zittema D. Comparison of ex vivo stability of copeptin and vasopressin. *Clin. Chem. Lab. Med.*– 2017.– Vol. 55, №7.– P.984-992.
162. Hellmann J., Tang Y., Spite M. Proresolving lipid mediators and diabetic wound healing // *Curr. Opin Endocrinol. Diabetes Obes.*– 2012.– Vol.19, №2.– P.104-108.
163. Herman J. P. Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex // *Cell Mol. Neurobiol.*– 2018.– Vol.38, №1.– P. 25-35.
164. Herman J.P. Neural control of chronic stress adaptation // *Front Behav. Neurosci.*– 2013.– №7.– P. 61.

165. Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z.. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing // *Int. J. Mol. Sci.*– 2017.– Vol.18, №7.– P. 1545.
166. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology // *Endocr Rev.*– 2006.– Vol.27.– P. 260-286.
167. Itoi K., Jiang Y.Q., Iwasaki Y., Watson S.J. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus // *J. Neuroendocrinol.*– 2004.– Vol.16, №4.– P.348-355.
168. Jia S.W., Liu X.Y., Wang S.C., Wang Y.F. Vasopressin Hypersecretion-Associated Brain Edema Formation in Ischemic Stroke: Underlying Mechanisms // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*– 2016.– Vol. 25, №6.– P. 1289-1300.
169. Jiang Z., Rajamanickam S., Justice N.J. Local Corticotropin-Releasing Factor Signaling in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus // *J. Neurosci.*– 2018.– Vol.38, №8.– P.1874-1890.
170. John K., Marino J.S., Sanchez E.R. et al. The glucocorticoid receptor: cause of or cure for obesity? // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*– 2016.– Vol. 310, 4.– P. 249-257.
171. Johnson J.D., Campisi J., Sharkey C.M., et al. Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines // *Neuroscience.*– 2005.– Vol. 135, №4.– P. 1295-1307.
172. Joseph J.J., Golden S.H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 2017.– Vol.1391, №1.– P. 20-34.
173. Karnes J.M., Daffner S.D., Watkins C.M. Multiple roles of tumor necrosis factor-alpha in fracture healing // *Bone.*– 2015.– Vol.78.– P.87-93.
174. Kingsnorth A. N., LeBlanc K. A. (ed.). Management of Abdominal Hernias // Springer.– 2013. 414 p.

175. Klinge U., Binnebösel M., Rosch R., Mertens P. Hernia recurrence as a problem of biology and collagen // J. Minim. Access. Surg.– 2006.– Vol. 2, №3.– P. 151–154.
176. Kokotovic D., Burcharth J., Helgstrand F., Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review // Langenbecks Arch Surg.– 2017.– Vol. 402, №7.– P. 1023-1037.
177. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms // Clin. Rev. Allergy Immunol.– 2019. doi: 10.1007/s12016-019-08729-w.
178. Kondo T., Ishida Y. Molecular pathology of wound healing // Forensic Sci Int.– 2010.– Vol.203, № 1-3.– P. 93-98.
179. Kotwal G.J., Chien S. Macrophage differentiation in normal and accelerated wound healing // Results Probl. Cell Differ.– 2017/– Vol. 62.– P. 353-364.
180. Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S., et al. Collagen types ratio in prediction of postoperative ventral hernias // Khirurgiia (Mosk).– 2017.– №6.– P. 33-36.
181. Leblanc K., Whitaker J., Bellanger D., Rhynes V. Laparoscopic incisional and ventral hernioplasty: lessons learned from 200 patients // Hernia.– 2003.– Vol.7, №3.– P. 118-124.
182. Lenselink E.A. Role of fibronectin in normal wound healing / E.A.Lenselink // Int. Wound J.– 2015.– Vol.12, № 3.– P. 313-316.
183. Li P., Oh D.Y., Bandyopadhyay G., et al. LTB4 promotes insulin resistance in obese mice by acting on macrophages, hepatocytes and myocytes // Nat. Med.– 2015.– Vol.21, №3.– P.239-247.
184. Licup A.J., Munster S., Sharma A., et al. Stress controls the mechanics of collagen networks // Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A.– 2015.– Vol.112, №31.– P. 9573-9578.

