

УДК 617.55-007.43-001.4-092:612.433.018
DOI: 10.26435/UC.V014(33).383

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов², Н.Н. Бондаренко¹

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 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

До настоящего времени малоизученными остаются патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования, прогрессирования и заживления послеоперационной грыжи передней брюшной стенки, которая развивается как основное осложнение, связанное с абдоминальной лапаротомией [15]. Несмотря на постоянное усовершенствование синтетических протезных сеток, рецидивы послеоперационных грыж проявляются в 5–20% случаев, что предполагает многофакторность воспалительно-репаративного процесса. Использование в хирургической практике при аллогерниопластике сетчатых имплантов, независимо от их состава, не исключает развитие стресс-реакции организма и системного воспаления в ответ на операцию, что подтверждено путем исследования воспалительных биомаркеров заживления [9, 19]. При этом заживление ран рассматривают с позиции смены биологических и молекулярных явлений, таких как коагуляция, воспаление, миграция-пролиферация и ремоделирование [1, 7, 30], поэтому в научных работах в основном освещаются локальные клеточные и тканевые реакции, реакции провоспалительных цитокинов при послеоперационных грыжах передней брюшной стенки (ПБС) [10, 26]. Недавние молекулярно-биологические исследования предоставляют все больше свидетельств изменений соединительной ткани, следствием которых становится дефектное заживление раны с нарушенным процессом рубцевания у пациентов с послеоперационной грыжей [31]. Исходя из положения, что послеоперационная грыжа является проявлением хронического воспалительного процесса [28, 39], исследовали стромальный рекрутинг заживления ран брюшной стенки в ответ на различные виды повреждений и установили, что клеточная трансформация брюшины опосредуется связан-

ными с повреждением молекулярными паттернами, рецепторами распознавания образов, внеклеточным лактатом, провоспалительными цитокинами, активными формами кислорода, повышенным гликолизом, метаболическим перепрограммированием и фибробластами, ассоциированными с раком. Несмотря на многообещающие результаты подобных исследований, в настоящее время нет глубокого понимания патофизиологических механизмов развития и рецидива послеоперационной грыжи [32]. Учитывая роль цитокинов в модуляции раневого процесса и имеющиеся в литературе сведения о том, что выделение иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов приводит к активации стресс-реализующих систем и изменению гормонального фона [3] – гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС): адренкортикотропного, соматотропного, глюкокортикоидов, катехоламинов и тиреоидных [2, 17], одним из подходов видится исследование роли центральных нейроэндокринных регуляторных механизмов в реализации адаптивных системных и тканевых реакций в динамике лечения послеоперационных грыж ПБС, однако таких сведений в доступной литературе не выявлено.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 87 больных со вторичными грыжами передней брюшной стенки различной локализации (паховыми, белой линии живота, боковыми), находившихся на лечении в хирургическом отделении № 2 Донецкого клинического территориального объедине-

ния с 2010 по 2018 годы. 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). 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, 5-е и 10-е сутки после выполнения аллогрениопластики.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Полученные результаты обработаны с использованием пакета программы Statistica 6.0. При анализе внутригрупповых различий числовых данных в основных и контрольной группах применяли критерий Вилкоксона для связанных совокупностей. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$. Данные представлены в формате «среднее плюс-минус ошибка среднего».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Степень устойчивости к стрессорам, в том числе к хирургическому стрессу, традиционно оценивают по их адренкортикальной активности – уровню кортизола в плазме крови [6], который исследован нами у пациентов в динамике лечения послеоперационных грыж ПБС. На основании различий динамики кортизолемии пациенты были распределены на две подгруппы. В подгруппе А исходные значения кортизолемии превышали контрольные на $35,91 \pm 2,07\%$ ($p < 0,05$), к 1-м суткам после операции уровень кортизола 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 В исходный прирост уровня гормона (до лечения) был сопоставим с таковым в подгруппе А и составил $33,97 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$), тогда как к 1-м суткам после операции его прирост был максимально высоким по сравнению с контролем и составил $78,15 \pm 3,24\%$ ($p < 0,001$). По мере увеличения сроков исследования степень прироста кортизолемии постепенно снижалась, однако показатель по-прежнему превышал контрольный: к 5-м суткам – на $67,83 \pm 2,48\%$ ($p < 0,001$), а к 10-м суткам сохранялся выше контрольного на $45,74 \pm 1,93\%$ ($p < 0,05$). Выявленные

особенности кортизолемии у пациентов с послеоперационными грыжами ПБС согласуются с данными [26], которые установили хроническое повышение уровня кортизола, катехоламинов и маркеров воспаления при хроническом стрессе вследствие нарушений механизмов обратной связи.

