

УДК 617.55-007.43-001.4-092:612.433.018
DOI: 10.26435/UC.V013(32).348

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов²

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

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

До настоящего времени много нерешенных вопросов остается в расшифровке патогенетических механизмов раневого процесса при аллогерниопластике передней брюшной стенки. Очевидно, что операционная травма в сочетании с применением сетчатого импланта и имеющейся в большинстве случаев дисплазией соединительной ткани [8, 14], нарушает классические механизмы патогенеза воспалительно-репаративного процесса в поврежденных тканях. Имеющиеся в литературе сведения о заживлении дефектов передней брюшной стенки у пациентов с герниопластикой касаются лишь отдельных звеньев патогенеза, при этом прослеживаются два направления исследований последствий аллогерниопластики у пациентов. Основываясь на биомеханической концепции патогенеза грыж в работах [1, 2, 5, 7, 10, 11, 13] оценивали состояние мышечно-апоневротического комплекса брюшной стенки при грыжах с помощью инструментальных, функциональных и морфологических методов исследования. Вторым направлением исследований стало изучение проявлений системного воспалительного ответа – динамика сывороточных маркеров (концентрация лейкоцитов, цитокинов и белков острой фазы до и после восстановления целостности передней брюшной стенки с или без использования сетчатого импланта у пациентов с грыжами) [3, 9, 13].

Тем не менее, несмотря на имеющиеся сведения о клеточных, биохимических и потенциальных молекулярных событиях в поврежденных тканях мышечно-апоневротического комплекса передней брюшной стенки [8, 13], целостная картина патогенеза формирования, прогрессирования, заживления и послеоперационных осложнений грыжи передней брюшной стенки остаются плохо изученными. При этом совершенно неизученной остается роль центральных механизмов регуляции воспалительно-репаративного процесса при данной патологии. Поскольку на любое оперативное вмешатель-

ство организм реагирует стресс-реакцией [4, 17], целесообразно оценить роль основных нейроэндокринных систем, иницирующих системные и локальные структурно-метаболические изменения в тканях передней брюшной стенки – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГНЦ) и симпато-адреналовой.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить особенности центральных механизмов нейроэндокринной регуляции раневого процесса у пациентов с первичными грыжами передней брюшной до и после протезирующей аллогерниопластики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 162 больных с первичными 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. Кровь для проведения лабораторных исследований отбирали из вены утром, натощак. Содержание АКТГ и кортизола в плазме крови определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия) в динамике раневого процесса (до лечения, на 1, 5 и 10 сутки после выполнения оперативного вмешательства). Адренореактивность эритроцитов оценивали по способу [6], основанному на изменении их осмотической резистентности (ОРЭ) в условиях 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде с добавлением (10-10-10-6 г/мл) и совместно с адреналином и с адреноблокатором (пропранолол, 10-6 моль/л). Исходную ОРЭ

определяли до лечения по способу [12], основанному на определении числа негемолизированных эритроцитов при их 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде, содержащей 2,5 мМ CaCl₂ (абсолютный контроль). Во всех случаях подсчет числа эритроцитов проводили визуально с использованием микроскопа типа «Биолам ЛОМО» в счетной камере Алферова-Бюркера с сеткой Горяева в 80 малых квадратах. Число негемолизированных эритроцитов в каждой из 5 пробирок выражали в процентах к абсолютному контролю. Определение содержания ионов натрия в сыворотке крови проводили путем прямой потенциометрии с помощью ионоселективных электродов.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Полученные результаты обработаны пакетом 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). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи между количественными показателями применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент кор-

реляции Пирсона R (в случае нормального закона распределения), или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае отличия закона распределения от нормального).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГНАС) проводили по изменениям содержания в плазме крови ее эффекторного продукта – кортизола. До лечения содержание кортизола в крови пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки составило 459,4 нмоль/л (лев.-прав. 95% ДИ составили 298,7-521,5 нмоль/л). В зависимости от уровня кортизолемии пациенты были разбиты по квартилям: I квартиль – содержание кортизола в пределах 206,8-298,7 нмоль/л (39 чел); II квартиль – 299,0-459,5 нмоль/л (41 чел); III квартиль – 460,0-521,5 нмоль/л (42 чел); IV квартиль – 522,0-671,3 нмоль/л (40 чел).

