

УДК 617.55-007.43-001.4-092:612.433.018
DOI: 10.26435/UC.V0I3(28).234

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Определенный прогресс современной герниологии в лечении пациентов с грыжами передней брюшной стенки связан с внедрением ненапряжных способов аллопластики, предусматривающих использование синтетических имплантов [21, 26]. Несмотря на видимые преимущества метода протезирующей герниопластики (простота выполнения, безопасность и высокая эффективность), разрешения требуют проблемы профилактики рецидивов и лечения послеоперационных осложнений, достигающих по данным различных авторов от 4,3 до 10% [1, 12]. Внедрение синтетических имплантов в качестве пластического материала в хирургии изменило характер послеоперационных осложнений, имеющих место при традиционных грыжесечениях с пластикой аутоканьями – 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. [4, 8, 9, 23]. Любой синтетический имплант, хотя и обладает высокой биосовместимостью, является чужеродным для организма и инициирует в окружающих протез тканях асептическую воспалительную реакцию [6, 10]. Вопросы течения и исхода воспалительно-репаративного процесса в тканях передней брюшной стенки пациента в условиях конвергенции операционной травмы с тканевой реакцией на полипропиленовый сетчатый имплант – требуют изучения и расшифровки [6, 13, 24]. Ограниченность сведений о патогенетических механизмах раневого процесса у пациентов после протезирующей аллогерниопластики тормозит разработку эффективных методов контроля за течением заживления послеоперационных ран у дан-

ной категории пациентов [1, 24, 25]. Причинами недостаточного прогресса в данной области знаний может быть множество факторов, изменяющих течение классического воспалительно-репаративного процесса: половые и возрастные различия, генетический фон, индивидуальные особенности метаболизма соединительных тканей пациентов, баланс/дисбаланс системных и локальных регуляторов стресс-реактивности организма и их перmissive эффекты, а также наличие различных сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов [5, 11]. Важную роль в фенотипической изменчивости стресс-реактивности организма выполняют стероидные гормоны, в частности, глюкокортикоиды [7, 19, 20]. В связи с этим актуальным представляется исследование динамики развития раневого процесса после аллогерниопластики, установления критериев его нормального течения и нарушений, сопровождающихся развитием осложнений, у пациентов с различной динамикой глюкокортикоидов. Процесс репарации поврежденных тканей очень сложный и состоит из четырех фаз: гемостаз, инфильтрация, пролиферация и ремоделирование, которые включают сложные взаимодействия между резидентными клетками рыхлой волокнистой соединительной ткани и мигрантами, иммунными клетками и компонентами межклеточного матрикса посредством множества растворимых локальных медиаторов (цитокинов и факторов роста) [2, 14-18, 22].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить патогенетическую роль кортизолемии в балансе про- и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов до и после протезирующей аллогерниопластики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 125 больных 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 2017 годы. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа – с первичными грыжами (n=87), 2-я группа – с послеоперационными грыжами (n=38). Уровень кортизола в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализатора «MULTISKANEX». Уровень кортизолемии, содержание ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-4, ИФН γ , ТФР β в периферической крови обследованных пациентов оценивали на момент поступления в клинику (исходный уровень), а затем на 1-е (фаза альтерации), 5-е (фаза экссудации) и 10-е сутки (фаза пролиферации) после выполнения аллогерниопластики [2]. Уровень данных цитокинов определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартного коммерческого набора реактивов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия). Для сравнения полученных результатов в исследование включено 35 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста (контроль). Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. При анализе межгрупповых различий числовых данных групп в основных и контрольной группах применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального), метод углового преобразования Фишера (в случае сравнения частоты качественных признаков). Статистически значимыми считали различия при уровне $p \leq 0,05$. Для выявления взаимосвязи между количественными показателями применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона R (в случае нормального закона распределения), или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае отличия закона распределения от нормального) [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам, до оперативного вмешательства уровень кортизола в обследованных группах пациентов характеризовался высоким коэффициентом вариации и достоверно отличался от такового в контрольной группе и составил соответственно в 1-й группе $423,26 \pm 99,06$ нмоль/л, во 2-й – $519,04 \pm 140,70$