Анализ содержания АКТГ в плазме крови пациентов продемонстрировал у пациентов подгруппы А исходно сниженный на $66,05 \pm 2,71\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем уровень гормона, который после оперативного вмешательства резко возрос (на $123,24 \pm 4,85\%$) по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а к 5-10-м суткам снижался соответственно на $24,72 \pm 1,06\%$ и $35,42 \pm 1,27\%$ ($p < 0,05$). Иной была динамика показателя у пациентов подгруппы В, у которых продукция АКТГ была ингибирована в течение всех сроков исследования. Так, исходно низкая (на $28,41 \pm 0,99\%$, $p < 0,05$) 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.

Степень сохранения функциональной связи между исследованными гормонами более объективно демонстрирует сравнение динамики показателей в послеоперационном периоде по сравнению с таковым до лечения (исходным). Оценка динамики уровня кортизола у пациентов подгруппы А в послеоперационном периоде по сравнению с исходным (до операции) позволила установить незначительное повышение кортизолемии в течение первых суток наблюдения (на $16,65 \pm 1,08\%$, $p < 0,01$), восстановление 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 В 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 снижался. 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 (рис. 1.).

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 подгруппы А, где он превышал исходный в $6,57$, $2,21$ и $1,90$ раза соответственно. Прирост плазменного уровня АКТГ у пациентов подгруппы В к 1-м суткам после аллогрениопластики был