При анализе значений кортизолемии у обследованных пациентов выявили достоверные различия его динамики в течение 10-ти суток послеоперационного периода. У пациентов I квартиля степень его прироста на 1-е сутки и снижения на 5-е и 10-е сутки исследования были максимальными по сравнению с другими пациентами (см. рис.). Изменения уровня кортизола в I

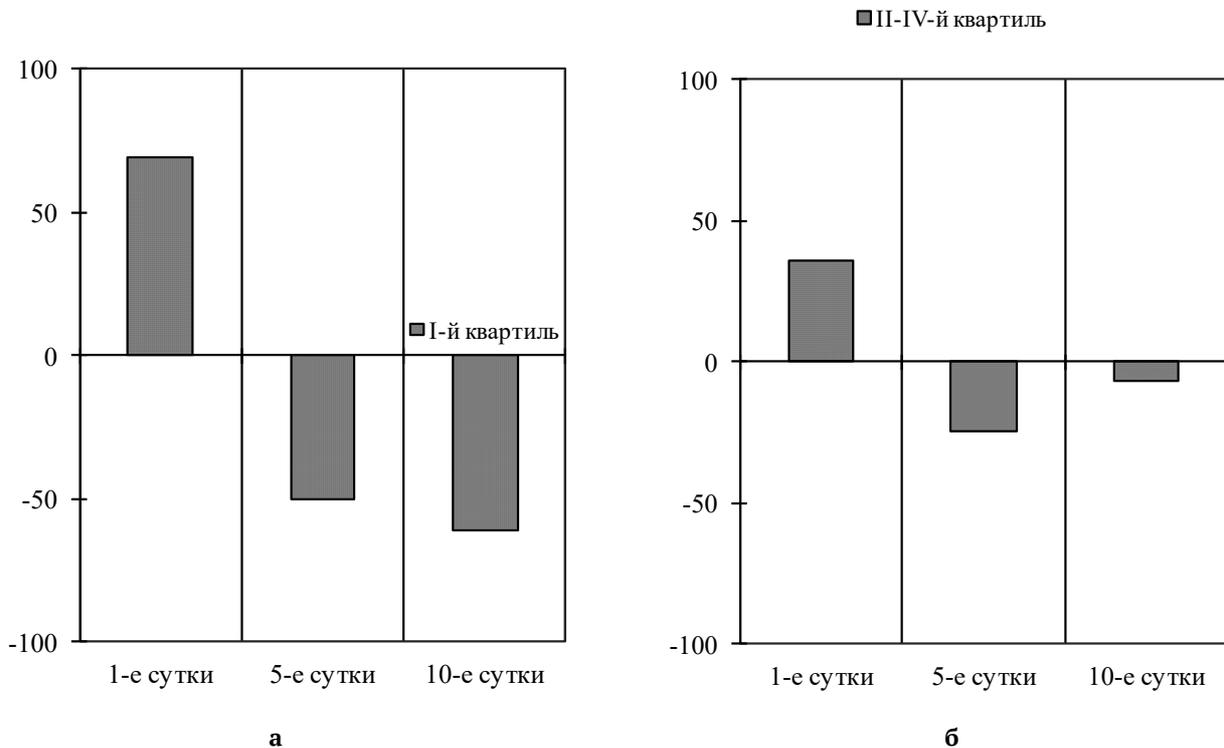


Рис. Динамика изменений уровня кортизола в периферической крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) в послеоперационном периоде (в %, по сравнению с исходными значениями, принятыми за 100%).