185. Litwiniuk M. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration / M. Litwiniuk, A.Krejner, M.S.Speyrer, A.R.Gauto, T.Grzela // Wounds.– 2016.– Vol.28, №3.– P.78-88.
186. Locachevic G.A., Prado M.K.B., Zoccal K.F., et al. Paradoxical Effect of LTB4 on the Regulation of Stress-Induced Corticosterone Production // Front. Behav. Neurosci.– 2019.– Vol.13.– P.73.
187. Lolait S. L., Stewart L. Q., Jessop D. S., Young W. S., O'Carroll A.-M. The hypothalamic-pituitary adrenal axis response to stress in mice lacking functional vasopressin V1b receptors // Endocrinology.– 2007.– Vol. 148.– P. 849-856.
188. Lovelock D.F., Deak T. Repeated exposure to two stressors in sequence demonstrates that corticosterone and paraventricular nucleus of the hypothalamus interleukin-1 β responses habituate independently // J. Neuroendocrinol.– 2017.– Vol.29, №9.– P. doi: 10.1111/jne.12514
189. Ma Q., Cai J-L., Pan X-J., et al. Effects of neuro-immuno-modulation on healing of wound combined with local radiation injury in rats // Chin. J. Traumatol.– 2017.– Vol.20, №5.– P. 270-274.
190. Management of Abdominal Hernias / A. N. Kingsnorth, K. A. LeBlanc (ed.). – Springer, 2013. – 414 p.
191. Martinez-Clemente M., Claria J., Titos E. The 5-lipoxygenase/leukotriene pathway in obesity, insulin resistance, and fatty liver disease // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.– 2011.– Vol.14, №4.– P.347-353.
192. Matthews B.D , Paton L. Updates in Mesh and Biomaterials // Surg. Clin. North. Am.– 2018.– Vol. 98, №3.– P. 463-470.
193. McCann S.M., Kimura M., Karanth S., et al. Role of nitric oxide in the neuroendocrine responses to cytokines // Ann. N. Y. Acad. Sci.– 1998.– Vol.840.– P.174-184.
194. Meng X., Wang H., Song X., Clifton A.C., Xiao J. The potential role of senescence in limiting fibrosis caused by aging // J. Cell Physiol.– 2019.– Vol. 21.– P. 113-119.

195. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis // *Nat Rev Nephrol.*– 2016.– Vol. 12, № 6.– P. 325-338.
196. Mohan M.L., Vasudevan N.T., Naga Prasad S.V. Proinflammatory Cytokines Mediate GPCR Dysfunction // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 2017.– Vol.70, № 2.– P. 61-73.
197. Neuman M.G. Hyaluronic acid and wound healing / M.G.Neuman, R.M.Nanau, L.Oruha-Sanchez, G.Coto // *J. Pharm. Pharm. Sci.*– 2015.– Vol.18, № 1.– P. 53-60.
198. Nosenko M.A., Ambaryan S.G., Drutskaya M.S. Proinflammatory Cytokines and Skin Wound Healing in Mice // *Mol. Biol. (Mosk).*– 2019.– Vol.53, № 5.– P.741-754.
199. Palini G.M., Morganti L., Paratore F., et al. Challenging abdominal incisional hernia repaired with platelet-rich plasma and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. A case report // *Int. J. Surg. Case Rep.*– 2017.– Vol.37.– P. 145-148.
200. Patel S., Maheshwari A., Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation // *J. Wound Care.*– 2016.– Vol.25, №1.– P.46-55.
201. Pires-Lapa M.A., Carvalho-Sousa C.E., Cecon E., Fernandes P.A., Markus R.P. α -Adrenoceptors Trigger Melatonin Synthesis in Phagocytes // *Int. J. Mol. Sci.*– 2018.– Vol. 19, №8.– P. 218-223.
202. Pedrino G. R., Rosa D.A., Lopes O. U., Cravo S.L. Catecholaminergic Medullary Pathways and Cardiovascular Responses to Expanded Circulating Volume and Increased Osmolarity // *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration.*– Editors: Laurival Antonio De Luca, Jr, José Vanderlei Menani, and Alan Kim Johnson/ CRC Press/Taylor & Francis; 2014.–
203. Radu P., Bratucu M., Garofil D., et al. The Role of Collagen Metabolism in the Formation and Relapse of Incisional Hernia // *Chirurgia (Bucur).*– 2015.– Vol.110, №3.– P.224-230.
204. Radu P., Bratucu M., Garofil D., et al. Molecular factors of failure in incisional hernia surgery // *Chirurgia (Bucur).*– 2013.– Vol.108, №2.– P.193-198.

