

УДК 617.55-007.43-001.4-092:612.433.018
DOI: 10.26435/UC.V013(32).381

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов²

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

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПРОСТАГЛАНДИНА E₂ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Активация нейроэндокринной системы при хирургической травме контролируется нейронами, секретирующими кортикотропин-рилизинг-гормон в медиальном парвоцеллюлярном отделе паравентрикулярного ядра гипоталамуса [9]. Хирургическое вмешательство является мощнейшим активатором секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Кортизол играет наиболее значимую роль в ответе организма на хирургическую травму, причем уровень плазменной концентрации кортизола является адекватным отражением реакции организма на хирургический стресс [2]. Механизмы центрального регулирующего влияния на продукцию кортизола опосредованы изменением секреции АКТГ под влиянием кортикотропин-рилизинг-гормона и/или вазопрессина [14]. В ответ центральных и периферических нейроэндокринно-иммунных путей на острый и хронический стресс вовлечены цитокины, системы оксида азота и простагландины, регулирующие и/или блокирующие реакции, которые могут быть потенциально вредными для клеточного гомеостаза [4]. В экспериментальных исследованиях [12] показано, что нейротрансмиттеры, нейропептиды и гормоны, секретируемые гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГННС), играют важную роль в регуляции иммунной системы, а иммунная система достигает регуляции обратной связи нейроэндокринной системы через различные биологические активные молекулы, генерируемые в иммунном ответе – IL-1 β , IL-6 и TNF- α [1, 11, 13]. Напротив, стресс и простагландины, в частности PGE₂, значительно снижают реакцию ГННС на вазопрессин, который может стимулировать секрецию АКТГ в гипофизе и кортизола в коре надпочечников [5, 7, 8]. Тип активирующего агониста, рецептора и клетки-мишени, по-видимому, играет основную роль в определении общей переда-

чи сигналов и биологических реакций в отношении здоровья и заболеваний [4]. Учитывая участие кортизола и провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α , а также эукозаноидов в развитии местной (тканевой) воспалительной реакции, формирующейся в ответ на повреждение тканей и внедрение патогенов и направленной на заживление раны [3, 11, 12, 15], целесообразно было изучить особенности взаимодействия центральных и периферических механизмов регуляции воспалительно-репаративного процесса у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки. В источниках литературы аналогичных данных по этой категории пациентов нами не выявлено.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование взаимосвязи системных изменений уровней АКТГ и кортизола, продукции провоспалительных цитокинов и PGE₂ у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в динамике после аллогерниопластики при различной реактивности ГННС.

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 стандартного коммерческих наборов ре-

активов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия). Уровень IL-1 β , TNF- α и PGE2 определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартного коммерческого набора реактивов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия). Плазменные уровни АКТГ, кортизола, IL-1 β , TNF- α и PGE2 у 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].

Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. 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 Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи между количественными показателями применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень кортизола у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до ле-

чения составил $459,4 \pm 46,86$ нмоль/л. Резкие колебания секреции кортизола в динамике послеоперационного периода у 25% пациентов в виде значимого прироста на 1-е сутки и выраженного ее снижения в последующие сроки исследования по сравнению с исходным ($288,3 \pm 30,5$ нмоль/л) позволил трактовать реакцию ГНС у данной подгруппы пациентов как гиперреактивный тип ответа (подгруппа IA). Однонаправленная и сходная в количественном отношении динамика кортизолемии у 75% позволила объединить их в подгруппу IB (нормореактивный тип реакции ГНС). 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 ($490,6 \pm 98,2$ нмоль/л), 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 (рис. 1). 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).

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 (соответственно $34,7 \pm 2,9$ и $35,1 \pm 1,3$ пг/мл). В под-