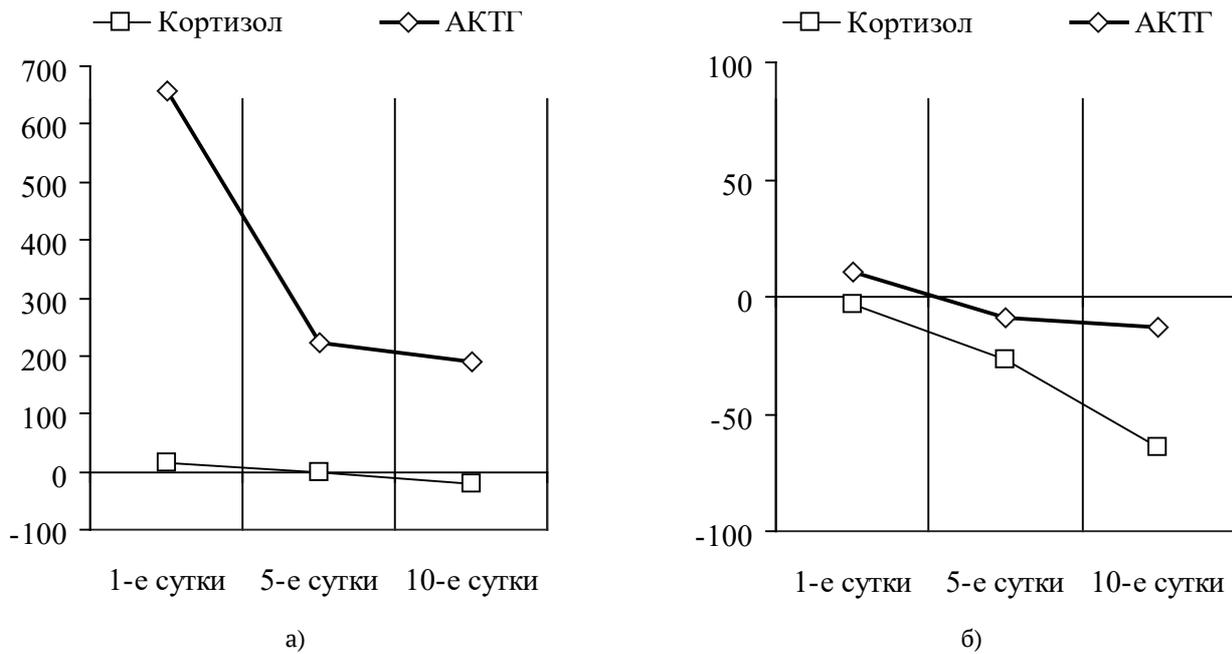


Рис. 1. Динамика прироста плазменного уровня кортизола и АКТГ у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки подгруппы А (а) и В (б) в % по сравнению с исходным после аллогерниопластики.

минимальным ($10,82 \pm 3,05\%$, $p > 0,05$) и недостоверно отличался от такового до лечения. В последующие сроки наблюдения показатель постепенно снижался и к 10-м суткам исследования был на $12,88 \pm 0,93\%$ меньше по сравнению с исходным ($p < 0,05$), что подтверждает выявленный выше репрессивный характер изменений содержания гормона у пациентов подгруппы В по сравнению с контролем.

Таким образом, многократно превышающий исходный резкий подъем концентрации гормона на 1-е сутки после операции у пациентов подгруппы А позволяет трактовать реакцию ГНС в первом случае как гиперреактивную. У пациентов подгруппы В, напротив, продукция гормонов в течение 1-5-х суток проявляла относительную резистентность и лишь к концу периода наблюдения была сходной с таковой в подгруппе А, что можно расценивать как гипореактивный ответ.

В литературе имеются отдельные подтверждения существования генетически различной активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной 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 P β IL-индуцированного IL-8) [6]. Показан стимулирующий эффект IL-1 β на экспрессию генов кортикотропин-рилизинг-гормона и вазопрессина [23]. При этом высказывалась гипоте-

за, что гиперактивность ГНС может быть вызвана уменьшением ингибирования обратной связи глюкокортикоидов, вызванного снижением передачи сигналов в ГНС, а также повышенной секрецией кортикотропин-рилизинг-гормона из гипоталамического паравентрикулярного ядра и внегипоталамических нейронов [14, 16]. Данные факты подтверждают вероятность дисбаланса функциональной обратной связи в ГНС, проявлением чего могут быть количественные диспропорции в изменении соотношения уровней кортизола и АКТГ. Jiang Z. и соавт. (2018) идентифицировали две популяции нейронов в гипоталамическом паравентрикулярном ядре, которые представляют новый локус контроля и интеграции для регуляции ГНС и координации реакции на стресс [8, 24, 33]: крупноклеточные нейроны I типа, секретирующие аргинин-вазопрессин или окситоцин, и парвоцеллюлярные нейроны II типа, которые синтезируют и секретируют кортикотропин-рилизинг-гормон, экспрессирующие рецептор типа 1, что позволяет модулировать выход ГНС [33] для координации нейроэндокринных реакций на стресс [11, 13]. В основе снижения чувствительности функциональной обратной связи в гипофизарно-надпочечниковом звене лежит взаимодействие глюкокортикоидных рецепторов с факторами транскрипции, индуцированными кортикотропин-рилизинг-гормоном и вазопрессинном, что имеет решающее значение для

поддержания ответов АКТГ в присутствии повышенных уровней глюкокортикоидов в плазме при хроническом стрессе [5, 20].

Выявленные различия количественного прироста кортизола и АКТГ у пациентов с послеоперационными грыжами в течение 10-ти суток после аллогерниопластики могут свидетельствовать о дисбалансе нейроэндокринной регуляции, проявляющейся в подгруппе А в течение 1-х суток после операции, а в подгруппе В – к 10-м суткам послеоперационного периода. В основе данного феномена может лежать хронический стресс, сопровождающий послеоперационные грыжи, при котором индуцируется подавление системной обратной связи между уровнем АКТГ и цитозольного глюкокортикоидного рецептора в структурах головного мозга [20]. Сохранение баланса кортизол-АКТГ в течение первых 5-ти суток после операции у пациентов подгруппы В и его восстановление у пациентов подгруппы А на 5-10-е сутки после аллогерниопластики может отражать привлечение альтернативных регуляторов (симпатическая нервная система, передний отдел гипоталамуса, цитокины, простагландины) для нормализации баланса гормонов в системе [38]. Так, провоспалительные цитокины, включая IL-1 β , IL-6 и TNF- α , могут также вызывать гормональные изменения, подобные тем, которые наблюдаются после воздействия стресса, а длительные стрессо-

вые реакции и цитокины в свою очередь могут нарушать пластичность нейронов и стимуляцию нейротрансмиссии [21, 22, 28].