нмоль/л против $366,20 \pm 182,55$ нмоль/л в контроле. Ранжирование пациентов по полу, возрасту, локализации грыжи и площади грыжевых ворот не позволило выявить значимой корреляционной взаимосвязи с изменениями уровня гормона в сыворотке крови как до, так и в динамике после аллогерниопластики. Для оценки изменений кортизолемии у обследованных пациентов в течение раневого процесса использовали степень прироста показателя на 1, 5 и 10 сутки после выполнения оперативного вмешательства по сравнению с исходным (до лечения). При анализе результатов динамики данного показателя у пациентов 1-й группы выявили достоверные различия в степени его прироста на 1-е сутки исследования, на основании чего пациентов распределили на 1А и 1В подгруппы. В подгруппе 1А имели место резкие колебания уровня кортизола – максимальный его прирост на 1-е сутки послеоперационного периода ($82,50 \pm 3,11\%$, $p < 0,001$) с прогрессирующим снижением на 5-е и 10-е сутки (соответственно на $50,11 \pm 2,38\%$ и $60,99 \pm 2,71\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями), что позволило отнести его к гиперергическому типу реактивности. У пациентов подгруппы 1В выявили менее выраженные, но однонаправленные по сравнению с подгруппой 1А, прирост уровня кортизола на $37,12 \pm 2,84\%$ в 1-е сутки после операции к 5-м суткам сменился его снижением на $28,13\%$, и возвращением к исходному уровню к 10-м суткам лечения (нормергический тип реактивности). У пациентов 2-й группы динамика прироста уровня гормона после оперативного вмешательства также носила специфический характер, ввиду чего пациентов распределили на подгруппы 2А и 2В. В подгруппе 2А прирост уровня кортизола на 1-е сутки после операции оказался менее выраженным и составил $21,96\%$ ($p < 0,05$), на 5-е сутки – содержание кортизола снизилось до исходных значений, а спустя 10 суток после оперативного вмешательства – отрицательный прирост был достоверным и составил $16,03 \pm 2,08\%$, что позволило отнести данный вариант реакции как нормергический. Противоположная динамика прироста кортизолемии наблюдалась у пациентов 2В подгруппы – ареактивность коркового вещества надпочечников на 1-е сутки после аллогерниопластики проявилась отсутствием изменений концентрации кортизола в сыворотке крови, тогда как к 5-м и 10-м суткам имело место прогрессирующее снижение уровня гормона (соответственно на $26,58 \pm 1,63\%$ и $64,55 \pm 2,94\%$ по сравнению с исходным, $p < 0,05$). Ингибирование продукции кортизола и, следовательно, значимое снижение его концентрации в плазме крови, можно трактовать как гипоергиче-

ский тип реактивности. Таким образом, динамика прироста содержания важнейшего стрессореализующего гормона свидетельствует о гетерогенности индивидуальной реактивности организма на операционную травму и синтетический имплант, что может модулировать секрецию макрофагами и лимфоцитами про- и противовоспалительных цитокинов, а значит, течение и исход раневого процесса.

Известно, что ключевыми патогенетическими маркерами фазы альтерации и инфильтрации при раневом процессе являются провоспалительные цитокины – ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН γ , а фазы пролиферации и ремоделирования – ИЛ-4, ТФР β [14, 17]. Нами проанализирована динамика содержания в крови данных цитокинов в различные сроки после аллопластики. Сравнительный анализ реакции цитокинов на аллогерниопластику (1-е сутки после операции) у пациентов подгруппы 1А продемонстрировал разнонаправленную реакцию на альтерацию, что проявлялось максимально высоким по сравнению со всеми сроками наблюдения приростом уровня ИЛ-4 на фоне незначительного снижения уровня ТФР β (рис. 1.). При этом, среди провоспалительных цитокинов, достоверным был прирост ИЛ-1 β (на $57,71 \pm 2,68\%$ по сравнению с исходным, $p < 0,05$). Изменения плазменного уровня ФНО α и ИФН γ в течение всех сроков наблюдения были недостоверными. Прирост продукции ИЛ-4 и ТФР β имел место на 5-е и 10-е сутки исследования. Корреляционный анализ установил умеренные, но разнонаправленные взаимосвязи между уровнем кортизола и содержанием в периферической крови ИЛ-1 ($r = +0,549$) и ИЛ-4 ($r = -0,481$) в течение всего периода наблюдения. Учитывая значимые изменения корти-