квартиле проявились максимальным его приростом на 1-е сутки послеоперационного периода (на $82,50 \pm 3,11\%$, $p < 0,001$ по сравнению с исходным) 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). Иная тенденция имела место у пациентов II-IV квартилей. Во II квартиле уровень гормона на 1-е сутки после операции возрос на $40,27\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с исходным), к 5-м и 10-м суткам он начал снижаться, превысив при этом исходные значения соответственно на $29,15\%$ и $6,38\%$. Сходная картина отмечалась у пациентов III и IV квартилей. В III квартиле содержание кортизола в крови на 1-е сутки после операции возросло на $31,01\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с исходным), а к 5-м и 10-м суткам превышал исходный на $20,54\%$ и $8,00\%$ соответственно. В IV квартиле на 1-е сутки послеоперационного периода уровень гормона возрос по сравнению с исходным на $27,52\%$, а на 5-10-е сутки снизился и превысил исходный соответственно на $25,68$ и $7,86\%$. Резкие колебания секреции кортизола у пациентов I квартиля в виде значимого прироста на 1-е сутки послеоперационного периода и выраженного снижения в последующие сроки исследования позволил выделить данную подгруппу пациентов как гиперреактивный тип (подгруппа IA). Однонаправленная и сходная в количественном отношении динамика кортизолемии у пациентов II-IV квартилей позволила объединить их в подгруппу IB (нормореактивные). В среднем по подгруппе IB на 5-е сутки уровень кортизолемии возрос на $35,51\%$ по сравнению с исходными значениями, а к 5-м и 10-м суткам – снизился на $24,46\%$ и $7,14\%$ соответственно. 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).

Таким образом, динамика изменений кортизолемии – результирующего показателя активности ГНС, носит гетерогенный характер у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки и свидетельствует об индивидуальной стресс-реактивности ГНС на операционную травму и синтетический имплант.

Активность симпато-адреналовой системы оценивали по чувствительности $\alpha 1$ - и β -адренорецепторов эритроцитов. Анализ активности генетически детерминированной активности $\alpha 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторов проведен на эритроцитах крови обследованных пациентов согласно способу [6]. Установлено, что у обследованных пациентов исходное среднее зна-

чение осмотической резистентности эритроцитов – число негемолизированных эритроцитов при их 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде без адренергических средств составило $64,9 \pm 3,8\%$, что на $3,8\%$ превысило таковое в контрольной группе ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ данных, полученных при инкубации венозной крови пациентов подгрупп IA и IB с различными дозами адреналина (A) позволил констатировать инверсию дозозависимого эффекта A по сравнению с контрольной группой, что проявлялось большей степенью повышения ОРЭ при использовании низких концентраций лиганда и снижением показателя по мере увеличения концентрации A.

У пациентов подгруппы IA максимальные значения ОРЭ имели место при инкубации с 10 - 10 г/мл A ($97,8 \pm 3,7\%$) против $76,3\%$ в контроле, что свидетельствует о высокой активности $\alpha 1$ -адренорецепторов по сравнению с контролем. По мере увеличения концентрации лиганда с 10 - 9 г/мл до 10 - 7 г/мл значения ОРЭ в обследованной группе пациентов статистически достоверно превышали контрольные. Лишь при максимальной концентрации A (10 - 6 г/мл) имела место низкая ОРЭ у пациентов ($86,6 \pm 4,5\%$) против высокой в контрольной группе ($93,4 \pm 4,1\%$). Выявленное повышение удельного веса негемолизированных эритроцитов венозной крови при инкубации с низкими дозами A у данной категории пациентов является свидетельством дозозависимого повышения эффективности активации $\alpha 1$ -адренорецепторов эритроцитов по сравнению с контролем.

Сходная с контрольной была динамика дозозависимого снижения ОРЭ при инкубации эритроцитов пациентов комбинацией A и адrenoблокатора, при этом степень снижения ОРЭ ($\Delta \text{ОРЭ} \beta$) возрастала по мере увеличения концентрации A. Достоверная степень снижения ОРЭ, свидетельствующая о повышенной эффективности активации $\beta 2$ -адренорецепторов, имела место при концентрации A 10 - 10 и 10 - 9 г/мл (соответственно $7,6 \pm 0,5\%$ и $9,0 \pm 0,8\%$), а по мере увеличения дозы лиганда недостоверно отличалась от таковой в контрольной группе, что отражает повышенную чувствительность $\beta 2$ -адренорецепторов эритроцитов при низких концентрациях A. При этом более выраженная степень активации $\beta 2$ -адренорецепторов по сравнению с таковой $\alpha 1$ -адренорецепторов привела в данной подгруппе к снижению значений отношения $\Delta \text{ОРЭ} \alpha / \Delta \text{ОРЭ} \beta$ по сравнению с контролем. Лишь при концентрации A 10 - 10 г/мл отношение было максимальным по сравнению с таковым при более высоких дозах лиганда и составило $4,19$. При более высоких концен-

трациях А значения данного отношения достоверно отличались от контрольных, хотя были незначительно ниже таковых – 3,37-2,04, против 4,48-3,16 в контроле.