С целью оценки роли молекул, вовлеченных в системный иммуновоспалительный ответ после аллогерниопластики, в изменении и/или восстановлении баланса гормонов ГГНС нами исследована динамика плазменного содержания цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и простагландина E2 (PGE₂). При сравнении динамики содержания IL-1 β в крови пациентов с послеоперационными грыжами выявили достоверное его снижение в подгруппе А 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. Исходно повышенный у пациентов подгруппы В уровень цитокина превышал контрольный во все сроки исследования с максимумом в течение 1-х суток после операции, хотя степень его прироста постепенно снижалась: на 1-е сутки после аллогерниопластики – на 68,4 \pm 3,27% (p<0,05), к 5-м суткам – на 27,84 \pm 1,33% (p<0,05), к 10-м суткам – на 17,04 \pm 0,75% (p<0,05).

Анализ динамики уровня IL-1 β у пациентов с послеоперационными грыжами после аллогерниопластики по сравнению с исходным (до лечения) продемонстрировал гетерогенные его изменения у пациентов с различным типом реактивности ГГНС. В подгруппе А реги-

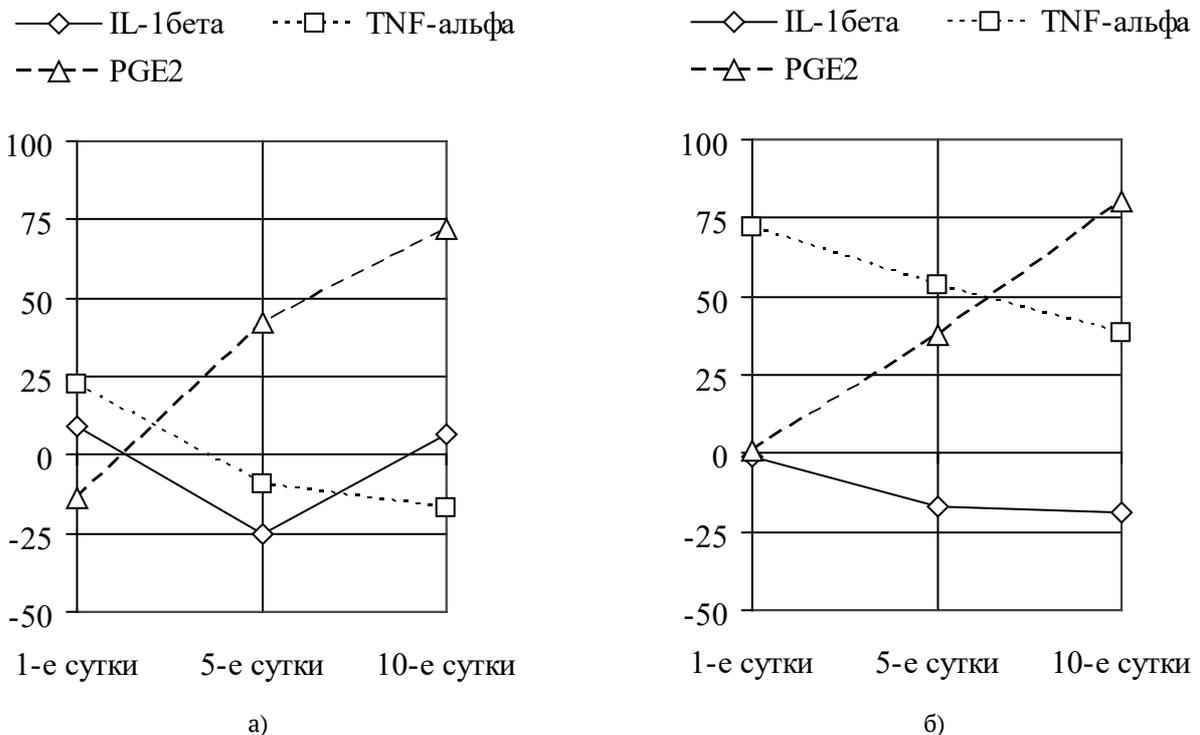


Рис. 2. Динамика прироста уровней IL-1 β , TNF- α и PGE₂ в плазме крови пациентов подгрупп А (а) и В (б) после аллогерниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

стрировали разнонаправленные и слабо выраженные в количественном отношении изменения уровня цитокина. 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 В характеризовались отсутствием реакции цитокина в 1-е сутки после операции и постепенным снижением концентрации IL-1 β 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 (рис. 2.).

Во II-й группе пациентов исходные средние значения содержания TNF- α составили $4,39 \pm 0,23$ пг/мл, что не отличалось от контрольных значений ($4,42 \pm 1,64$ пг/мл), причем в подгруппе А значения показателя составили $4,61 \pm 0,19$ пг/мл и недостоверно отличались от контроля, а в подгруппе В были ниже контроля на $20,81 \pm 0,96\%$ ($p < 0,05$).

