

## 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 (TGF $\beta$ 1) 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 Kruskal - 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 возрос 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 возрос 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). 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 endoprosthesis. 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 (TGF $\beta$ 1) 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 Kruskal - 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. TGF $\beta$ 1 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 Kruskal - 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<br>9 | 23,1<br>0 | 12,7<br>1 |        |            |  |
| 3-и сутки после операции  | Лапаротомия          | 17,57 | 19,17 | 5,50  | 0,3038 | 16,2<br>4 | 21,4<br>9 | 5,25      | 0,9272 | 0,140<br>6 |  |
|                           | Моделирование грыжи  | 18,52 | 16,15 | 8,96  | 0,2345 | 11,6<br>1 | 23,9<br>3 | 12,3<br>2 |        |            |  |
|                           | Ramirez II с сеткой  | 14,52 | 14,53 | 6,76  | 0,8462 | 8,67      | 20,7<br>0 | 12,0<br>3 | 0,5752 |            |  |
|                           | Ramirez II без сетки | 11,73 | 10,96 | 5,59  | 0,0317 | 6,54      | 17,6<br>8 | 11,1<br>4 |        |            |  |
|                           | TAR с сеткой         | 21,06 | 17,39 | 12,72 | 0,0843 | 12,8<br>7 | 23,1<br>0 | 10,2<br>3 | 0,0453 |            |  |
|                           | TAR без сетки        | 10,09 | 9,83  | 4,46  | 0,4863 | 6,04      | 11,6<br>1 | 5,56      |        |            |  |
|                           | Все животные         | 15,04 | 13,52 | 7,97  | 0,0006 | 9,23      | 19,9<br>3 | 10,7<br>0 |        |            |  |
| 10-е сутки после операции | Лапаротомия          | 21,81 | 20,70 | 6,71  | 0,3360 | 17,6<br>8 | 22,2<br>9 | 4,61      | 0,9362 | 0,018<br>0 |  |
|                           | Ramirez II с сеткой  | 12,26 | 8,77  | 8,12  | 0,0899 | 6,54      | 16,9<br>5 | 10,4<br>1 |        |            |  |
|                           | Ramirez II без сетки | 10,31 | 8,68  | 3,89  | 0,1088 | 7,58      | 14,8<br>6 | 7,27      | 0,0547 |            |  |
|                           | TAR с сеткой         | 8,28  | 6,80  | 3,13  | 0,0741 | 6,04      | 11,6<br>1 | 5,56      |        |            |  |
|                           | TAR без сетки        | 13,37 | 12,56 | 4,90  | 0,2269 | 8,67      | 19,1<br>7 | 10,5<br>0 |        |            |  |
|                           | Все животные         | 12,91 | 11,61 | 6,88  | 0,0045 | 7,06      | 16,9<br>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 отличия между видами оперативных вмешательств ( $p=0,0180$ , Kruscal - Wallis). При сравнении сепарационных пластик между собой отличия 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.