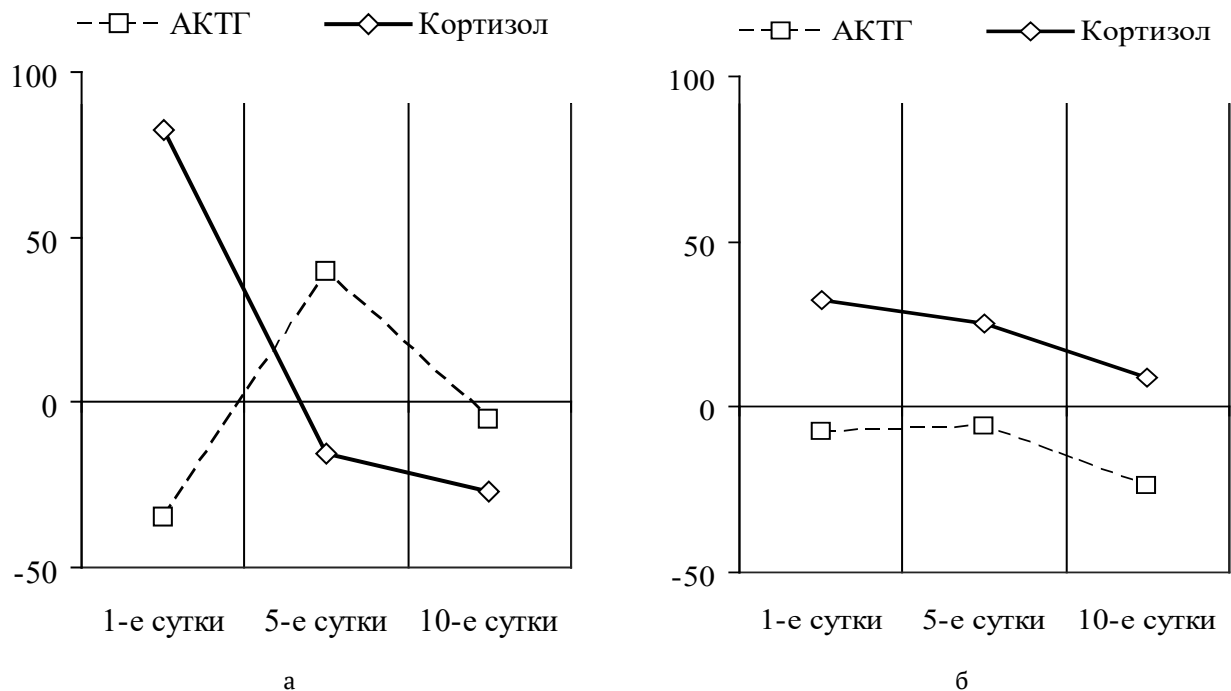


Рис. 1. Динамика прироста плазменного уровня АКТГ и кортизола у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки подгруппы IA (а) и IB (б) в % по сравнению с исходным до и после аллогерниопластики.

группе 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 $9,63 \pm 0,51\%$ ($p < 0,01$).

При сравнении динамики уровня АКТГ в послеоперационном периоде по сравнению с исходным выявили разнонаправленную реакцию в подгруппах IA и IB. В подгруппе IA продукция гормона на 1-е сутки после аллогерниопластики была минимальной – снизилась на $34,70 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, резко возросла к 5-м суткам (на $37,77 \pm 1,29\%$, $p < 0,05$) и восстанавливалась до исходных значений к концу периода наблюдения. В подгруппе IB, напротив, содержание АКТГ в плазме крови достоверно отличалось от исходных значений в течение 1-5-х суток после операции, а к 10-м суткам снизилось на $23,93 \pm 0,87\%$ по сравнению с исходным ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ плазменных уровней АКТГ и кортизола в динамике послеоперационного периода подтвердил существование функциональной обратной связи в ГГНС у пациентов подгруппы IA в течение

1-5-х суток после аллогерниопластики ($R = -0,823$ и $R = -0,647$ соответственно), тогда как у пациентов подгруппы IB корреляционная связь между показателями была слабой в течение всего периода наблюдения, что свидетельствовало о нарушении гипофизарно-надпочечникового звена ГГНС.

Исходные значения (до лечения) продукции IL-1 β у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в подгруппе IA составили $4,37 \pm 0,20$ пг/мл, что на $24,14 \pm 0,95\%$ ($p < 0,05$) превысило контрольные значения ($3,52 \pm 1,48$ пг/мл), а в подгруппе IB составило $3,20 \pm 0,25$ пг/мл, что было ниже на $9,09 \pm 0,76\%$ ($p > 0,05$) по сравнению с контролем. Сравнение динамики содержания IL-1 β в подгруппах пациентов, продемонстрировало различную реакцию на 1-е сутки после операции – повышалось в подгруппе IA (на $10,79 \pm 0,59\%$, $p < 0,01$ по сравнению с контролем), 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 (рис. 2.).