205. Ramot A., Jiang Z., Tian J.B. et al. Hypothalamic CRFR1 is essential for HPA axis regulation following chronic stress // *Nat. Neurosci.*– 2017.– Vol.20, №3.– P. 385-388.
206. Rees P.A., Greaves N.S., Baguneid M., Bayat A. Chemokines in wound healing and as potential therapeutic targets for reducing cutaneous scarring // *Adv. Wound Care.*– 2015.– №4.– P. 687-703.
207. Rettori V., Fernandez-Solari J., Mohn C., et al. Nitric oxide at the crossroad of immunoneuroendocrine interactions // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 2009.– Vol.1153.– P. 35-47.
208. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2011.– Vol.31, №5.– P. 986-1000.
209. Rogmark P., Smedberg S., Montgomery A. Long-Term Follow-Up of Retromuscular Incisional Hernia Repairs: Recurrence and Quality of Life // *World J. Surg.*– 2018.– Vol. 42, №4.– P. 974-980.
210. Roper J. A., O'Carroll A.-M., Young W. S., Lolait S. J. The vasopressin Avpr1b receptor: molecular and pharmacological studies // *Stress.* 2011.– Vol.14.– P. 98-115.
211. Rumzhum N.N., Rahman M.M., Oliver B.G., Ammit A.J. Effect of Sphingosine 1-Phosphate on Cyclo-Oxygenase-2 Expression, Prostaglandin E2 Secretion, and α_2 -Adrenergic Receptor Desensitization // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*– 2016.– Vol. 54, № 1.– P. 128-135.
212. Russell G.M., Kalafatakis K., Lightman S.L. The importance of biological oscillators for hypothalamic-pituitary-adrenal activity and tissue glucocorticoid response: coordinating stress and neurobehavioural adaptation // *J. Neuroendocrinol.*– 2015.– Vol.27.– P.378-388.
213. Salameh J. R. Role of biomarkers in incisional hernias / J. R. Salameh [et al.] // *Am. Surg.* – 2007. – Vol. 73. – P. 561–568.
214. Salamone G., Licari L., Guercio G., Campanella S., Falco N., Scerrino G., Bonventre S. The abdominal wall hernia in cirrhotic patients: a historical challenge // *World J. Emerg. Surg.*– 2018.– Vol. 28, №13.– P.35.