золеми у пациентов подгруппы 1А в динамике раневого процесса, их следует расценивать как гиперергический тип реактивности, где доминирующими были изменения содержания ИЛ-4. В подгруппе 1В большую реактивность проявлял ФНО α , уровень которого возрастал на 1-е и 5-е сутки после операции по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Отрицательный прирост противовоспалительных цитокинов на 1-е сутки наблюдения сменялся значимым повышением на 5-е и 10-е сутки преимущественно ИЛ-4 (соответственно на $47,08 \pm 1,12\%$ и $98,23 \pm 3,74\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходным). Высокие отрицательные значения коэффициента корреляции у пациентов подгруппы 1В выявили между уровнем кортизола и содержанием в периферической крови ИЛ-4 ($r = -0,711$) и ТФР β ($r = -0,547$) в течение всех сроков наблюдения. При нормергическом типе реактивности у обследованных пациентов (подгруппа 1В) ведущими патогенетическим цитокином явился ИЛ-4, модуляцию воспалительно-репаративного процесса в фазу альтерации и пролиферации обеспечивал ФНО α , а в фазу экссудации – ИЛ-1 β .

У пациентов подгруппы 2А на 1-е сутки после операции максимально отреагировал уровень ИФН γ , прирост которого составил $88,19 \pm 3,62\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным, в дальнейшем его концентрация прогрессивно снижалась (рис. 2). К 5-м суткам доминирующими оказались влияния ТФР β , продукция которого возросла на $57,29 \pm 2,46\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным и сохранялась аналогичной до конца периода наблюдения. К 10-м суткам значимо снижалась в плазме крови концентрация ФНО α , (на $52,90 \pm 1,93\%$, $p < 0,05$) и максимально повышался уровень ИЛ-4 (на $98,23 \pm 3,72\%$, $p < 0,001$). Разно-

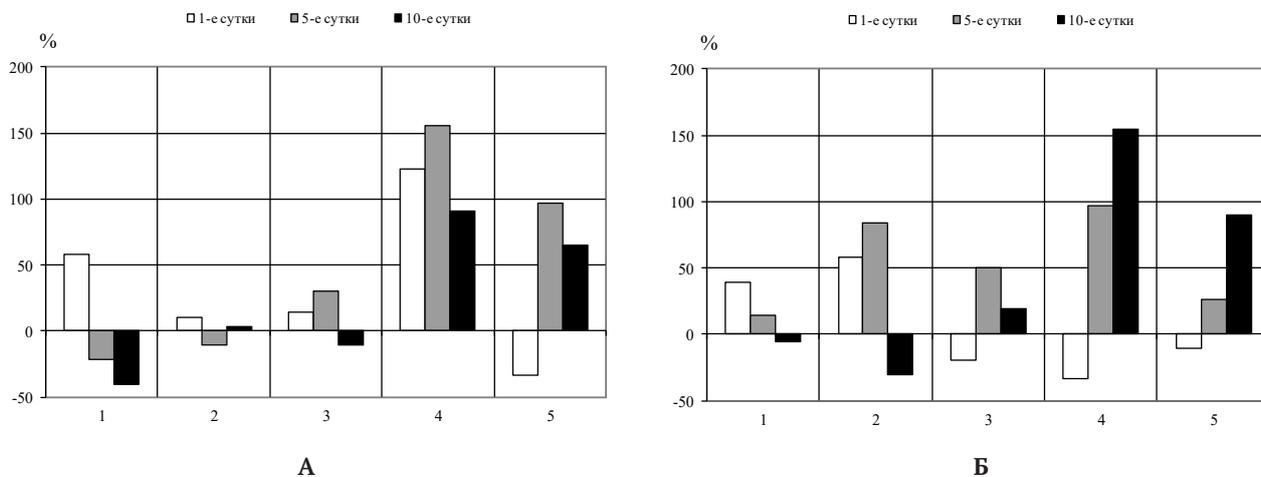


Рис. 1. Прирост уровней цитокинов в плазме крови у пациентов 1-й группы в динамике после аллогерниопластики: А – подгруппа 1А, Б – подгруппа 1В. 1 – ИЛ-1 β , 2 – ФНО α , 3 – ИФН γ , 4 – ИЛ-4, 5 – ТФР β ; по оси ординат – прирост показателя в % по сравнению с исходным.