При анализе динамики показателя по сравне-

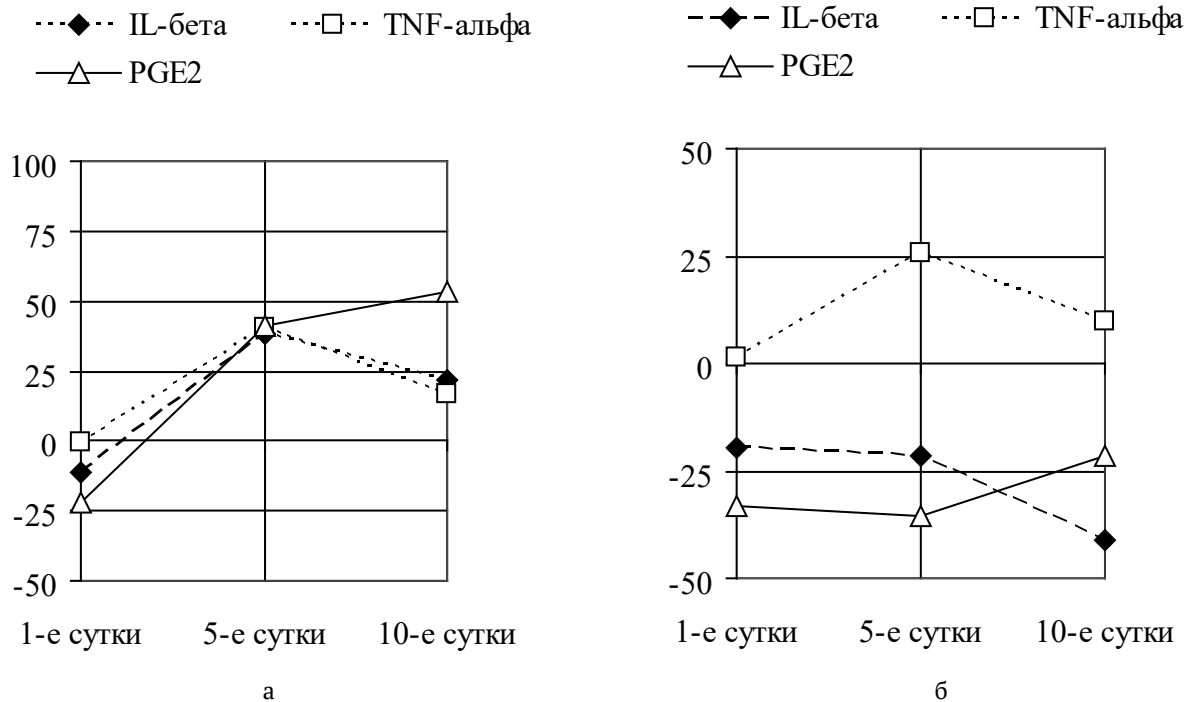


Рис. 2. Динамика прироста уровней IL-1 β , TNF- α и PGE2 в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после аллогерниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

нию с исходным выявили разнонаправленную картину в обследованных подгруппах – в подгруппе IA 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 аллогерниопластики 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).

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, 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). Напротив, у пациентов подгруппы IB исходный уровень цитокина составил 3,34 \pm 0,14 пг/мл, что было на 24,43 \pm 0,93% (p<0,05) меньше контрольного. Аналогичная инертная 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, но сохранялся на 4,96 \pm 0,36% (p>0,05) меньше такового в контроле, а к 10-м суткам был ниже контрольного на 16,96 \pm 0,70% (p<0,05).

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).

При сравнении исходного содержания PGE2 у пациентов 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 PGE2 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). У пациентов подгруппы IB исходные показатели концентрации PGE2 снижались уже с 1-х суток после аллогерниопластики, но в меньшей степени, чем в подгруппе IA – на 14,64 \pm 5,99% (p<0,05), по сравнению с контролем, сохранялись низки-

ми до 5-х суток после операции (на 17,67 \pm 7,82% , p<0,05), а к 10-м суткам – не отличались от таковых в контрольной группе.

Анализ динамики уровня PGE2 в послеоперационном периоде по сравнению с исходным в подгруппе IA в течение первых суток после аллогерниопластики показал снижение уровня PGE2 (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 (см. рис. 2). 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.