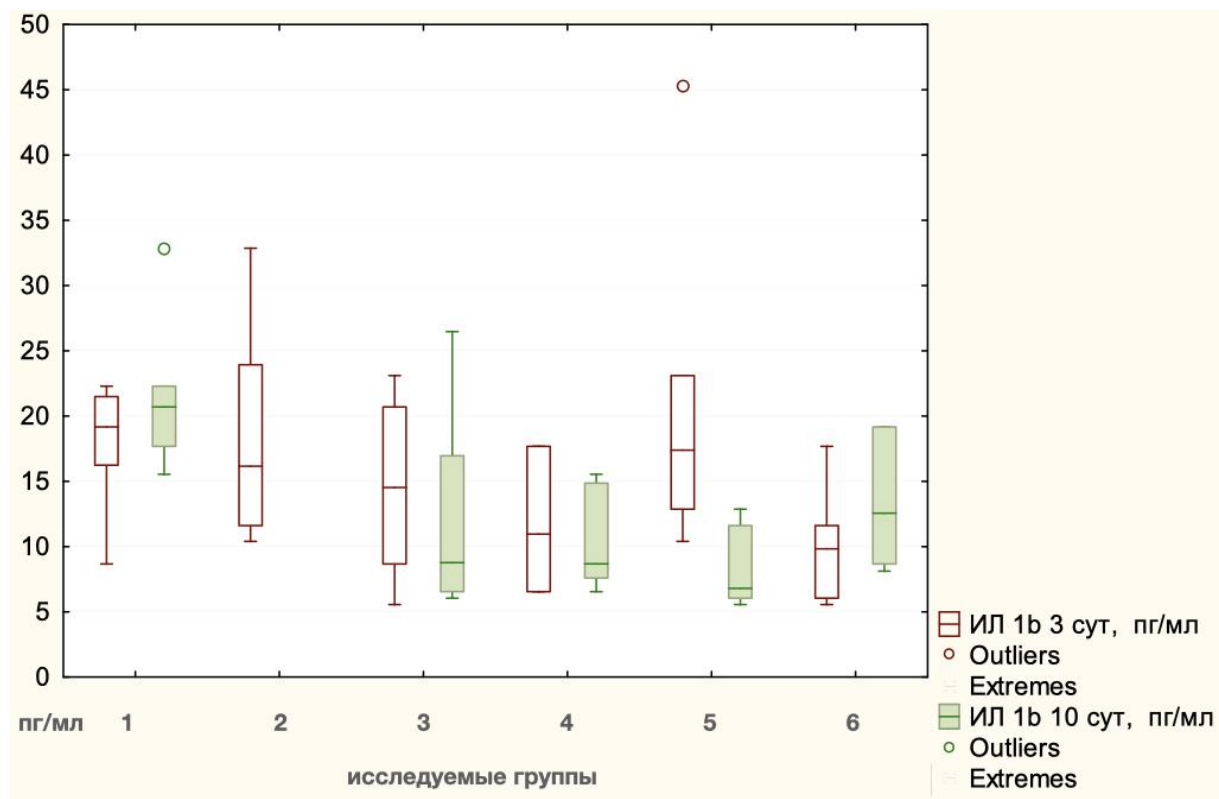


Рис. 1. Динамика уровней ИЛ-1 $\beta$  на этапах эксперимента: 1 - лапаротомия, 2 - моделирование грыжи, 3 - Ramirez II с сеткой, 4 - Ramirez II без сетки, 5 - TAR с сеткой, 6 - TAR без сетки

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.

### 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            | 0,2846              |
|                           | 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 |                   | 0,1071              |
|                           | 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 |                   |                     |

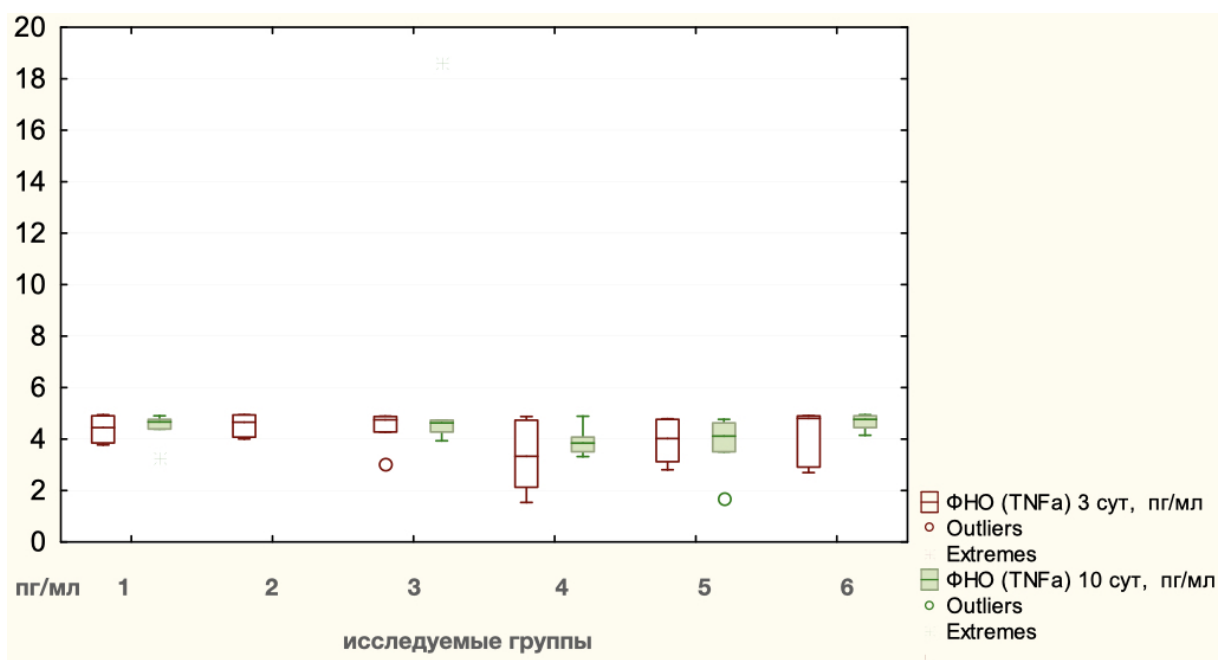


Рис. 2. Динамика уровней TNF $\alpha$  на этапах эксперимента: 1 - лапаротомия, 2 - моделирование грыжи, 3 - Ramirez II с сеткой, 4 - Ramirez II без сетки, 5 - TAR с сеткой, 6 - TAR без сетки