В подгруппе А регистрировали повышение уровня TNF- α в течение 1-х суток послеоперационного периода на $27,60 \pm 1,04\%$ ($p < 0,001$) с последующим его восстановлением до контрольного уровня и снижением к концу исследования на $13,57 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в контроле. Для пациентов подгруппы В было характерно стабильно повышенное содержание TNF- α в плазме крови по мере увеличения сроков наблюдения. Так, в течение 1-х суток показатель возрос на $9,72 \pm 0,30\%$ ($p < 0,01$), к 5-м суткам – на $21,72 \pm 0,87\%$ ($p < 0,05$), а к 10-м суткам – на $36,42 \pm 1,06\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Анализ динамики показателя в послеоперационном периоде по сравнению с таковым до лечения позволил установить в подгруппе А повышение продукции TNF- α к 1-м суткам после операции с последующим его снижением к концу периода наблюдения. На 1-е сутки после операции показатель возрастал на $22,34 \pm 1,05\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, к 5-м суткам был ниже исходного на $9,54 \pm 0,72\%$ ($p > 0,05$), а к 10-м суткам снизился на $17,13 \pm 0,62\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с таковым до лечения. Пациенты подгруппы В характеризовались повышением содержания TNF- α в течение 1-10-х суток после операции при наивысшем его уровне на 1-е сутки (на $72,28 \pm 3,08\%$, $p < 0,001$), который по мере увеличения сроков исследования повышался и превышал таковой до лечения к 5-м суткам – на $38,57 \pm 1,49\%$ ($p < 0,05$), к 10-м суткам – на $53,71 \pm 1,64\%$ ($p < 0,05$).

Исходное содержание PGE2 у пациентов подгрупп А и В недостоверно отличалось от кон-

трольного ($50,25 \pm 11,83$ пг/мл) и было ниже его, составив соответственно $45,27 \pm 0,27$ пг/мл и $48,05 \pm 0,26$ пг/мл. В динамике послеоперационного периода уровень PGE2 у пациентов подгруппы А к 1-м суткам снижался на $22,42 \pm 0,99\%$ ($p > 0,05$) по сравнению с контролем, а затем значительно повышался к 5-м и 10-м суткам – соответственно на $27,86 \pm 1,21\%$ ($p > 0,05$) и $55,08 \pm 2,17\%$ ($p > 0,05$) по сравнению с контрольным. У пациентов подгруппы В к 1-м суткам после аллогерниопластики значения уровня PGE2 не отличались достоверно от контрольных, как и до операции, но возрастали значительно с 5-х суток послеоперационного периода (на $31,76 \pm 1,33\%$, $p > 0,001$ по сравнению с контролем) и продолжали повышаться до 10-х суток после операции (на $72,39 \pm 3,51\%$, $p > 0,001$) по сравнению с таковыми в контроле.