У пациентов подгруппы IV прирост ОРЭ при концентрации А 10-10 и 10-9 г/мл был менее выраженным по сравнению с подгруппой IA и составил соответственно 81,3±2,9% и 84,2±4,1% (против 76,3% в контроле), что свидетельствует о повышенной активности α 1-адренорецепторов по сравнению с контролем. По мере увеличения концентрации лиганда с 10-8 г/мл до 10-6 г/мл значения ОРЭ дозозависимо снижались в отличие от прироста показателя в контрольной группе. Дозозависимый эффект снижения ОРЭ при инкубации эритроцитов пациентов комбинацией А и адреноблокатора у пациентов данной подгруппы был сходен с таковым в контроле, однако степень снижения ОРЭ (Δ ОРЭ β) превышала контрольную в 12,33-2,20 по мере увеличения концентрации А. Достоверная степень снижения ОРЭ, свидетельствующая о гиперактивации β 2-адренорецепторов, имела место при всех используемых концентрациях А 10-10 – 10-6 г/мл.

Незначительное повышение активности α 1-адренорецепторов по сравнению с максимальным приростом активности β 2-адренорецепторов отразилось на значениях отношения степени активации α - и β 2-адренорецепторов (Δ ОРЭ α / Δ ОРЭ β) – у пациентов подгруппы IV оно варьировало в пределах 0,88-0,50, тогда как в контрольной группе составляло 10,13-3,16 по мере увеличения концентрации А, что подтверждает преимущественную активацию β 2-адренорецепторов у обследованных пациентов.

Отражением физиологической функциональной обратной связи в ГНС являются взаимоотношения уровней кортизола и АКТГ [21], в связи с чем нами исследовано плазменное содержание АКТГ у пациентов обеих подгрупп. Исходные значения содержания АКТГ в плазме крови пациентов обследованных подгрупп повышались по сравнению с контрольным – в подгруппе IA на 28,1±0,9% ($p < 0,05$) выше, в подгруппе IV на 30,4±1,6% ($p < 0,001$). При изучении динамики уровня АКТГ в плазме крови у обследованных пациентов подгруппы IA на первые сутки после аллогерниопластики установили сохранение повышенного уровня гормона (на 20,7±5,1%, $p < 0,05$ по сравнению с контрольным). Наибольший прирост уровня АКТГ имел место на 5-е сутки, превысив исходный на 39,7±1,1% ($p < 0,005$). К 10-м суткам исследования значения показателя достоверно отличались от исходного, превысив контрольные значения на 21,6±0,7%,

$p < 0,05$) и варьировали в пределах 28,4-31,3 пг/мл (в контроле 27,1±7,3 пг/мл). У пациентов подгруппы IV исходно высокое содержание АКТГ в плазме крови (на 30,4±2,2% по сравнению с контролем, $p < 0,005$) к первым суткам после оперативного вмешательства незначительно снижалось по сравнению с исходным, однако оставалось на 22,8±1,0% ($p < 0,05$) выше контрольного. К 5-м суткам уровень гормона восстанавливался практически до контрольных значений, превысив их на 10,9±0,6% ($p < 0,05$), а к 10-м восстанавливался до исходных значений (превышал контрольный на 25,5±1,1%, $p < 0,05$).

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.