Таким образом, однонаправленные изменения продукции цитокинов и PGE2 у пациентов подгруппы IA подтверждает гиперактивность ГГНС – одной из самых надежных биологических систем контроля стресс-реактивности у пациентов [9]. Выявленная гиперактивность вызвана снижением передачи ингибирующих сигналов в ГГНС путем повышения секреции кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса и сохранения функциональной обратной связи между АКГГ и кортизолом, имеющей место у здоровых людей [6, 10]. У пациентов подгруппы IB имело место стресс-индуцированное торможение обратной связи. Причем, главенствующую роль в регуляции реакции нейронов гипоталамуса на стресс играл TNF- α , а не IL-1 β , эффект которого опосредован путем увеличения секреции кортикотропин-рилизинг-гормона в срединном возвышении [7, 10]. Одним из механизмов нарушения центральных путей, участвующих в IL-1 β -индуцированной активации ГГНС является простагландиновая система [4, 6], где PGE2 обладает прямым действием, запускающая транскрипцию кортикотропин-рилизинг-гормона и его рецептора 1 типа в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Согласно гипотезе [8], периферический IL-1 β через рецепторы IL-1 β , расположенные на эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла может активировать высвобождение простагландинов, которые в свою очередь стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. У данной категории пациентов низкая активность данного механизма обусловлена аркативностью данного механизма обусловлена аркативностью цитокиновой и простагландиновой регуляции ввиду низкого содержания в крови IL-1 β и PGE2 в ответ на послеоперационный стресс, что в итоге проявилось отсутстви-

ем активирующего эффекта на гипофизарно-надпочечниковое звено ГГНС.

Выводы

1. У пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки выявили гетерогенные механизмы центральной и периферической регуляции стресс-реактивности в динамике после аллогерниопластики, что проявлялось у 25% пациентов гиперреактивностью ГГНС, а у 75% – ингибированием реакции ГГНС.

2. Гиперреактивность ГГНС у пациентов подгруппы IA проявлялась разнонаправленными изменениями плазменного уровня АКТГ и кортизола, что было обусловлено однонаправленной реакцией цитокинов и PGE2 на операционную травму, проявляющуюся на 1-5-е сут-

ки их повышенной продукцией. Выявленные данные свидетельствуют о сохранении функциональной обратной связи в гипофизарно-надпочечниковом звене ГГНС.

3. Ингибирование активации ГГНС у пациентов подгруппы IB проявлялось слабо выраженной динамикой плазменного уровня АКТГ и кортизола при сохранении слабой функциональной обратной связи между гормонами, что было обусловлено ингибированием продукции IL-1β и PGE2.

4. Выявленные взаимоотношения между уровнем кортизола и содержанием цитокинов и PGE2 могут отражаться на эффективности воспалительно-репаративного процесса в операционной ране после аллогерниопластики.

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов²

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

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПРОСТАГЛАНДИНА E₂ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

С целью исследования взаимосвязи центральных и системных механизмов реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проведен анализ динамики плазменного уровня кортизола, АКТГ, цитокинов и простагландина E₂ у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки после аллогерниопластики. Установили гиперреактивный и нормореактивный варианты реакции гипоталамо-надпочечникового звена. Однонаправленные изменения уровней IL-1β, TNF-α и PGE2 на операционную травму, проявляющиеся на 1-5-е сутки их повышенной продукцией, сопровождались разнонаправленными количественными изменениями плазменно-

го уровня АКТГ и кортизола, сохранением функциональной обратной связи нейроэндокринной регуляции, что отражало гиперреактивность системы. Ингибирование активации ГГНС у пациентов подгруппы IB проявлялось слабо выраженной динамикой плазменного уровня АКТГ и кортизола, слабая функциональная обратная связь между гормонами были обусловлены ингибированием продукции IL-1β и PGE2, и расценивались как нормореактивная реакция нейроэндокринной регуляции.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, цитокины, простагландины, аллогерниопластика

G.A. Ignatenko¹, N.M. Engenov²

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

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

RELATIONS BETWEEN PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND PROSTAGLANDINE E₂ AT DIFFERENT REACTIVITY OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTERIOR ABDOMINAL WALL HERNIAS

In order to study the relationship between the central and systemic mechanisms of reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, the dynamics of the plasma levels of cortisol, ACTH, cytokines and prostaglandin E₂ was analyzed in patients with primary hernias of the anterior abdominal wall after allohernioplasty. The hyperreactive and normoreactive variants of the reaction of the hypothalamic-adrenal link were established. Unidirectional changes in the levels of IL-1β, TNF-α, and PGE2

on operational trauma, manifested on the 1-5th day by their increased production, were accompanied by multidirectional quantitative changes in the plasma levels of ACTH and cortisol, preserving the functional feedback of neuroendocrine regulation, which reflected the hyperactivity of the system. Inhibition of hypothalamic-pituitary-adrenal system activation in patients of subgroup IB showed mild dynamics of plasma levels of ACTH and cortisol, weak functional feedback between hormones

was due to inhibition of IL-1 β and PGE2 production, and was regarded as a normoreactive reaction of neuroendocrine regulation.

