

УДК 617-089.844

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГРЫЖИ И РЕКОНСТРУКЦИИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ С ПОМОЩЬЮ СЕПАРАЦИОННОЙ ПЛАСТИКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Паршиков В.В.<sup>1,2</sup>, Зарубенко П.А.<sup>1</sup>, Архипова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, e-mail: pv1610@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская больница № 35», Нижний Новгород

В работе выполнено моделирование больших послеоперационных грыж у кроликов с последующей реконструкцией брюшной стенки способами Ramirez и Novitsky (TAR - transversus abdominis release). Оба вмешательства выполнены как с имплантацией сетки, так и без эндопротеза. Для контроля использована лапаротомия с обычным ушиванием брюшной стенки. Исследованы уровни провоспалительных цитокинов - интерлейкина 1 бета (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухолей (TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных - интерлейкина 10 (IL-10), трансформирующего фактора роста (TGFb1) с использованием иммуноферментного анализа (ELISA Cloud-Clone Corp., China) и спектрофотометра Epoch (BioTek, USA). Оценивали исходные показатели и их динамику на 3-и и 10-е сутки после операции. Распределение данных изучали тестом Shapiro – Wilk. В ряде последовательностей оно отличалось от нормального, поэтому для сравнения количественных показателей независимых выборок использовали критерий Mann – Whitney, в зависимых выборках - t-критерий Wilcoxon. Динамику в последовательности независимых выборок оценивали по Kruscal - Wallis. Концентрация IL-1 $\beta$  на 3-и сутки в группе TAR с протезированием была в 2 раза выше (21,06 пг/мл), чем в группе TAR без применения сетки (10,09 пг/мл), отличия достоверны. Уровень TNF $\alpha$  несколько возрастал на 10-е сутки и был достоверно выше после TAR (4,66 пг/мл), чем после Ramirez (3,91 пг/мл). Показатель IL-10 незначительно возрастал на 3-и сутки и далее сохранялся приблизительно на том же уровне, причем статистических различий между лапаротомией и сепарационными пластиками не было. Динамика TGFb1 была аналогичной, причем уровень достоверно повышался в группе животных, которым выполнялась операция TAR с сеткой (129,75 пг/мл от исходного 108,6 пг/мл). TAR ассоциирована с наибольшим влиянием на оба компонента цитокинового профиля в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: грыжа, цитокины, протезирующая пластика, передняя сепарация, задняя сепарация.

## CYTOKINE PROFILE OF THE POSTOPERATIVE PERIOD IN INCISIONAL HERNIA MODELING AND ABDOMINAL WALL RECONSTRUCTION WITH COMPONENTS SEPARATION USE IN EXPERIMENT

Parshikov V.V.<sup>1,2</sup>, Zarubenko P.A.<sup>1</sup>, Arkhipova E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: pv1610@mail.ru;

<sup>2</sup>State Budgetary Health Care Institution «City Hospital №35», Nizhny Novgorod

In experimental study large hernias in rabbits were modelled. Then abdominal wall reconstruction (AWR) by Ramirez and Novitsky (TAR - transversus abdominis release) was performed. Both operations were performed both with mesh implantation and without endoprostheses. Laparotomy with conventional abdominal wall suturing as control was used. The levels of interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ), interleukin 10 (IL-10) and transforming growth factor (TGFb1) were studied using enzyme immunoassay (ELISA Cloud-Clone Corp., China) and an Epoch spectrophotometer (BioTek, USA). Baseline indicators and their dynamics were assessed on days 3 and 10 after surgery. Data were studied using Shapiro-Wilk, Mann-Whitney, Wilcoxon and Kruscal - Wallis tests. IL-1 $\beta$  level on day 3 in the TAR group with mesh was 2 times higher (21.06 pg/ml) than in the TAR group without mesh (10.09 pg/ml), the differences were significant. The level of TNF $\alpha$  slightly increased on day 10 and was significantly higher after TAR (4.66 pg/ml) than after Ramirez (3.91 pg/ml). The IL-10 index increased slightly on day 3 and then remained approximately at the same level, and there were no statistical differences between laparotomy and AWR. TGFb1 level was significantly increased in the group TAR with mesh (129.75 pg/ml from the initial 108.6 pg/ml). TAR is associated with the greatest effect on both (pro-inflammatory and anti-inflammatory) components of the cytokine profile after surgery.

Keywords: hernia, mesh, cytokines, prosthetic repair, Ramirez, TAR.