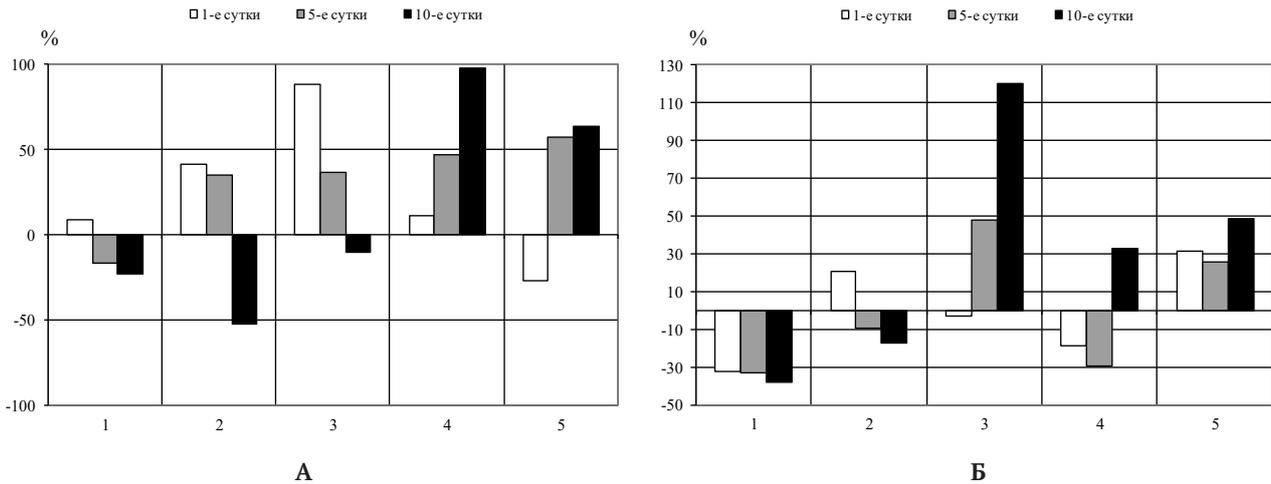


Рис. 2. Прирост уровня цитокинов в плазме крови у пациентов 2-й группы в динамике после аллогерниопластики: А – подгруппа 2А, Б – подгруппа 2В.

1 – ИЛ-1β, 2 – ФНОα, 3 – ИФНγ, 4 – ИЛ-4, 5 – ТФРβ; по оси ординат – прирост показателя в % по сравнению с исходным

направленную динамику с 1-х до 10-х суток выявили в уровне ИЛ-1β и ТФРβ, причем для данных показателей установили умеренные положительные (для ИЛ-1β) и отрицательные (для ТФРβ) корреляционные связи с уровнем кортизола в крови пациентов. Причем, изменения последнего явились достоверно значимыми во все фазы раневого процесса.

Исследование уровня цитокинов в плазме крови пациентов подгруппы 2В позволило выявить разнонаправленную реакцию: стабильно низкой в течение всех сроков исследования была концентрация ИЛ-1β и стабильно высокой – ТФРβ. При этом сильная корреляционная связь между данными показателями и уровнем кортизола имела место лишь на 5-е и 10-е сутки исследования. При этом на 1-е сутки после операции максимальный прирост был выявлен для уровня ТФРβ (на $31,45 \pm 2,31\%$, $p < 0,05$), а наиболее сниженным оказался уровень ИЛ-1β (на $32,38 \pm 1,06\%$, $p < 0,05$) по сравнению с исходными. Обращает внимание выраженная реакция концентрации ИФНγ на 5-е и 10-е сутки исследования (прирост составил соответственно $47,99 \pm 2,20\%$ и $120,48 \pm 5,73\%$, $p < 0,05$ по сравнению с исходной), причем в эти же сроки данный показатель продемонстрировал сильную отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем кортизола в плазме крови пациентов (соответственно $r = -0,619$ и $r = -0,877$). Прогрессивное снижение кортизолемии у пациентов данной подгруппы позволило трактовать их реактивность как гипертетический тип, ведущим в цитокином в динамике раневого процесса стал ИЛ-1β, эффекты которого в фазу альтерации модулировались ТФРβ, а в последующие фазы – ИФНγ.