Плазменный уровень натрия у пациентов до оперативного вмешательства достоверно отличался от контрольного. В подгруппе IA достоверная разница в виде повышения его концентрации на 13,4±0,7% ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) имела место на первые сутки после операционного периода, а в последующие сроки была в пределах контрольных значений. В отличие от этого, в подгруппе IV уровень натрия в крови был значимо выше контрольного до аллогерниопластики (на 25,7±1,8%, $p < 0,05$) и сохранялся повышенным в течение первых суток после операционного периода. Однако к 5-м суткам показатель снижался на 28,9±1,4% ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) и восстанавливался до исходных значений лишь к 10-м суткам исследования. Выявленная динамика изменений натрия в крови обследованных пациентов может служить отражением разнонаправленных функциональных эффектов вазопрессина [18].

Корреляционный анализ изученных исходных показателей у пациентов подгруппы IA продемонстрировал высокую обратную связь между плазменными уровнями кортизола и АКТГ ($r = -0,75$; $p < 0,01$), и прямую – между активностью α 1-адренорецепторов эритроцитов и АКТГ ($r = 0,87$; $p < 0,005$), что свидетельствует о преимущественном контроле секреции кортизола симпато-адреналовой системы. Возбуждающие сигналы норадреналина через α 1-адренорецепторы воздействуют непосредственно на нейроны ядер заднего отдела гипоталамуса, секретирующие кортикотропин-рилизинг-гормон в кровеносные сосуды в срединном повышении, инициируя нейроэндокринный ка-

скад, кульминацией которого является активация ответов ГГНС [20, 21]. Наличие положительной корреляционной связи между активностью β 2-адренорецепторов эритроцитов и уровнем натрия в крови ($r=0,69$; $p<0,05$) отражает синергичный с норадреналином механизм стимуляции продукции АКТГ вазопрессином посредством V1b-рецепторов кортикотропоцитов аденогипофиза [15], что явилось компенсаторным механизмом в ответ на ингибирующий эффект гиперактивированных α 1-адренорецепторов у данной подгруппы пациентов [22, 23].

В первые сутки после операции у пациентов подгруппы IA корреляционная связь между содержанием кортизола и уровнем АКТГ в плазме крови уменьшалась ($r=-0,55$; $p<0,005$). Учитывая сохранение при этом повышенного уровня АКТГ в крови, выявленный факт может свидетельствовать о наличии других дополнительных активирующих механизмов, обеспечивающих повышенную секреторную активность кортикотропоцитов. Одним из таких механизмов может быть активирующее воздействие на клетки аденогипофиза циркулирующего в крови интерлейкина 1β [16] или дополнительная секреция АКТГ кортикотропоцитами псевдофолликулов промежуточной доли гипофиза.

При этом в течение первых суток после аллогерниопластики сохранялась неизменной по сравнению с исходной прямая корреляционная связь между плазменными уровнями кортизола и натрия ($r=0,66$; $p<0,05$), что имело место на 5-е и 10-е сутки после аллогерниопластики ($r=0,62$; $p<0,05$), что свидетельствует о незначительном стимулирующем эффекте вазопрессина на секрецию АКТГ и кортизола и подтверждает доминирующую роль симпато-адреналовой системы в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [23]. Обращает на себя внимание сильная обратная корреляционная связь между активностью α 1-адренорецепторов эритроцитов и уровнем натрия в крови на 1-е сутки после аллогерниопластики ($r=-0,80$; $p<0,05$), что свидетельствует о длительном сохранении ингибирующего действия норадреналина на секрецию вазопрессина [22, 23]. Данный эффект сохранялся по мере увеличения сроков исследования, хотя в количественном отношении был менее выраженный по сравнению с 1-ми сутками послеоперационного периода. К 10-м суткам послеоперационного периода восстанавливалась до исходных значений теснота обратной связи между содержанием кортизола и уровнем АКТГ в плазме крови ($r=-0,72$; $p<0,05$).