По данным современных авторов, частота формирования грыж после открытых абдоминальных вмешательств превышает 20% [1]. В США ежегодно выполняется до 500 тыс. операций по поводу грыж [2]. Ведущим методом лечения пациентов с данной патологией является протезирующая пластика брюшной стенки [2]. Частота послеоперационных раневых осложнений при этом составляет 4-23%, до 10% осложнений ассоциированы непосредственно с сеткой [3]. Основной проблемой в данной области хирургии является оказание помощи особой категории больных - лицам с большими и сложными дефектами брюшной стенки [4]. Операции, выполняемые в таких случаях, относятся к наиболее сложным в техническом отношении, продолжительным и рискованным вмешательствам [5]. Основными вариантами хирургического пособия в описанных ситуациях являются передняя сепарация (anterior component separation technique - ACST, операция Ramirez) и задняя (posterior component separation technique - PCST или transversus abdominis release - TAR) [5-7]. Дискуссия по поводу данных операций включает вопросы целесообразности и безопасности применения ACST и PCST по сравнению с конвенциональной протезирующей пластикой брюшной стенки [4], а также возможности, преимущества и недостатки названных методик в сравнительном аспекте [8]. В качестве средств, позволяющих в раннем послеоперационном периоде сопоставить степень хирургической травмы и ответ организма на произведенное вмешательство, используется целый ряд лабораторных критериев. Особого внимания заслуживает цитокиновый ответ на вмешательство, который находится в поле зрения современных ученых [9]. В ряде исследований ставится задача сравнения течения послеоперационного периода при различных операциях герниологического профиля с помощью цитокинов в качестве средства объективного контроля иммунного, системного воспалительного ответа [10-12]. Авторы сравнивают течение послеоперационного периода в зависимости от имплантируемого эндопротеза, фармакологического обеспечения [13] и иных факторов. Экспериментальных исследований в данном разделе хирургии относительно немного [9; 10; 13]. Публикаций, в которых изучен цитокиновый профиль послеоперационного периода при сепарационной пластике, до настоящего времени не представлено.

Цель работы: изучить особенности цитокинового ответа в послеоперационном периоде при моделировании грыжи живота и последующей реконструкции брюшной стенки с помощью сепарационной пластики.

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена на 25 кроликах породы русская шиншилла с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 5 от 10.03.2021 г.) в соответствии с законодательством РФ («Правила гуманного обращения с лабораторными животными», «Деонтология медико-биологического эксперимента») и с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных [14]. Все

операции проведены под наркозом комбинацией препаратов Золетил 100 (25 мг/кг) и Ксилавет (3 мг/кг), вводимых внутримышечно. Осуществлялось адекватное обезболивание, были предприняты меры профилактики инфекций области хирургического вмешательства и стрессовых язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, проводились наблюдение и перевязки. Животные были поделены на 5 групп. Рандомизацию осуществляли методом конвертов. В первой группе ( $n=5$ ) выполняли срединную лапаротомию длиной 15 см с последующим стандартным ушиванием брюшной стенки (непрерывно, атравматичной нитью 2/0) и раны. В остальных группах на первом этапе моделировали послеоперационную грыжу больших размеров. С этой целью проводили такую же лапаротомию, после чего ушивали только кожу. Формирование больших послеоперационных грыж наблюдали в течение 30 суток. На втором этапе производили реконструкцию брюшной стенки с помощью сепарационной пластики. Во 2-й группе выполняли операции Ramirez II. Выполняли мобилизацию грыжевого мешка, билатерально проводили ретромускулярную диссекцию, рассекали апоневроз наружной косой мышцы живота латеральнее наружного края влагалища прямой мышцы живота и параллельно последнему, продолжали препаровку латерально между апоневрозом наружной косой мышцы живота и внутренней косой мышцей. Протезировали медиальный и латеральные сегменты брюшной стенки полипропиленовыми сетками ES 3030 (РФ). В 3-й группе осуществляли точно такие же вмешательства, но без этапа протезирования. В 4-й группе применяли способ TAR. Выполняли мобилизацию грыжевого мешка, билатерально проводили ретромускулярную диссекцию, пересекали поперечную мышцу живота с обеих сторон с последующей диссекцией в латеральном направлении, протезированием медиального и латеральных сегментов полипропиленовой сеткой ES 3030 (РФ). В 5-й группе применяли аналогичные операции, только без использования эндопротезов. Техника операций на брюшной стенке не отличалась от приемов, описанных разработчиками указанных операций и применяемых в клинической практике [5; 7; 8]. С целью стандартизации вмешательств основные этапы и технические приемы были ранее многократно отработаны авторами настоящего исследования в предыдущих экспериментах. Все особенности вышеуказанных вмешательств подробно описаны и находятся в свободном доступе. Распределение животных по группам показано в таблице 1.