Выявленные факты цитокинового дисбаланса у пациентов обеих групп пациентов позволяют предположить несколько причин данного явления:

1) специфические метаболические реакции тканей передней брюшной стенки на операционную травму и полипропиленовый имплант, следствием которых может быть пролонгирование фаз раневого процесса [6, 21, 24];

2) различные межклеточные кооперации в очаге повреждения, модулирующие секреторную активность клеток-продуцентов цитокинов и экспрессирующих рецепторы цитокинов [14, 17];

2) влияние стресс-реализующих гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, щитовидной, поджелудочной желез и гонад [20];

3) гетерогенность ядерных рецепторов кортизола: а) рецептор, являющийся первым членом С-группы ядерных рецепторов третьего подсемейства (NR3C1), расположенный на 5 хромосоме (5q31); б) минералокортикоидный рецептор (MR, NR3C2), локализованный на 4 хромосоме (4q31) [19];

4) негеномные эффекты глюкокортикоидной сигнализации в виде перестройки цитоплазматического комплекса кортизола или кросс-взаимодействия белок-белковых связей с компонентами других сигнальных путей, что также подразумевает существование разных типов глюкокортикоидных рецепторов (мембранные, митохондриальные) [7].

Таким образом, у пациентов с грыжами передней стенки имеется разнонаправленные реакции глюкокортикоидного звена нейроэндок-

кринной системы, что сопровождается специфическими изменениями продукции цитокинов, участвующих в регуляции фаз раневого процесса в условиях аллогерниопластики. Неоднозначные изменения цитокинового спектра обосновывают поиск других патогенетических факторов, модулирующих баланс цитокинов. Расшифровка патогенетических механизмов раневого процесса позволит разработать эффективные методы контроля за изменениями биомеханических свойств тканей передней брюшной стенки, течением заживления послеоперационных ран и оптимальную тактику хирургического лечения пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

ВЫВОДЫ

1. Изменения уровня кортизола в сыворотке крови до и после аллогерниопластики не проявили значимой корреляционной взаимосвязи с половыми и возрастными различиями пациентов, локализацией грыжи и площадью грыжевых ворот.

2. Реакции организма на операционную травму проявлялись изменениями концентрации кортизола в плазме крови пациентов, по характеру которых были выявлены нормергический,

гипоергический и гиперергический типы реактивности кортизолемии.

3. При нормергическом типе реактивности обследованных пациентов ведущим патогенетическим цитокином явился ИЛ-4, модуляцию воспалительно-репаративного процесса в фазу альтерации и пролиферации обеспечивал ФНО α , а в фазу экссудации – ИЛ-1 β .

4. Гиперергический тип реактивности сопровождался различной динамикой цитокинов в зависимости от исходного уровня кортизолемии, причем при исходно низких значениях кортизолемии ведущим был ИЛ-4 с выраженными изменениями уровня ТФР β в фазу альтерации, в фазу экссудации и пролиферации – ИЛ-1 β . При исходно высоких значениях кортизолемии изменения ТФР β после аллогерниопластики имели место во все фазы раневого процесса, а модулирующий эффект вносили в фазу альтерации – ИФН γ , в фазу экссудации – ИЛ-1 β , в фазу пролиферации – ФНО α .

5. При гипоергическом типе реактивности изменения касались большинства изученных цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН γ , ИЛ-4 и ТФР β). Ведущим цитокином в динамике раневого процесса стал ИЛ-1 β , эффекты которого в фазу альтерации модулировались ТФР β , а в последующие фазы – ИФН γ .