В ходе анализа динамики содержания PGE2 в послеоперационном периоде по сравнению с таковым до лечения у пациентов подгруппы А установили уменьшение показателя в течение первых суток после аллогерниопластики (на $13,86 \pm 0,80\%$ ($p > 0,05$, по сравнению с исходным) с последующим повышением к 5-м и максимальным приростом к 10-м суткам (соответственно на $41,92 \pm 2,08\%$, $p > 0,05$ и $72,14 \pm 3,34\%$, $p > 0,001$) по сравнению с таковым перед операцией. В подгруппе В не отмечали существенного изменения содержания эйкозаноида в течение 1-х суток после операции. В дальнейшем уровень PGE2 постепенно возрастал: к 5-м суткам – на $37,99 \pm 1,27\%$ ($p > 0,05$), а к 10-м суткам прирост показателя составил $80,29 \pm 3,99\%$ ($p > 0,05$) по сравнению с исходным, что превысило аналогичный в подгруппе А.

Выявленный многократный прирост уровня АКТГ у пациентов подгруппы А на 1-е сутки после аллогерниопластики сопровождался менее выраженным приростом IL-1 β и TNF- α на фоне повышенной концентрации кортизола может быть отражением «привыкания» IL-1 β к повторным стрессовым воздействиям по сравнению с другими стресс-реактивными цитокинами [12, 27]. Обращали на себя внимание антагонистические взаимоотношения между уровнем IL-1 β и кортизолом, имеющие место у пациентов подгруппы А к 10-м суткам, что может свидетельствовать о наличии метаболического синдрома и хронического воспаления [16, 17]. Установленные изменения баланса в продукции АКТГ и кортизола у данной подгруппы пациентов могут быть также следствием стимуляции секреции TNF- α , имеющей место в 1-е сутки после аллогерниопластики, а в последующие сроки исследования – активации гуанилатциклазо-высвобождающего циклического гуанозинмонофосфата, циклооксиге-

назы и липоксигеназы с выделением PGE2 [18]. При этом разнонаправленная динамика уровней IL-1 β и PGE2 свидетельствует о нивелировании аденозинмонофосфат-зависимого механизма стимулирующего действия PGE2 на продукцию IL-1 β [40].

Выявленная в подгруппе В отрицательная связь между продукцией TNF- α и реактивностью кортизола у пациентов с послеоперационными грыжами, выявленная на 5-е и усиливающаяся к 10-м суткам после операции, указывает на имеющиеся нарушения регуляции ГГНС и цитокинов иммунной системы [34, 37], при этом в условиях хронического стресса блокада продукции IL-1 β может служить компенсаторным механизмом, направленным на снижение высокой кортизолемии и облегчение стрессорных тканевых реакций [20]. Имеющийся при этом повышенный уровень АКТГ может быть следствием стимулирующего влияния PGE2 [16, 29].

Таким образом, в сложные ответы центральных нейроэндокринных и периферических путей на хронический стресс, имеющий место у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки, вовлечены провоспалительные цитокины и простагландины, которые регулируют «упреждающие» сигналы высвобождения глюкокортикоидов, интегрированные с нейронными путями, а также активируют компенсаторные «реактивные» ответы для погашения потенциально вредных для тканевого гомеостаза стрессорных факторов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки выявили в динамике после аллогерниопластики признаки гипер- и гипореактивного состояния центральной и периферической регуляции стрессреактивности в виде изменения функциональной обратной связи в ГГНС.

2. У пациентов с гипереактивным ответом ГГНС (подгруппа А) измененный баланс между плазменными уровнями АКТГ и кортизола имел место на 1-е сутки после аллогерниопластики, что было обусловлено ингибированием секреции провоспалительных цитокинов на фоне сохраняющейся до 10-х суток резистентности IL-1 β , обусловленной прогрессирующей гиперпродукцией PGE2.

3. У пациентов с гипореактивным типом ответа ГГНС изменения функциональной обратной связи проявлялись на 10-е сутки послеоперационного периода, что было обусловлено нарушением отрицательной взаимосвязи между повышенными уровнями кортизола и TNF- α , стимулированием продукции АКТГ избытком PGE2 и сопровождалось компенсаторной блокадой секреции IL-1 β .