Таблица 1  
Распределение животных по группам

Группа животных	Вариант операции	Количество животных
1	Лапаротомия	5

2	Ramirez II с сеткой	5
3	Ramirez II без сетки	5
4	TAR с сеткой	5
5	TAR без сетки	5

У всех животных оценивали содержание провоспалительных цитокинов: интерлейкина - 1 бета (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), а также противовоспалительных цитокинов: интерлейкина - 10 (IL-10), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF $\beta$ 1). Перечисленные показатели исследовали в плазме крови до вмешательства (исходный уровень), на 3-и сутки (фаза экссудации) и на 10-е сутки (фаза пролиферации) после операции с использованием иммуноферментного анализа (ELISA Cloud-Clone Corp., China) и оценивали на спектрофотометре Epoch (BioTek, USA) с использованием стандартных калибровочных кривых. После выполнения этапа моделирования грыж на 3-и сутки также исследовали уровни указанных цитокинов. Кровь для проведения лабораторных исследований отбирали утром из краевой вены уха животного в объеме 1,5 мл в пробирку типа Эппендорф. Для получения плазмы образцы крови центрифугировали в течение 30 минут после сбора при 3000 об/мин в течение 10 минут. Аликвотированные образцы плазмы по 150 мкл помещали в холодильник при -20 °C в течение 2 часов, затем хранили при -80 °C до анализа. Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 12.0. Данные на нормальность распределения изучали тестом Shapiro – Wilk. В ряде последовательностей распределение отличалось от нормального, поэтому для сравнения количественных показателей независимых выборок использовали критерий Mann – Whitney. Для сравнения данных в зависимых выборках использовали t-критерий Wilcoxon. Динамику в последовательности независимых выборок оценивали по Kruscal - Wallis. Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Подробные сведения о динамике IL-1 $\beta$  в плазме крови животных на этапах эксперимента приведены в таблице 2. В таблицах 2-5 уровни цитокинов приведены в пг/мл, Mean – среднее, Med – медиана, SD – стандартное отклонение, Q1 – Q3 – первый и третий квартили, IQR – интерквартильный размах (ИКР). Исходный уровень IL-1 $\beta$  до оперативных вмешательств составлял (Mean) 18,04 пг/мл, ИКР 12,71.

Таблица 2

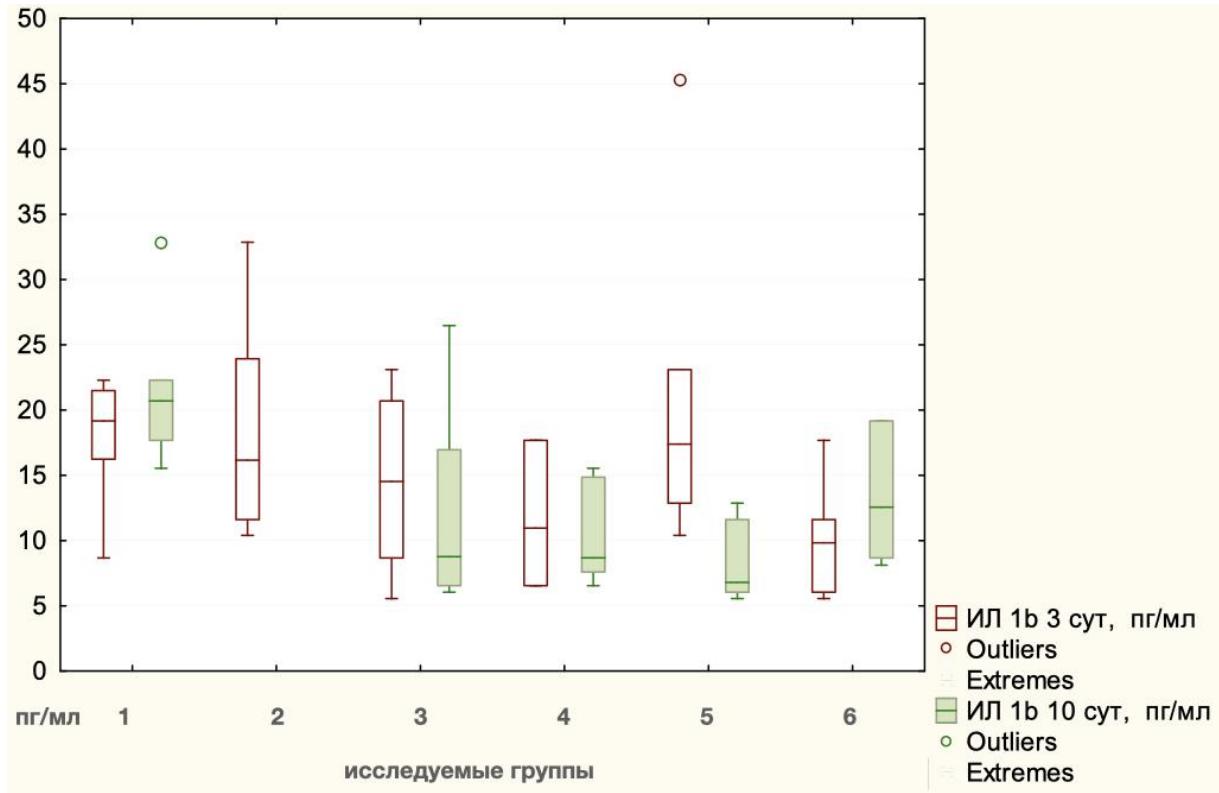
Динамика IL-1 $\beta$  в ходе эксперимента

Сроки забора крови	Группа	Mean	Med	SD	p, Shapiro - Wilk	Q1	Q3	IQR	p, Mann - Whitney	p, Kruskal - Wallis
--------------------	--------	------	-----	----	-------------------	----	----	-----	-------------------	---------------------