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

В работе проведен анализ динамики уровня кортизолемии и компонентов цитокиновой сети после аллогерниопластики у 125 пациентов с грыжами передней стенки различной локализации. Изменения уровня кортизола в сыворотке крови до и после аллогерниопластики не проявили значимой корреляционной взаимосвязи с половыми и возрастными различиями, локализацией грыжи и площадью грыжевых ворот. Реакции организма на операционную травму и имплантацию полипропиленовой сетки проявлялись изменениями концентрации кортизола в плазме крови пациентов, по характеру которых были выявлены

нормергический, гипоергический и два варианта гиперергического типа индивидуальной реактивности. Продемонстрированы специфические для каждого типа реактивности изменения баланса про- и противовоспалительных цитокинов в различные фазы раневого процесса, выделены доминирующие цитокины при нормергическом (ИЛ-4), гипоергическом (ИЛ-1 β) и гиперергических типах реактивности (при исходно низком уровне кортизолемии – ИЛ-4, при исходно высоком – ТФР β).

Ключевые слова: раневой процесс, кортизол, цитокины, аллогерниопластика.

G.A. Ignatenko¹, N.M. Engenov²

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Donetsk region clinical territorial medical association, Donetsk

DYNAMICS OF CORTISOL LEVEL AND PATHOGENETIC MARKERS OF THE WOUND PROCESS IN PATIENTS WITH ANTEROVENTRAL HERNIAS

The publication contains the analysis of dynamics of cortisolemia level and components of the cytokine network after allogernioplasty for 125 patients with anteroventral hernias of various localization. Changes in serum levels of cortisol before and after allogernioplasty do not suggest the significant correlation with gender and age differences, hernia localization and hernial orifice area. Reactions of the body to surgical trauma and implantation of the polypropylene mesh were manifested by changes in the concentration of cortisol in the blood

plasma of patients; these changes revealed normal, hypoergic and two variants of the hyperergic type of individual reactivity. Specific changes in the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in different phases of the wound process are shown, specific for each type of reactivity, dominant cytokines for normal (IL-4), hypoergic (IL-1) and hyperergic types of reactivity (IL-4 in initially low and TGFβ in initially high cortisolemia).

Key words: wound process, cortisol, cytokines, allogernioplasty.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконев В.И., Федорина Т.А., Ковалева З.В. Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж: Монография. Самара: ИП «Перспектива». 2005; 208.
2. Верещагин Д.М. Динамика раневого процесса при пластике послеоперационных грыж эндопротезом: дис. ... канд.мед.наук. Москва; 2009. 119.
3. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. 2006. Д.; 214.
4. Плешков В.Г., Агафонов О.И. Послеоперационные вентральные грыжи – нерешенные проблемы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2009; 3: 248-255.
5. 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.
6. Ромашкин-Тиманов, М.В. Использование полипропиленовых сетчатых эксплантатов в хирургии послеоперационных вентральных грыж у больных сахарным диабетом. Вестник герниологии. 2008; III: 112-115.Тимербулатов М.В., Тимербулатов Ш.В., Гатауллина Э.З., Валитова Э.Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Башкортостана 2013; 5: 101-107.
7. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., и соавт. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов . Гены & клетки. 2017; XII (№ 1): 27-33.
8. 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. 63-65.
9. Хамид А. Х. Разработка и оценка эффективности биосинтетического трансплантата для герниопластики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / С.Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – СПб, 2005. – 18 с.
10. Аксакая А., Aydogdu I., Citgez B. Investigation into the optimal prosthetic material for wound healing of abdominal wall defects. Exp Ther Med. 2018; 15(2): 1622-1625.
11. 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; 29: 190-203.
12. Baumann D.P., Butler C.E. Soft tissue coverage in abdominal wall reconstruction. Surg Clin North Am. 2013; 93(5): 1199-1209.
13. Deekena C.R., Lake S.P. Mechanical properties of the abdominal wall and biomaterials utilized for hernia