У пациентов подгруппы IB исходное содержание кортизола прямо коррелировало с уровнем натрия в плазме крови ($r=0,58$; $p<0,005$), что

сохранялось в течение первых суток после операции ($r=0,63$; $p<0,005$) и возрастало на 5-е сутки ($r=0,69$; $p<0,05$). 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 кортизола на секрецию вазопрессина. Наиболее сильной была корреляционная связь между активностью β 2-адренорецепторов и уровнем натрия в крови (в исходных условиях и на 1-е сутки после операции – соответственно $r=0,80$; $p<0,005$ и $r=0,73$; $p<0,05$), 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 кортизола и активностью α 1-адренорецепторов эритроцитов, выявленная на 5-е и 10-е сутки послеоперационного периода (соответственно $r=-0,59$; $p<0,05$ и $r=-0,62$; $p<0,05$). Отражением измененной функциональной обратной связи в ГГНС на 5-е сутки послеоперационного периода у пациентов подгруппы IB явилась прямая корреляционная связь между уровнями кортизола и АКТГ, тогда как во все другие сроки исследования она была обратная и слабая, подтверждая незначительный вклад симпато-адреналовой системы в активации ГГНС [4, 8, 15]. Причиной данной диссоциации ответов кортизола и АКТГ может быть высокое относительное содержание в плазме простагландина E2, который воздействуя на α 1b подтип адренорецепторов в паравентрикулярном ядре и медиальном возвышении и может передавать вызванную агонистом α 1-рецептора в среднем отделе гипоталамуса стимуляцию секреторных клеток аденогипофиза [16, 17].

Такими образом, выявленные нами особенности центральных механизмов регуляции стресс-системы у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в динамике хирургического лечения 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.

Выводы

1. Пациенты с первичными грыжами передней брюшной стенки характеризуются гетерогенностью количественных изменений уровня кортизола в сыворотке крови до и в динамике

после аллогерниопластики, что позволило констатировать гиперергический и нормергический тип кортизолемии.

2. У пациентов с гиперергическим типом кортизолемии (подгруппа IA) до операции установили доминирующую роль симпатoadrenalовой системой в контроле секреции кортизола, что подтверждали гиперактивация α 1-адренорецепторов эритроцитов и повышенный плазменный уровень АКТГ, выполнение аллогерниопластики сопровождалось дискоординацией функциональной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в течение первых суток после аллогерниопластики в виде

рецептор-опосредованного ингибирования секреции вазопрессина и снижение его стимулирующего эффекта на секрецию АКТГ и кортизола, что сохранялось до конца исследования.

3. Нормергический тип кортизолемии у пациентов подгруппы IB характеризовался гиперактивацией β 2-адренорецепторов эритроцитов, доминированием вазопрессиновой регуляции активности ГГНС в раннем послеоперационном периоде, а в течение 5-10-х суток послеоперационного периода – нивелированием ингибирующего эффекта кортизола на секрецию вазопрессина, а также диссоциацией функциональной связи кортизола и АКТГ.

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов²

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

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

В работе проведен анализ динамики плазменного уровня кортизола, АКТГ и натрия, осмотической резистентности эритроцитов при инкубации с адреналином и в комбинации адреналин+адреноблокатор у 162 пациентов с грыжами передней брюшной стенки различной локализации. Гетерогенные изменения уровня кортизола в крови и адренореактивности эритроцитов до и после аллогерниопластики выявлены у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки. Специфические механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы идентифицированы у пациентов с различными типами реакции кортизолемии на хирургический стресс. Установили доминирование симпатoadrenalового

звена регуляции кортизолемии у пациентов с исходно низкими значениями уровня кортизола, а также преобладание вазопрессинового механизма активации кортикотропных нейронов у пациентов с исходно высоким уровнем кортизола в крови. Выявленные особенности функционирования центральных механизмов регуляции кортизолемии могут модулировать закономерности системного воспалительного ответа и течение тканевых реакций при формировании грыжи и воспалительно-репаративном процессе в послеоперационной ране.

Ключевые слова: раневой процесс, кортизол, осморезистентность эритроцитов, АКТГ, аллогерниопластика первичных грыж.