До операции	Все животные	18,04	15,54	8,52	0,4182	10,3 9	23,1 0	12,7 1			
3-и сутки после операции	Лапаротомия	17,57	19,17	5,50	0,3038	16,2 4	21,4 9	5,25	0,9272	0,1406	
	Моделирование грыжи	18,52	16,15	8,96	0,2345	11,6 1	23,9 3	12,3 2			
	Ramirez II с сеткой	14,52	14,53	6,76	0,8462	8,67	20,7 0	12,0 3	0,5752		
	Ramirez II без сетки	11,73	10,96	5,59	0,0317	6,54	17,6 8	11,1 4			
	TAR с сеткой	21,06	17,39	12,72	0,0843	12,8 7	23,1 0	10,2 3	0,0453		
	TAR без сетки	10,09	9,83	4,46	0,4863	6,04	11,6 1	5,56			
	Все животные	15,04	13,52	7,97	0,0006	9,23	19,9 3	10,7 0			
10-е сутки после операции	Лапаротомия	21,81	20,70	6,71	0,3360	17,6 8	22,2 9	4,61		0,0180	
	Ramirez II с сеткой	12,26	8,77	8,12	0,0899	6,54	16,9 5	10,4 1	0,9362		
	Ramirez II без сетки	10,31	8,68	3,89	0,1088	7,58	14,8 6	7,27			
	TAR с сеткой	8,28	6,80	3,13	0,0741	6,04	11,6 1	5,56	0,0547		
	TAR без сетки	13,37	12,56	4,90	0,2269	8,67	19,1 7	10,5 0			
	Все животные	12,91	11,61	6,88	0,0045	7,06	16,9 5	9,90			

На 3-и сутки после оперативного вмешательства данный показатель снизился до 15,04 пг/мл, ИКР 10,70 без достоверных отличий между видами оперативных вмешательств ( $p=0,1406$ , Kruscal - Wallis), но при детальном сравнении сепарационных пластик было отмечено влияние эндопротеза, особенно в группе TAR с протезированием (21,06 пг/мл, ИКР 10,23), где значение анализируемого показателя было достоверно выше по отношению к группе TAR без применения сетчатого имплантата (10,09 пг/мл, ИКР 5,56),  $p=0,045$ , Mann - Whitney. На 10-е сутки после оперативного вмешательства уровень IL-1 $\beta$  снизился до 12,91 пг/мл, ИКР 9,90. Статистически значимое снижение уровня анализируемого интерлейкина было отмечено в группе TAR с сеткой до 8,28 пг/мл, ИКР 5,56 ( $p= 0,046400$ , Wilcoxon). Имелись достоверные различия между видами оперативных вмешательств ( $p=0,0180$ , Kruscal - Wallis). При сравнении сепарационных пластик между собой различия статистически не были значимы ( $p=0,2139$ , Kruscal - Wallis). Значение IL-1 $\beta$  после лапаротомии 21,81 пг/мл ИКР 4,61 было достоверно выше по сравнению со значениями, полученными после сепарационных

пластик: Ramirez II - 10,31 пг/мл, ИКР 7,27 ( $p=0,01371$ , Mann - Whitney); TAR с сеткой - 8,28 пг/мл, ИКР 5,56 ( $p=0,008114$ , Mann – Whitney). Графическое отображение выполненного анализа представлено на рис. 1.



*Рис. 1. Динамика уровней IL-1 $\beta$  на этапах эксперимента: 1 - лапаротомия, 2 - моделирование грыжи, 3 - Ramirez II с сеткой, 4 - Ramirez II без сетки, 5 - TAR с сеткой, 6 - TAR без сетки*

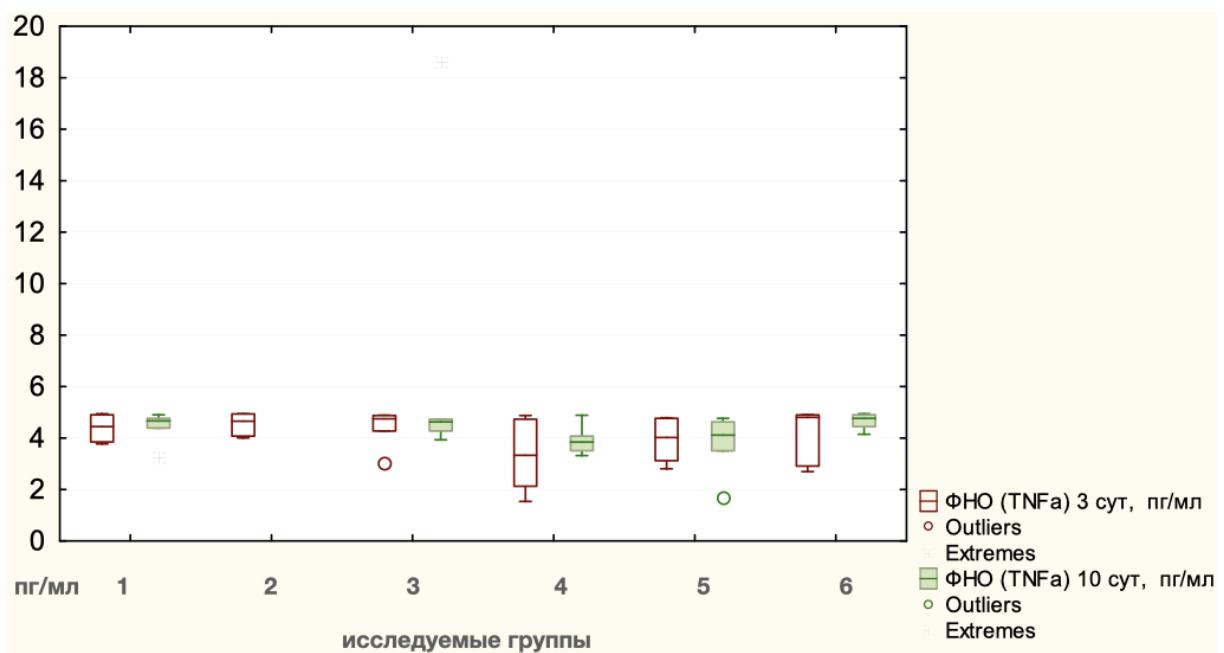
Среднее значение исходного уровня TNF $\alpha$  составляло 4,22 пг/мл, ИКР 0,93. На 3-и сутки после оперативного вмешательства значение данного показателя практически не изменилось и составляло 4,05 пг/мл, ИКР 1,46. Статистически значимых различий уровня TNF $\alpha$  между оперативными вмешательствами ( $p=0,2846$ , Kruscal - Wallis) и техниками разделения компонентов ( $p=0,2996$ , Kruscal - Wallis) не наблюдалось.