4. Динамика провоспалительных цитокинов и PGE2 у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки отражает включение механизмов регуляции кортизолемии, объединяющих упреждающие, реактивные и компенсаторные сигналы высвобождения глюкокортикоидов в динамике после аллогерниопластики.

Г.А. Игнатенко¹, Н.М. Енгенов², Н.Н. Бондаренко¹

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 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

С целью исследования взаимосвязи центральных и системных механизмов реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проведен анализ динамики плазменного уровня кортизола, АКТГ, провоспалительных цитокинов и простагландина E2 у пациентов с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки после аллогерниопластики. Выявлены гиперреактивный и гипореактивный варианты ответа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Гиперреактивный ответ ГГНС на операционную травму проявлялся на 1-е сутки после операции в виде дисбаланса прироста содер-

жания АКТГ и кортизола, что сопровождалось снижением содержания IL-1 β и TNF- α на фоне гиперпродукции PGE2. Гипореактивный ответ ГГНС проявлялся изменением функциональной обратной связи на 10-е сутки после операции и был связан с ингибированием продукции IL-1 β и АКТГ, несмотря на компенсаторное повышение содержания в крови TNF- α , а также гиперсекрецией PGE2, подавляющей секрецию IL-1 β для поддержания уровня кортизолемии.

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

G.A. Ignatenko¹, N.M. Engenov², N.N. Bondarenko¹

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 HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH INCISIONAL ANTERIOR ABDOMINAL WALL HERNIAS

In order to study the relationship between the central and systemic mechanisms of reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, we analyzed the dynamics of the plasma level of cortisol, ACTH, pro-inflammatory cytokines and prostaglandin E2 in patients with incisional anterior abdominal wall hernias after allohernioplasty. Hyperreactive and hyporeactive variants of the response of the hypothalamic-adrenal gland were identified. The hyperreactive response of the HHNS to surgical trauma was manifested on the 1st day after the operation in the form of an imbalance in the increase in the

content of ACTH and cortisol, which was accompanied by a decrease in the content of IL-1β and TNF-α against the background of overproduction of PGE2. The hyporeactive response of the HHNS was manifested by a change in functional feedback on the 10th day after surgery and was associated with inhibition of IL-1β and ACTH production, despite a compensatory increase in blood TNF-α, and hypersecretion of PGE2, which suppresses IL-1β secretion to maintain cortisolemia.

Key words: hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cytokines, prostaglandins, allohernioplasty.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варюшина Е. А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации... автореф д.биол.наук. С-Пб; 2012. 46.
2. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. СПб: Питер; 2001. 576.
3. Клигуненко Е.Н., Лещев Д.П. Интенсивная терапия кровопотери. М.: МЕДпресс-информ; 2005. 108.
4. Овечкин А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008; 2: 49-62.
5. Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. Front Neuroendocrinol. 1994; 15 (4): 321-350.
6. Bacou E., Haurogné K., Mignot G., Allard M., et al. Acute social stress-induced immunomodulation in pigs high and low responders to ACTH. Physiol Behav. 2017; 169: 1-8.
7. 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, 20 (5): 1119. doi: 10.3390/ijms20051119
8. 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; 520 (1): 6-33.
9. 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.
10. Bryan N., Ashwin H., Smart N., et al. Systemic inflammatory cytokine analysis to monitor biomaterial augmented tissue healing. Int J Artif Organs. 2015; 38 (12): 651-658.
11. 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; 11 (1): 4-31.
12. 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; 18 (10): 2226. doi: 10.3390/ijms18102226
13. 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;12 (6): 717-727.
14. 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; 157: 2346-2355.
15. Gadek-Michalska A., Bugajski A.J., Bugajski J. Prostaglandins and interleukin-1b in the hypothalamic-pituitary-ad-