Г.А. Ignatenko¹, N.M. Engenov²

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

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

CENTRAL MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF THE WOUND PROCESS IN PATIENTS WITH PRIMARY HERNIAS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL

The publication contains the analysis of dynamics of plasma level of cortisol, ACTH and sodium, the osmotic resistance of red blood cells during incubation with adrenaline and in the combination of adrenaline + adrenergic blocking in 162 patients with hernias of the anterior abdominal wall of various localization. Heterogeneous changes in the level of cortisol in the blood and erythrocyte adrenoreactivity before and after allohernioplasty were detected in patients with primary hernias of the anterior abdominal wall. The specific mechanisms of regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system have been identified in patients with various types of cortisolemia reactions to surgical stress. The dominance of the sympatho-adrenal link in the regulation of

cortisolemia in patients with initially low values of cortisol levels, as well as the predominance of the vasopressin mechanism of activation of corticotropic neurons in patients with initially high levels of cortisol in the blood, was established. The revealed features of the functioning of the central mechanisms of cortisolemia regulation modulate the patterns of a systemic inflammatory response and the course of tissue reactions during the formation of a hernia and the inflammatory-reparative process in a postoperative wound.

Key words: wound healing process, cortisol, erythrocytes osmoresistance, ACTH, allohernioplasty of primary hernias

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконов 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: 49-54.
2. Визгалов С.А., Смотрин С.М. Паховые грыжи: современные аспекты этиопатогенеза и лечения. *Журнал ГрГМУ*. 2010; 4: 17-22.
3. 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: 5-13.
4. Дюжикова Н. А. Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний/Н. А. Дюжикова, Е. Б. Скоморохова, А. И. Вайдо. *Успехи физиологических наук*. 2015; 46 (1): 47-75.
5. 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: 106-111.
6. 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.
7. Нагапетян С.В. Патогенез послеоперационных вентральных грыж и выбор способа операции: автореф. канд.мед.наук. Самара; 2002. 20.
8. Райляну Р.И., Подолинный Г.Г., Маршалюк А.В. Влияние соединительнотканной недостаточности и размеров срединных грыж на до- и послеоперационную функцию брюшных мышц. *Вестник РУДН*. 2019; 23 (1): 40-53.
9. Роткин Е.А., Агаларян А.Х., Хохлова О.И. Аспекты раневого процесса в выборе метода хирургического лечения вентральных грыж. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 21 (3): 62-65.
10. 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: 5-11.
11. 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: 154-161.
12. Циркин В.И., Крысова А.А., Куншин А.А. Способ оценки осмотической резистентности эритроцитов. Патент РФ № 2419792 C1; 2011.
13. Чайкин Д.А., Черданцев Д.В. Новые данные о патогенезе паховых грыж (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3: 23.
14. Чекушин А.А. Выбор метода лечения у больных с грыжами передней брюшной стенки: дис. ... канд.мед.наук. Рязань; 2011. 26.
15. Aguilera G., Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*. 2000; 96 (1-2): 23-29.
16. 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; 55 (4): 679-703.
17. Füchsl A.M., Langgartner D., Reber S.O. Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2000; 33 (10): 1121-1131.
18. Gábor B., Makara J., Varga I., Barna O., Pintér B., Klausz D. The Vasopressin-Deficient Brattleboro Rat: Lessons for the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Regulation. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012; 32 (5): 759-766.