Точные данные по динамике уровня фактора некроза опухоли альфа в плазме крови отражены в таблице 3. На 10-е сутки отмечается небольшое повышение уровня TNF $\alpha$  в плазме до 4,72 пг/мл, ИКР 0,76. Отличий между группами животных не было ( $p=0,1071$ , Kruscal – Wallis). В то же время отмечается, что уровень TNF $\alpha$  статистически выше после TAR 4,66 пг/мл, ИКР 0,46, чем после Ramirez - 3,91 пг/мл, ИКР 0,57 ( $p=0,030640$ , Mann - Whitney). Графическое отображение изменений уровней TNF $\alpha$  на этапах эксперимента представлено на рис. 2.

Таблица 3

### Динамика уровня TNF $\alpha$ в ходе эксперимента

Сроки забора крови	Группа	Mean	Med	SD	p, Shapiro - Wilk	Q1	Q3	IQR	p, Mann - Whitney	p, Kruskal - Wallis	
До операции	Все животные	4,22	4,59	0,76	0,0007	3,77	4,70	0,93			
3-и сутки после операции	Лапаротомия	4,38	4,44	0,56	0,2174	3,85	4,90	1,05	0,6481	0,28 46	
	Моделирование грыжи	4,55	4,66	0,44	0,0604	4,08	4,94	0,86			
	Ramirez II с сеткой	4,43	4,75	0,73	0,0115	4,27	4,87	0,60	0,1495		
	Ramirez II без сетки	3,32	3,33	1,38	0,5215	2,13	4,73	2,61			
	TAR с сеткой	3,92	4,02	0,91	0,1049	3,12	4,76	1,64	0,4712		
	TAR без сетки	4,17	4,80	1,06	0,0064	2,91	4,90	1,98			
	Все животные	4,05	4,39	0,96	0,0001	3,42	4,87	1,46			
10-е сутки после операции	Лапаротомия	4,39	4,67	0,68	0,0674	4,39	4,76	0,37		0,10 71	
	Ramirez II с сеткой	6,80	4,63	5,80	0,0001	4,27	4,73	0,46	0,0927		
	Ramirez II без сетки	3,91	3,85	0,56	0,5116	3,51	4,08	0,57			
	TAR с сеткой	3,80	4,11	1,14	0,1029	3,51	4,63	1,12	0,0547		
	TAR без сетки	4,66	4,76	0,31	0,2329	4,44	4,90	0,46			
	Все животные	4,72	4,44	2,76	0,0000	4,00	4,76	0,76			



*Рис. 2. Динамика уровней TNF $\alpha$  на этапах эксперимента: 1 - лапаротомия, 2 - моделирование грыжи, 3 - Ramirez II с сеткой, 4 - Ramirez II без сетки, 5 - TAR с сеткой, 6 - TAR без сетки*

Сводные данные по уровню интерлейкина 10 приведены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика IL-10 в ходе эксперимента

Сроки забора крови	Группа	Mean	Med	SD	p, Shapiro - Wilk	Q1	Q3	IQR	p, Mann - Whitney	p, Kruskal - Wallis	
До операции	Все животные	42,80	37,73	16,54	0,2509	29,84	55,20	25,35			
3-и сутки после операции	Лапаротомия	54,91	55,20	21,16	0,4835	54,74	65,60	10,86	0,4113	0,33 72	
	Моделирование грыжи	49,07	52,16	11,72	0,3588	43,20	57,48	14,28			
	Ramirez II с сеткой	52,41	51,99	12,82	0,3403	40,82	66,09	25,28	0,6889		
	Ramirez II без сетки	48,25	40,68	22,48	0,5382	35,54	68,09	32,55			
	TAR с сеткой	80,72	66,30	45,21	0,0962	49,88	92,47	42,58	0,1735		
	TAR без сетки	52,54	39,66	28,95	0,1006	32,26	83,94	51,68			
	Все животные	52,47	46,07	25,68	0,0000	36,98	58,88	21,90			
10-е сутки после операции	Лапаротомия	40,08	41,21	4,93	0,2330	40,42	41,61	1,18		0,76 04	
	Ramirez II с сеткой	41,25	42,00	5,78	0,2377	40,82	43,20	2,39	0,6889		
	Ramirez II без сетки	51,51	45,41	18,05	0,0248	39,65	53,53	13,88			
	TAR с сеткой	64,12	47,14	51,84	0,0033	35,13	57,02	21,89	0,4233		
	TAR без сетки	58,34	40,27	51,53	0,0007	35,13	44,42	9,29			
	Все животные	51,44	42,00	33,34	0,0000	38,88	48,60	9,72			