REFERENCES

1. Varyushina E. A. Provospalitel'nye tsitokiny v regulyatsii protsessov vospaleniya i reparatsii...avtoref d.biol.nauk. S-Pb; 2012. 46 (in Russian).
2. Zmushko E.I., Belozarov E.S., Mitin Yu.A. Klinicheskaya immunologiya. SPb: Piter; 2001. 576 (in Russian).
3. Kligunencko E.N., Leshchev D.P. Intensivnaya terapiya krovopoteri. M.: MEDpress-inform; 2005. 108 (in Russian).
4. Ovechkin A. M. Khirurgicheskii stress-otvet, ego patofiziologicheskaya znachimost' i sposoby modulyatsii. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli. 2008; 2: 49-62.5. Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. Front Neuroendocrinol. 1994; 15 (4): 321-350 (in Russian).
6. Bacou E., Haurogné K., Mignot G., Allard M., et al. Acute social stress-induced immunomodulation in pigs high and low responders to ACTH. Physiol Behav. 2017; 169: 1-8.
7. 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, 20 (5): 1119. doi: 10.3390/ijms20051119
8. 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; 520 (1): 6-33.
9. 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.
10. Bryan N., Ashwin H., Smart N., et al. Systemic inflammatory cytokine analysis to monitor biomaterial augmented tissue healing. Int J Artif Organs. 2015; 38 (12): 651-658.
11. 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; 11 (1): 4-31.
12. 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; 18 (10): 2226. doi: 10.3390/ijms18102226
13. 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;12 (6): 717-727.
14. 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; 157: 2346-2355.
15. Gadek-Michalska A., Bugajski A.J., Bugajski J. Prostaglandins and interleukin-1b in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal and

- renal response to systemic phenylephrine under basal and stress conditions. *Journal of physiology and pharmacology*. 2008, 59, 3, 563-575.
16. 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; 36 (3): 523-539.
 17. 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; 66 (3): 427-440.
 18. Gądek-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): 1655-1662.
 19. Golzari S.E., Nader N.D., Mahmoodpoor A. Underlying Mechanisms of Postoperative Pain After Laparoscopic Surgery. *JAMA Surg*. 2016; 151 (3): 295-296.
 20. Goshen I., Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol*. 2009; 30 (1): 30-45.
 21. 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; 5 (4): 453-479.
 22. 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.
 23. 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;16 (4): 348-355.
 24. Jiang Z., Rajamanickam S., Justice N.J. Local Corticotropin-Releasing Factor Signaling in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *J Neurosci*. 2018; 38 (8):1874-1890.
 25. 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; 1391 (1): 20-34.
 26. Karnes J.M., Daffner S.D., Watkins C.M. Multiple roles of tumor necrosis factor-alpha in fracture healing. *Bone*. 2015; 78: 87-93.
 27. 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; 29: e12514. doi: 10.1111/jne.12514
 28. Ma Q., Cai J-L., Pan X-J., et al. Effects of neuro-immunomodulation on healing of wound combined with local radiation injury in rats. *Chin J Traumatol*. 2017; 20 (5): 270-274.
 29. 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; 840: 174-184.
 30. Patel S., Maheshwari A., Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care*. 2016; 25 (1): 46-55.
 31. Radu P., Brătucu M., Garofil D., et al. The Role of Collagen Metabolism in the Formation and Relapse of Incisional Hernia. *Chirurgia (Bucur)*. 2015; 110 (3): 224-230.
 32. Radu P., Brătucu M., Garofil D., et al. Molecular factors of failure in incisional hernia surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2013; 108 (2): 193-198.
 33. Ramot A., Jiang Z., Tian J.B. et al. Hypothalamic CRFR1 is essential for HPA axis regulation following chronic stress. *Nat Neurosci*. 2017; 20 (3): 385-388.
 34. Rettori V., Fernandez-Solari J., Mohn C., et al. Nitric oxide at the crossroad of immunoneuroendocrine interactions. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1153: 35-47.
 35. 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; 27: 378-388.
 36. Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut stress conditions. *Journal of physiology and pharmacology*. 2008, 59, 3, 563-575.

36. 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.
37. 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; 236: 134-143.
38. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (6): 397-409.
39. 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.
40. 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; 150: 289-296.
- during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71: 219-240.
37. 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; 236: 134-143.
38. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (6): 397-409.
39. 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.
40. 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; 150: 289-296.