REFERENCES

1. Belokonev V.I., Fedorina T.A., Zavodchikov D.A., Ponomareva YU.V. Patogeneza pahovoj gryzhi i obosnovannost' primeneniya natyazhnyh i nenatyazhnyh sposobov plastiki pri ee lechenii. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoj i esteticheskoy hirurgii*. 2008; 3: 49-54 (in Russian).
2. Vizgalov S.A., Smotrin S.M. Pahovye gryzhi: sovremennye aspekty etiopatogeneza i lecheniya. *ZHurnal GrGMU*. 2010; 4: 17-22 (in Russian).
3. Vinnik YU.YU., CHajkin A.A., Nazar'yanc YU.A., Petrushko S.I. Sovremennyy vzglyad na problemu lecheniya bol'nyh s posleoperacionnymi ventral'nymi gryzhami. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2014; 6: 5-13 (in Russian).
4. Dyuzhikova N. A. Epigeneticheskie mekhanizmy formirovaniya poststressornyh sostoyanij/N. A. Dyuzhikova, E. B. Skomorohova, A. I. Vajdo. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2015; 46 (1): 47-75 (in Russian).
5. Zemlyanoj V. P., Pecherskij A. V., Starosel'cev K. L., Kuzovlev A. V. Patogeneza i osnovnye principy diagnostiki i lecheniya pahovyh gryzh u muzhchin starshih vozrastnyh grupp. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2009; 3: 106-111 (in Russian).
6. Krysova A.V., Cirkin V.I. Sposob ocenki al'fa- i beta2-adrenoreaktivnosti eritrocitov cheloveka po izmeneniyu ih osmoticheskoy rezistentnosti pod vliyaniem adrenalina i adrenoblokatorov: prioritetnaya spravka № 2011134138/17(050548) ot 17.08.2011.
7. Nagapetyan S.V. Patogeneza posleoperacionnyh ventral'nyh gryzh i vybor sposoba operacii: avtoref. kand.med.nauk. Samara; 2002. 20 (in Russian).
8. Rajlyanu R.I., Podolinnij G.G., Marshalyuk A.V. Vliyanie soedinitel'notkannoj nedostatochnosti i razmerov sredinnyh gryzh na do- i posleoperacionnyuyu funkciyu bryushnyh myshc. *Vestnik RUDN*. 2019; 23 (1): 40-53 (in Russian).
9. Rot'kin E.A., Agalaryan A.H., Hohlova O.I. Aspekty ranevogo processa v vybere metoda hirurgicheskogo lecheniya ventral'nyh gryzh. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2014; 21 (3): 62-65 (in Russian).
10. Fedoseev A.V., Murav'ev S.YU., Avdeev S.S., Gazuani A. I. Pupochnye gryzhi i patogeneticheskoe obosnovanie vybora metoda ih korrekcii. *Annaly hirurgii*. 2013; 6: 5-11 (in Russian).
11. Fedoseev A.V., Murav'ev S.YU., Avdeev S.S., Gazuani A.I. Funkcional'nye mekhanizmy beloj linii zhivota i ih rol' v patogeneze ventral'nyh gryzh. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; 4: 154-161 (in Russian).
12. Cirkin V.I., Krysova A.A., Kunshin A.A. Sposob ocenki osmoticheskoy rezistentnosti eritrocitov. Patent RF № 2419792 C1; 2011 (in Russian).
13. CHajkin D.A., CHerdancev D.V. Novye dannye o patogeneze pahovyh gryzh (obzor literatury). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3: 23 (in Russian).
14. CHekushin A.A. Vybor metoda lecheniya u bol'nyh s gryzhami perednej bryushnoj stenki: dis. ... kand.med.nauk. Ryazan'; 2011. 26 (in Russian).
15. Aguilera G., Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*. 2000; 96 (1-2): 23-29.
16. 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; 55 (4): 679-703.
17. Füchsl A.M., Langgartner D., Reber S.O. Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2000; 33 (10): 1121-1131.
18. Gábor B., Makara J., Varga I., Barna O., Pintér B., Klausz D. The Vasopressin-Deficient Brattleboro Rat: Lessons for the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Regulation. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012; 32 (5): 759-766.
19. Ghuman S.P., Jones D.N., Prabhakar S., Smith R.F., Dob-

19. 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; 43 (6): 753-759.
20. 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; 55 (7): 984-992.
21. 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; 38 (1): 25-35.
22. 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; 25 (6): 1289-300.
23. Yamamoto M, Shimizu T, Shimizu S., Higashi Y., Nakamura K., Fujieda M., Saito M. Effect of naftopidil on brain noradrenaline-induced decrease in arginine-vasopressin secretion in rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2016; 132 (1): 86-91.
- son H. Noradrenergic control of GnRH release from the ewe hypothalamus in vitro: sensitivity to oestradiol. *Reprod Domest Anim.* 2008; 43 (6): 753-759.
20. 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; 55 (7): 984-992.
21. 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; 38 (1): 25-35.
22. 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; 25 (6): 1289-300.
23. Yamamoto M, Shimizu T, Shimizu S., Higashi Y., Nakamura K., Fujieda M., Saito M. Effect of naftopidil on brain noradrenaline-induced decrease in arginine-vasopressin secretion in rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2016; 132 (1): 86-91.