Исходное значение данного интерлейкина составляло 42,80 пг/мл, ИКР 25,35. На 3-и сутки после оперативного вмешательства исследуемый показатель повысился до 52,47 пг/мл, ИКР 21,90, достоверных различий между видами операций не наблюдалось ( $p=0,3372$ , Kruscal – Wallis). На 10-е сутки среднее значение данного цитокина практически не изменилось и составляло 51,44 пг/мл, ИКР 9,72. Статистических различий значений IL-10 между лапаротомией и сепарационными пластиками не было ( $p=0,7604$ , Kruscal – Wallis).

Статистические данные по динамике TGFb1 в ходе эксперимента представлены в таблице 5. Исходное значение данного показателя составляло (Mean) 108,60 пг/мл, ИКР 13,61. После проведения операций у животных уровень TGFb1 к 3-м суткам повысился до 121,73 пг/мл, ИКР 34,16. Графическое отображение изменений показателей TGFb1 в ходе эксперимента отражено на рис. 3.

Таблица 5

Динамика TGFb1 в ходе эксперимента

Сроки забора крови	Группа	Mean	Med	SD	p, Shapiro - Wilk	Q1	Q3	IQR	p, Mann - Whitney	p, Kruskal - Wallis	
До операции	Все животные	108,60	105,06	15,78	0,0075	99,47	113,08	13,61			
3-и сутки после операции	Лапаротомия	129,99	123,72	23,57	0,8776	118,95	146,13	27,19	1,0000	0,80 27	
	Моделирование грыжи	130,56	126,20	20,85	0,4769	118,95	153,94	34,99			
	Ramirez II с сеткой	123,53	121,36	25,09	0,6344	107,33	129,80	22,47	0,9362		
	Ramirez II без сетки	128,40	120,80	40,66	0,4919	89,70	157,90	68,20			
	TAR с сеткой	112,32	106,30	26,23	0,8021	97,27	134,74	37,48	0,9362		
	TAR без сетки	116,32	123,81	22,09	0,2768	96,17	133,50	37,33			
10-е сутки после операции	Все животные	121,73	118,95	25,71	0,2965	100,58	134,74	34,16			
	Лапаротомия	118,29	106,19	24,85	0,1805	105,06	123,72	18,66		0,2298 0,32 10	
	Ramirez II с сеткой	123,77	120,80	30,66	0,1754	97,27	150,02	52,75			
	Ramirez II без сетки	101,51	98,39	15,62	0,2624	86,53	118,95	32,42			
	TAR с сеткой	129,75	122,02	36,83	0,1679	103,93	135,99	32,06	0,9362		
	TAR без сетки	126,53	123,91	21,41	0,6458	111,92	138,50	26,58			
	Все животные	120,03	113,08	27,02	0,0214	100,58	135,99	35,41			

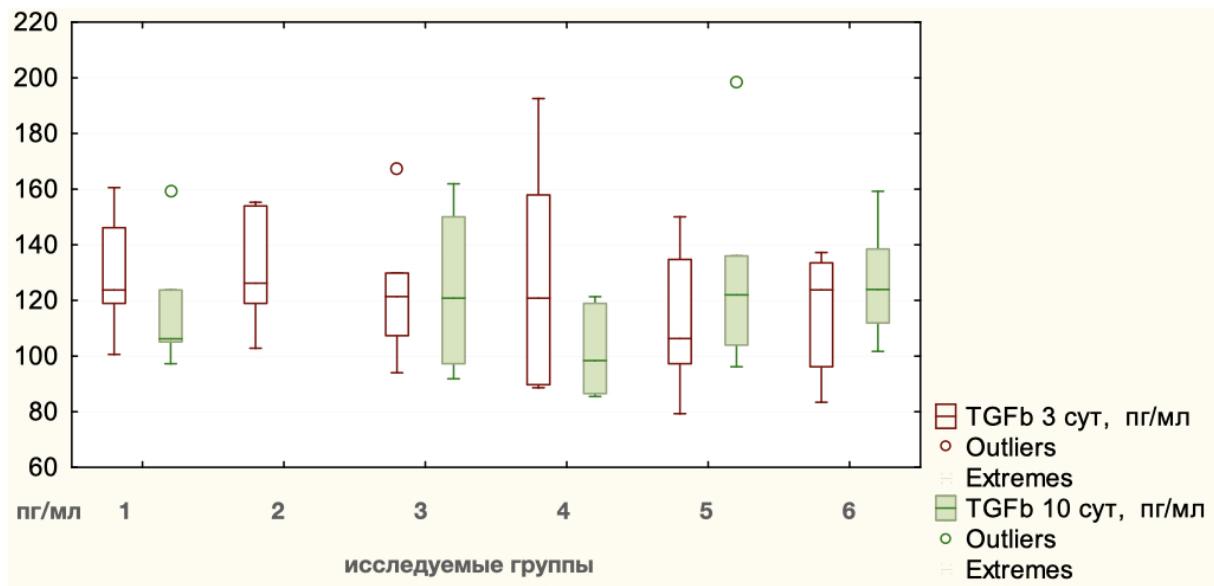


Рис. 3. Динамика уровней TGFb1 в ходе эксперимента: 1 - лапаротомия, 2 - моделирование грыжи, 3 - Ramirez II с сеткой, 4 - Ramirez II без сетки, 5 - TAR с сеткой, 6 - TAR без сетки