215. Sanchez L.J., Piccoli M., Ferrari C.G., Cocozza E., Cesari M., Maida P., Iuppa A., Pavone G., Bencini L. Laparoscopic ventral hernia repair: Results of a two thousand patients prospective multicentric database // *Int. J. Surg.*– 2018.– Vol. 51.– P.31-38.
216. Saeki K., Yokomizo T. Identification, signaling, and functions of LTB4 receptors // *Semin Immunol.*– 2017.– Vol. 33.– P.30-36.
217. Sanchez-Galan E., Gomez-Hernandez A., Vidal C., et al. Leukotriene B4 enhances the activity of nuclear factor-kappaB pathway through BLT1 and BLT2 receptors in atherosclerosis // *Cardiovasc. Res.*– 2009.– Vol.81, №1.– P.216-225.
218. Sanders, D. L., Kingsnorth A. N. Prosthetic mesh materials used in hernia surgery // *Expert. Rev. Med. Devices.*– 2012.– Vol.9, №2.– P. 159-179.
219. Schulz D.D., Czeckzo N.G., Malafaia O., et al. Evaluation of healing prosthetic materials polyester mesh resorbable film and collagen elastin matrix polypropylene used in rabbits abdominal wall defects // *Acta Cir. Bras.*– 2009.– Vol.24, №6.– P. 476-483.
220. Seliverstov E., Nikishkov A., Shevtsov Y., Andriyashkin A., Tatarintsev A., Kirienko A. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population // *Hernia.*– 2019.– № 5.– P. 1-6.
221. Serhan CN1, Chiang N1, Dalli J1, Levy BD2. Lipid mediators in the resolution of inflammation // *Cold Spring Harb. Perspect Biol.*– 2014.– Vol.7, №2.– P.016311.
222. Singh S., Torzewski M. Fibroblasts and Their Pathological Functions in the Fibrosis of Aortic Valve Sclerosis and Atherosclerosis // *Biomolecules.*– 2019.– Vol. 9, № 9.– P. E472-479.
223. Shinde A.V., Frangogiannis N.G. Fibroblasts in myocardial infarction: role in inflammation and repair // *J. Mol. Cell Cardiol.*– 2014.– Vol. 70.– P. 74-82.
224. Schilte MN1, Celie JW, Wee PM, Beelen RH, van den Born J. Factors contributing to peritoneal tissue remodeling in peritoneal dialysis // *Perit. Dial Int.*– 2009.– Vol.29, №6.– P. 605-617.

225. Snodgrass R.G., Brune B. Regulation and Functions of 15-Lipoxygenases in Human Macrophages // *Front Pharmacol.*–2019.– Vol. 4, №10.– P. 719.
226. Song L.C. Effects of different corticosteroid doses and durations on smoke inhalation-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in the rat / L.C.Song, X.X.Chen, J.G.Meng, M. Hu, J.B.Huan // *Int. Immunopharmacol.*– 2019.– Vol.71.– P. 392-403.
227. Spite M., Hellmann J., Tang Y., et al. Deficiency of the leukotriene B4 receptor, BLT-1, protects against systemic insulin resistance in diet-induced obesity // *J. Immunol.*– 2011.– Vol.187, №4.– P.1942-1949.
228. Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight // *Annu Rev. Physiol.*– 2009.– Vol.71.– P.219-240.
229. Stewart L. Q., Roper J. A., Young W. S., O'Carroll A.-M., Lolait S. J. Pituitary-adrenal response to acute and repeated mild restraint, forced swim and change in environment stress in arginine vasopressin receptor 1b knockout mice // *J. Neuroendocrinol.*– 2008.– Vol. 20.– P. 597-605.
230. Stinalberg, Kristoffer Andresen, Jacob Rosenberg. Etiology of Inguinal Hernias: A Comprehensive Review // *Front Surg.*– 2017.– №4.– P. 52.
231. Su W.H., Cheng M.H., Lee W.L., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation? // *Mediators Inflamm.*– 2010.– doi: 10.1155/2010/413238.
232. Sun W., Jiao W., Huang Y., et al. Exchange proteins directly activated by cAMP induce the proliferation of rat anterior pituitary GH3 cells via the activation of extracellular signal-regulated kinase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2017.– Vol. 485, №2.– P. 355-359.
233. Tardito S., Martinelli G., Soldano S., Paolino S., Pacini G. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: A systematic review // *Autoimmun Rev.*– 2019.– Vol. 18, № 11.– P. 102-111.