REFERENCES

1. Belokonev V.I. Fedorina T.A. Kovaleva Z.V. Patogenez i khirurgicheskoye lecheniye posleoperatsionnykh ventralnykh gryzh: Monografiya. Samara: GP «Perspektiva». 2005; 208 (in Russian).
2. Vereshchagin D.M. Dinamika ranevogo protsessa pri plastike posleoperatsionnykh gryzh endoprotezom: dis. ... kand.med.nauk. Moskva; 2009. 119 (in Russian).
3. Lyakh Yu.E. Gurianov V.G. Khomenko V.N. Panchenko O.A. Analiz informatsii v biologii. meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. 2006. D.; 214 (in Russian).
4. Pleshkov V.G. Agafonov O.I. Posleoperatsionnyye ventralnyye gryzhi – nereshennyye problemy. Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii 2009; 3: 248-255 (in Russian).
5. Pushkin S.Yu. Obosnovaniye sistemnogo podkhoda pri vypolnenii simultannykh operatsiy na organakh bryushnoy polosti i bryushnoy stenke u bolnykh s ventralnoy gryzhey: dis. ... d.med.nauk. Samara; 2011. 297 (in Russian).
6. Romashkin-Timanov. M.V. Ispolzovaniye polipropilenyovykh setchatykh eksplantatov v khirurgii posleoperatsionnykh ventralnykh gryzh u bolnykh sakharnym diabetom. Vestnik gerniologii. 2008; III: 112-115.Timerbulatov M.V. Timerbulatov Sh.V. Gataullina E.Z. Valitova E.R. Posleoperatsionnyye ventralnyye gryzhi: sovremennoye sostoyaniye problemy. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana 2013; 5: 101-107 (in Russian).
7. Tudosenko N.M. Koroleva Yu.A. Khaziakhmatova O.G. i soavt. Genomnyye i negenomnyye efekty glyukokortikoidov . Geny & kletki. 2017; XII (№ 1): 27-33 (in Russian).
8. Feleshtinskiy. Ya.P. Piotrovich S.I. Dubinets V.A. Profilaktika ranevykh oslozhneniy pri gernioplastike bolshikh i ogromnykh posleoperatsionnykh ventralnykh gryzh s ispolzovaniyem drenazhnoy sistemy UNOVAC. Annaly khirurgii. 2005. 4. 63-65 (in Russian).
9. Khamid A. Kh. Razrabotka i otsenka effektivnosti biosinteticheskogo transplantata dlya gernioplastiki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.27 / S.Peterb. gos. med. un-t im. akad. I. P. Pavlova. – SPb. 2005. – 18 s (in Russian).
10. Aksakaya A., Aydogdu I., Citgez B. Investigation into the optimal prosthetic material for wound healing of abdominal wall defects. Exp Ther Med. 2018; 15(2): 1622-1625.
11. 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; 29: 190-203.
12. Baumann D.P., Butler C.E. Soft tissue coverage in abdominal wall reconstruction. Surg Clin North Am. 2013; 93(5): 1199-1209.
13. 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 Materi-

- repair. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017; 74: 411-427.
14. 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;191:785-790.
 15. Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T., Roers A. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009; 20: 517-527.
 16. Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J. Investig. Dermatol.* 2007; 127: 514-525.
 17. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010; 89: 219-229.
 18. 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; 18(7): 1545.
 19. 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; 310(4): 249-57.
 20. Licup A.J., Münster S., Sharma A., et al. Stress controls the mechanics of collagen networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(31): 9573-9578.
 21. Matthews B.D, Paton L. Updates in Mesh and Biomaterials. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(3): 463-470.
 22. 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: 687-703.
 23. Schulz D.D., Czczeko 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; 24(6): 476-483.
 24. 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;17:19.
 25. Warren J.A, Love M. Incisional Hernia Repair: Minimally Invasive Approaches. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(3): 537-559.
 26. 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; 70(6): 741-751.
 - als. 2017; 74: 411-427.
 14. 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;191:785-790.
 15. Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T., Roers A. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009; 20: 517-527.
 16. Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J. Investig. Dermatol.* 2007; 127: 514-525.
 17. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010; 89: 219-229.
 18. 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; 18(7): 1545.
 19. 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; 310(4): 249-57.
 20. Licup A.J., Münster S., Sharma A., et al. Stress controls the mechanics of collagen networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(31): 9573-9578.
 21. Matthews B.D, Paton L. Updates in Mesh and Biomaterials. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(3): 463-470.
 22. 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: 687-703.
 23. Schulz D.D., Czczeko 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; 24(6): 476-483.
 24. 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;17:19.
 25. Warren J.A, Love M. Incisional Hernia Repair: Minimally Invasive Approaches. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(3): 537-559.
 26. 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; 70(6): 741-751.