Отличий между видами оперативных вмешательств не было ( $p=0,8027$ , Kruscal – Wallis). Тот же показатель на 10-е сутки практически не изменился и составлял (Mean) 120,03 пг/мл, ИКР 35,41. В то же время в группе животных, которым выполнялась TAR с сеткой, отмечено достоверное повышение данного показателя до 129,75 пг/мл, ИКР 32,06 ( $p=0,043115$ , Wilcoxon). Различий по уровню данного показателя между лапаротомией и сепарационными пластиками не было ( $p=0,3210$ , Kruscal – Wallis). При сравнении значений TGFb1 после сепарационных пластик между собой также не было отмечено достоверных отличий ( $p=0,2318$ , Kruscal – Wallis).

По данным литературы, наиболее изучаемыми показателями послеоперационного периода, имеющими отношение к системной воспалительной реакции и цитокиновому профилю, являются CRP (C - реактивный белок), интерлейкины 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, TNF- $\alpha$ , TGFb1, VEGF (vascular endothelial growth factor),  $\beta$ -FGF (fibroblast growth factor) и ряд других показателей [10; 11; 15]. CRP расценивают как маркер острой фазы [9; 10] и предиктор воспалительных осложнений после операций герниологического профиля. Для сопоставления аналогичных по смыслу и показаниям операций (например, операция Лихтенштейна и трансабдоминальная преперitoneальная пластика при паховой грыже) исследователи сравнивают в динамике несколько показателей, принадлежащих к различным группам цитокинов - провоспалительных и противовоспалительных [12]. В рамках представленного исследования мы руководствовались таким же подходом. Предполагается, что более сложные и травматичные вмешательства вызывают значительные изменения уровней цитокинов, чем меньшие по объему и степени хирургической агрессии. Соответственно, близкие по масштабу

и влиянию на организм операции будут иметь близкие по динамике цитокиновые профили [12]. Данные, полученные в настоящей работе, не противоречат ранее проведенным исследованиям, поскольку изучаемые вмешательства (Ramirez и TAR) в клинической практике имеют общепризнанные и во многом аналогичные показания, сопоставимую продолжительность и травматичность [6-8]. Приведенные в настоящей работе данные также свидетельствуют о том, что цитокиновый профиль послеоперационного периода у рассматриваемых операций является во многом сопоставимым. В нашем исследовании показатели IL-1 $\beta$  имели сходную динамику. С другой стороны, задняя сепарация представляется большинству авторов более сложной в техническом отношении операцией с более обширной зоной диссекции тканей [6; 8]. Результаты экспериментального исследования во многом подтверждают эти мнения. TAR оказывает более выраженное воздействие на оба компонента (провоспалительный и противовоспалительный). На 3-и сутки уровень IL-1 $\beta$  в группе TAR с сеткой был выше (21,06 пг/мл) по сравнению с группой Ramirez с сеткой (14,06 пг/мл). Уровень TNF $\alpha$  возрастал на 10-е сутки и был достоверно выше после операции TAR (4,66 пг/мл), чем после Ramirez II (3,91 пг/мл). Влияние имплантации сетки также имеет значение. Принято считать, что эндопротез не оказывает какого-либо специфического воздействия на иммунную систему [11], однако имплантацию столь большого инородного тела в брюшную стенку нельзя не учитывать (при осуществлении TAR обычно используют сетку размером 30x30 см). Следует иметь в виду, что у человека сепарационная пластика выполняется только с имплантацией сетки, что важно при оценке экспериментальных данных и их экстраполяции на клиническую практику. Концентрация IL-1 $\beta$  на 3-и сутки в группе TAR с протезированием была в 2 раза выше (21,06 пг/мл), чем в группе TAR без применения сетки (10,09 пг/мл), отличия достоверны. Показатель IL-10 незначительно возрастал на 3-и сутки и далее сохранялся приблизительно на том же уровне, причем статистических различий между лапаротомией и сепарационными пластиками не было. Динамика TGF $\beta$ 1 была аналогичной, причем уровень достоверно повышался в группе животных, которым выполнялась операция TAR с сеткой (129,75 пг/мл от исходного 108,6 пг/мл).

**Заключение.** Цитокиновый профиль послеоперационного периода после ACST и PCST имел общие черты. Максимальные изменения уровней цитокинов наблюдали в группе TAR, особенно с применением сетки. Это касалось как провоспалительного компонента, так и противовоспалительного. Следует полагать, что именно задняя сепарация с имплантацией эндопротеза ассоциирована с наибольшим влиянием на оба компонента цитокинового профиля в послеоперационном периоде. Это вполне соответствует общепринятым клиническим представлениям о масштабе данного вмешательства, обширности диссекции тканей в ходе операции и степени ее сложности.