234. Thankam F. G., Palanikumar G., Fitzgibbons R. J., Agrawal D. K. Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Incisional Hernia // *Journal of Surgical Research.*– 2019.– Vol.236.– 134-143.
235. Travers J.G. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens / J.G.Travers, F.A.Kamal, J.Robbins, K.E.Yutzey, B.C.Blaxall // *Circ Res.*- 2016.-Vol. 118, № 6.- P. 1021-1040.
236. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses // *Nat Rev Neurosci.*– 2009.– Vol.10, №6.397-409.
237. Ventura Spagnolo E., Mondello C., Cardia L., et al. Post-Mortem Immunohistochemical Evidence of α 2-Adrenergic Receptor Expression in the Adrenal Gland // *Int J Mol Sci.*- 2019.- Vol.20, № 12.- P. E3065-3072.
238. Walming S, Angenete E, Block M, Bock D, Gessler B, Haglind E. Retrospective review of risk factors for surgical wound dehiscence and incisional hernia // *BMC Surg.*– 2017.– Vol.17.– P.19.
239. Warren J.A, Love M. Incisional Hernia Repair: Minimally Invasive Approaches // *Surg Clin North Am.*– 2018.– Vol. 98, №3.– P. 537-559.
240. Watanabe J., Okuno T., Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders // *Int. J. Mol. Sci.*– 2019.– Vol. 20, №14.– P. 3580.
241. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines // *Physiol Rev.*– 2003.– Vol.83, № 3.– P. 835-870.
242. Whitaker J., Bellanger D., Rhynes V. Laparoscopic incisional and ventral hernioplasty: lessons learned from 200 patients // *Hernia.*– 2003.– Vol.7, №3.– P. 118-124.
243. Wilson R.B. Hypoxia, cytokines and stromal recruitment: parallels between pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis, endometriosis and peritoneal metastasis // *Pleura Peritoneum.*– 2018.– Vol.3, №1.– P. 20180103.
244. Witowski J1, Kawka E1, Rudolf A2, Jörres A3. New developments in peritoneal fibroblast biology: implications for inflammation and fibrosis in

- peritoneal dialysis // Biomed Res. Int.– 2015.–134708. doi: 10.1155/2015/134708. Epub 2015 Oct 1.
245. Wooten K.E., Ozturk C.N., Ozturk C., et al. Role of tissue expansion in abdominal wall reconstruction: A systematic evidence-based review // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.– 2017.– Vol. 70, №6.– P. 741-751.
246. Xiang L., Marshall G.D. Jr. Immunomodulatory effects of dexamethasone on gene expression of cytokine and stress hormone receptors in peripheral blood mononuclear cells // Int. Immunopharmacol.– 2013.– Vol.17, № 3.– P. 556-560.
247. Xing L., Culbertson E. J., Wen Y., Franz M. G. Early laparotomy wound failure as the mechanism for incisional hernia formation // J. Surg. Res.– 2013.– Vol. 182, №1.– P. 35-42.
248. Yamamoto M. Shimizu T., Shimizu S., et al. Effect of naftopidil on brain noradrenaline-induced decrease in arginine-vasopressin secretion in rats // J. Pharmacol. Sci.– 2016.– Vol.132, № 1.– P. 86-91.
249. Zhou Q., Bajo M.A., Del Peso G., Yu X., Selgas R. Preventing peritoneal membrane fibrosis in peritoneal dialysis patients // Kidney Int.– 2016.– Vol.90, №3.– P. 515-524.
250. Zelena D., Barna I., Pinter O., Klausz B., Varga J., Makara G. B. Congenital absence of vasopressin and age-related changes in ACTH and corticosterone stress responses in rats. Stress. 2011; 14: 420-430.
251. Zoccal K. F., Ferreira G. Z., Prado M. K., et al. LTB₄ and PGE₂ modulate the release of MIP-1 α and IL-1 β by cells stimulated with Bothrops snake venoms // Toxicon.– 2018.– Vol.150.– P. 289-296.
252. Zogbi L., Portella A.O., Trindade M.R., Trindade E.N. Retraction and fibroplasia in a polypropylene prosthesis: experimental study in rats // Hernia.– 2010.– Vol.14, № 3.– P. 291-298.