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            | 0,3372              |
|                           | 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  | 0,6889            | 0,7604              |
|                           | Ramirez II с сеткой  | 41,25 | 42,00 | 5,78  | 0,2377            | 40,82 | 43,20 | 2,39  |                   |                     |
|                           | Ramirez II без сетки | 51,51 | 45,41 | 18,05 | 0,0248            | 39,65 | 53,53 | 13,88 | 0,4233            |                     |
|                           | TAR с сеткой         | 64,12 | 47,14 | 51,84 | 0,0033            | 35,13 | 57,02 | 21,89 |                   |                     |
|                           | 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 ( $p=0,3372$ , Kruskal – 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 пластики не было ( $p=0,7604$ , Kruskal – 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            | 0,8027              |
|                           | 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 |                   |                     |
|                           | Все животные         | 121,73 | 118,95 | 25,71 | 0,2965            | 100,58 | 134,74 | 34,16 |                   |                     |
| 10-е сутки после операции | Лапаротомия          | 118,29 | 106,19 | 24,85 | 0,1805            | 105,06 | 123,72 | 18,66 | 0,2298            | 0,3210              |
|                           | 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 | 0,9362            |                     |
|                           | TAR с сеткой         | 129,75 | 122,02 | 36,83 | 0,1679            | 103,93 | 135,99 | 32,06 |                   |                     |
|                           | 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 |                   |                     |

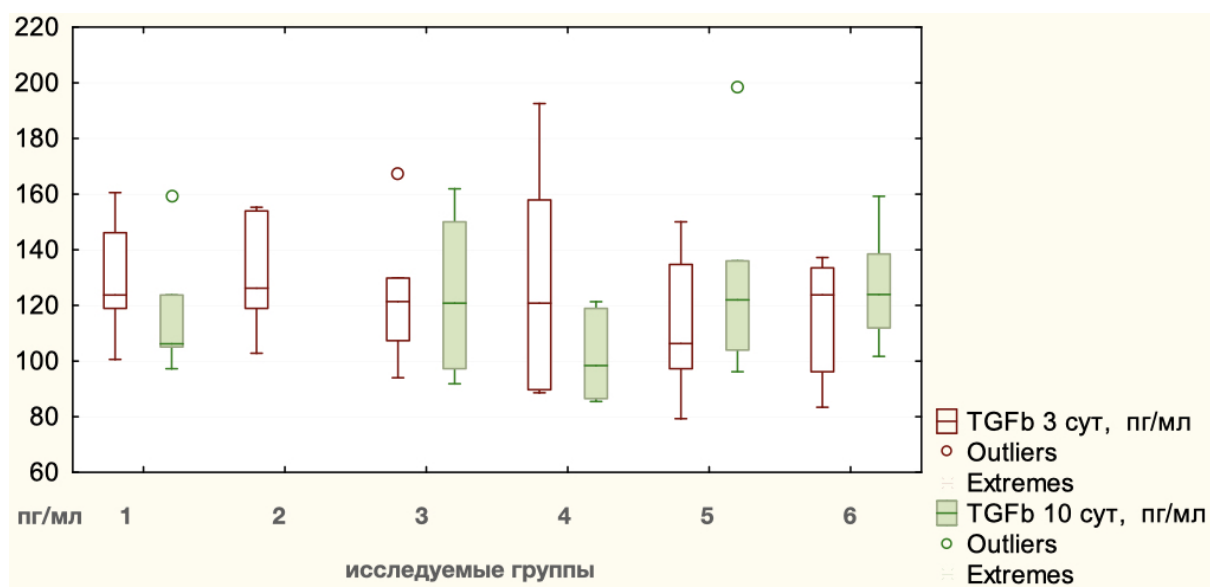


Рис. 3. Динамика уровней TGFb1 в ходе эксперимента: 1 - лапаротомия, 2 - моделирование грыжи, 3 - Ramirez II с сеткой, 4 - Ramirez II без сетки, 5 - TAR с сеткой, 6 - TAR без сетки

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 (С - 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 преперитонеальная 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., Poulou B.K., Reinhold 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., Favezizadeh 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. Лукьянычев 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.