## **Список литературы**

1. Harji D., Thomas C., Antoniou S.A., Chandraratan H., Griffiths B., Henniford B.T., Horgan L, Köckerling F., López-Cano M., Massey L., Miserez M., Montgomery A., Muysoms F., Poulose B.K., Reinpold W., Smart N. NoSTRA HarMoNY. A systematic review of outcome reporting in incisional hernia surgery. *BJS Open.* 2021. vol. 5. no. 2. P. 006. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab006.
2. Devin C.L., Olson M.A., Tastaldi L., Zheng R., Berger A.C., Palazzo F. Surgical management of infected abdominal wall mesh: an analysis using the American Hernia Society Quality Collaborative. *Hernia.* 2021. vol. 25. no. 6. P. 1529-1535. DOI: 10.1007/s10029-020-02355-8.
3. Lu Y., Chen D.C., MacQueen I.T. General Surgery: Management of postoperative complications following ventral hernia repair and inguinal hernia repair. *Surg Clin North Am.* 2021. vol. 101. no. 5. P. 755-766. DOI: 10.1016/j.suc.2021.05.018.
4. Rabie M., Abdelnaby M., Morshed M., Shalaby M. Posterior component separation with transversus abdominis muscle release versus mesh-only repair in the treatment of complex ventral-wall hernia: a randomized controlled trial. *BMC Surg.* 2022. vol. 22. no. 1. P. 346. DOI: 10.1186/s12893-022-01794-7.
5. Novitsky Y.W., Fayeziadeh M., Majumder A., Neupane R., Elliott H.L., Orenstein S.B. Outcomes of posterior component separation with transversus abdominis muscle release and synthetic mesh sublay reinforcement. *Ann Surg.* 2016. vol. 264. no. 2. P. 226-32. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001673.
6. Hodgkinson J.D., Leo C.A., Maeda Y., Bassett P., Oke S.M., Vaizey C.J., Warusavitarne J. A meta-analysis comparing open anterior component separation with posterior component separation and transversus abdominis release in the repair of midline ventral hernias. *Hernia.* 2018. vol. 22. no. 4. P. 617-626. DOI: 10.1007/s10029-018-1757-5.
7. Scheuerlein H., Thiessen A., Schug-Pass C., Köckerling F. What do we know about component separation techniques for abdominal wall hernia repair? *Frontiers in surgery.* 2018. vol. 5. P. 24. DOI: 10.3389/fsurg.2018.00024.
8. Novitsky Y.W., Belyansky I. Discussion: anterior versus posterior component separation: which is better? *Plast Reconstr Surg.* 2018. vol. 142. no. 3. P. 56-57. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004880.
9. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Леонтьев А.Е., Миронов А.А., Никольский В.О., Евсюков Д.А., Емельянов В.А. Фармакологическое сопровождение периоперационного периода имплантации сетчатого полипропиленового протеза (экспериментальное

исследование) Исследования и практика в медицине. 2022. Т. 9. № 1. С. 91-102. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-1-8.

10. Kokotovic D., Burcharth J., Helgstrand F., Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2017. vol. 402. no. 7. P. 1023-1037. DOI: 10.1007/s00423-017-1618-1.
11. Kowalik C.R., Zwolsman S.E., Malekzadeh A., Roumen R.M.H., Zwaans W.A.R., Roovers J.W.P.R. Are polypropylene mesh implants associated with systemic autoimmune inflammatory syndromes? A systematic review. *Hernia.* 2022. vol. 26. no. 2. P. 401-410. DOI: 10.1007/s10029-021-02553-y.
12. Quispe M.R.F., Salgado Júnior W. Transabdominal preperitoneal (TAPP) versus open Lichtenstein hernia repair. Comparison of the systemic inflammatory response and the postoperative pain. *Acta Cir Bras.* 2019. vol. 34. no. 2. P. 201900206. DOI: 10.1590/s0102-8650201900206.
13. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Евсюков Д.А., Леонтьев А.Е., Никольский В.О., Миронов А.А., Панюшкин А.В., Фирсова А.О. Фармакологическая регуляция реакции воспаления при имплантации сетчатого протеза в лечении пациентов с наружными грыжами живота. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2022. Т. 15. № 2. С. 122-130. DOI: 10.18499/2070-478X- 2022-15-2-122-130.
14. Smith A.J. Guidelines for planning and conducting high-quality research and testing on animals. *Lab Anim Res.* 2020. vol. 36. P. 21. DOI: 10.1186/s42826-020-00054-0.
15. Janet J., Derbal S., Durand Fontanier S., Bouvier S., Christou N., Fabre A., Fredon F., Rivaille T., Valleix D., Mathonnet M., Taibi A. C-reactive protein is a predictive factor for complications after incisional hernia repair using a biological mesh. *Sci Rep.* 2021. vol. 11. no. 1. P. 4379. DOI: 10.1038/s41598-021-83663-6.