Key words: hypothalamic-pituitary-adrenal system, cytokines, prostaglandins, allohermioplasty

ЛИТЕРАТУРА

1. Варюшина Е. А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации...автореф д.биол.наук. СПб; 2012. 46.
2. Овечкин А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008; Т. II, 2: 49-62.
3. Barchitta M., Maugeri A., Favara G., Magnano San Lio R., Evola G., Agodi A., Basile G. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5), 1119. doi:10.3390/ijms20051119
4. Binder E.B., Nemeroff C.B. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15 (6): 574-588.
5. Bugajski J. Role of prostaglandins in the stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by adrenergic and neurohormone systems. *J Physiol Pharmacol.* 1996; 47 (4): 559-575.
6. 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; 17, Suppl. 14: 989.
7. Gadek-Michalska A., Bugajski A.J., Bugajski J. Prostaglandins and interleukin-1beta in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal and stress conditions. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59 (3): 563-575.
8. Gadek-Michalska A., Tadeusz J., Rachwalska P., Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (6):1 655-1662.
9. 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.
10. 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; 27: 260-286.
11. Karnes J.M., Daffner S.D., Watkins C.M. Multiple roles of tumor necrosis factor-alpha in fracture healing. *Bone.* 2015; 78: 87-93.
12. Ma Q., Cai Jin-ling, Pan Xiu-Jie, Du Li, Yang Xiao-Yun, Liu Yong-Xue, Zhang Qing-Lin, Cui Yu-Fang. Effects of neuro-immuno-modulation on healing of wound combined with local radiation injury in rats. *Chin J Traumatol.* 2017; 20 (5): 270-274.
13. Patel S., Maheshwari A., Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care.* 2016; 25 (1): 46-55.
14. Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71: 219-240.
15. Wilson R.B. Hypoxia, cytokines and stromal recruitment: parallels between pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis, endometriosis and peritoneal metastasis. *Pleura Peritoneum.* 2018; 3 (1): 20180103.

REFERENCES

1. Varyushina E. A. Provospalitel'nye tsitokiny v regulyatsii protsessov vospaleniya i reparatsii...avtoref d.biol.nauk. SPb; 2012. 46 (in Russian).
2. Ovechkin A.M. Khirurgicheskii stress-otvet, ego patofiziologicheskaya znachimost' i sposoby modulyatsii. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli.* 2008; T. II, 2: 49-62 (in Russian).
3. Barchitta M., Maugeri A., Favara G., Magnano San Lio R., Evola G., Agodi A., Basile G. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5), 1119. doi:10.3390/ijms20051119
4. Binder E.B., Nemeroff C.B. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15 (6): 574-588.
5. Bugajski J. Role of prostaglandins in the stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by adrenergic and neurohormone systems. *J Physiol Pharmacol.* 1996; 47 (4): 559-575.
6. 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; 17, Suppl. 14: 989.
7. Gadek-Michalska A., Bugajski A.J., Bugajski J. Prostaglandins and interleukin-1beta in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal and stress conditions. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59 (3): 563-575.
8. Gadek-Michalska A., Tadeusz J., Rachwalska P., Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (6):1 655-1662.
9. 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.
10. 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; 27: 260-286.
11. Karnes J.M., Daffner S.D., Watkins C.M. Multiple roles of tumor necrosis factor-alpha in fracture healing. *Bone.* 2015; 78: 87-93.
12. Ma Q., Cai Jin-ling, Pan Xiu-Jie, Du Li, Yang Xiao-Yun, Liu Yong-Xue, Zhang Qing-Lin, Cui Yu-Fang. Effects of neuro-immuno-modulation on healing of wound combined with local radiation injury in rats. *Chin J Traumatol.* 2017; 20 (5): 270-274.
13. Patel S., Maheshwari A., Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care.* 2016; 25 (1): 46-55.
14. Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71: 219-240.
15. Wilson R.B. Hypoxia, cytokines and stromal recruitment: parallels between pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis, endometriosis and peritoneal metastasis. *Pleura Peritoneum.* 2018; 3 (1): 20180103.