Эндоскопическая хирургия
2019, т. 25, №1, с. 61-68
https://doi.org/10.17116/endoskop20192501161

Endoscopic Surgery =
Endoskopicheskaya khirurgiya 2019, vol.25, no 1, pp. 61-68
https://doi.org/10.17116/endoskop20192501161

К вопросу о перитонеальной дисфункции при лапароскопической хирургии (сообщение 1)

© Проф., член-корр. РАН А.В. САЖИН, к.м.н., доц. Г.Б. ИВАХОВ,
асп. Е.А. СТРАДЫМОВ, д.м.н., проф. В.А. ПЕТУХОВ

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и факультетская университетская клиника им. В.С. Савельева, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одновременно с успехами и накоплением практического опыта в лапароскопической хирургии все чаще стали возникать вопросы, связанные с техническими особенностями вмешательств. В первую очередь это касается изменений брюшины. Налицо тесная взаимосвязь двух важнейших процессов, возникающих на месте повреждения или агрессии мезотелиоцитов, — дисфункции эндотелия и дисфункции мезотелия. Эта взаимосвязь наиболее полно представлена в современной теории эпителиально-эндотелиальной дисфункции, интегрирующей оба вышеуказанных процесса в эпителии и эндотелии любого органа. Что же происходит в этой сложной системе при лапароскопии? Обратимы ли возникающие изменения? Можно ли предупредить или, по крайней мере, уменьшить лапароскопическое ремоделирование брюшины? Экспериментальные исследования показали, что степень перитонеальной дисфункции зависит от величины давления газа и продолжительности вмешательства (т.е. интенсивности и длительности пневмоперитонеума). Отдельного рассмотрения требует вопрос о влиянии лапароскопии на брюшину при перитоните, так как все чаще лапароскопические вмешательства применяются при лечении перитонита различной этиологии. В связи с этим лапароскопические вмешательства необходимо рассматривать не только как высокоэффективные хирургические технологии, но и как объект для дальнейших фундаментальных научных, экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: *лапароскопия, перитонеальная дисфункция, пневмоперитонеум.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сажин Александр Вячеславович — д.м.н., проф., член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова;
https://orcid.org/0000-0001-6188-6093;
Ивахов Георгий Богданович — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; https://orcid.org/0000-0002-9773-4953;
Страдымов Егор Андреевич — аспирант, лаборант кафедры, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: egr.stradymov@mail.ru;
https://orcid.org/0000-0001-9414-7588;
Петухов Виталий Анатольевич — д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова; https://orcid.org/0000-0003-1807-9864

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Страдымов Е.А., Петухов В.А. К вопросу о перитонеальной дисфункции при лапароскопической хирургии. (сообщение 1). *Эндоскопическая хирургия.* 2019;25(1):61-68.
https://doi.org/10.17116/endoskop20192501161

To the question of peritoneal dysfunction in laparoscopic surgery (part 1)

© A.V. SAZHIN, G.B. IVAKHOV, E.A. STRADYMOV, V.A. PETUKHOV

Pirogov Russian National Research Medical University & V.S. Savel'ev University Faculty Clinic, Moscow, Russia

ABSTRACT

The gained experience of laparoscopic surgery technique upraised the questions about the features of this type of surgery. In particular, the problem of laparoscopic surgery influence on the peritoneum. There is a close relationship between the local mesotheliocytes response to the trauma — dysfunction of the endothelium and dysfunction of the mesothelium. This relationship is in detail described in the modern theory of epithelial-endothelial dysfunction, which is common for both of the mentioned above processes in the epithelium and endothelium in all organs. What is the systemic peritoneal response while laparoscopy? Are these changes reversible? Is it possible to prevent or, at least, reduce technogenic laparoscopic peritoneal remodeling? Experimental studies have shown that the degree of peritoneal dysfunction depends on the level of the gas pressure and the duration of the intervention (i.e. the «intensity» and duration of the pneumoperitoneum). We should take into consideration another question of laparoscopy effect on the peritoneum within peritonitis. More and more laparoscopic interventions are being performed for the treatment of different etiology peritonitis. Laparoscopic interventions should be considered not only as highly effective surgical technologies, but also as an object for further fundamental scientific experimental and clinical studies.

Keywords: *laparoscopy, peritoneal dysfunction, pneumoperitoneum.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sazhin Aleksandr Vyacheslavovich — Doct. of Med. Sci., professor, Correspondent Member of Russian Science Academy, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) & V.S. Savel'ev RNRMU University Faculty Clinic (Chairman of the Department of Faculty Surgery N1 and the Head of the Clinic); https://orcid.org/0000-0001-6188-6093;

Автор, ответственный за переписку: Страдымов Егор Андреевич — e-mail: egr.stradymov@mail.ru

Corresponding author: Stradymov E.A. — e-mail: egr.stradymov@mail.ru

Ivakhov G.B. — Candidate of Medical Sciences, assistant professor, RNRMU; https://orcid.org/0000-0002-9773-4953;
Stradymov E.A. — PhD student, RNRMU; e-mail: egr.stradymov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-9414-7588;
Petukhov V.A. — professor, MD, RNRMU; https://orcid.org/0000-0003-1807-9864

TO CITE THIS ARTICLE:
Sazhin AV, Ivakhov GB, Stradymov EA, Petukhov VA. To the question of peritoneal dysfunction in laparoscopic surgery (part 1). *Endoscopic Surgery*. 2019;25(1):61-68. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/endoskop20192501161

Эра лапароскопии началась с первого введения цистоскопа в брюшную полость собаки немецким хирургом G. Kelling в 1901 г. и появления термина «лапароскопия», примененного шведским хирургом H. Jakobaeus тогда же. Отцом современной лапароскопии считается немецкий врач-гастроэнтеролог H. Kalk, создавший в 1929 г. лапароскоп с превосходными линзами и показавший превосходные технические характеристики [1—6].

Пережив 40-летний, так называемый гинекологический период, преодолев скептицизм медицинских и хирургических сообществ, только в 1982 г. лапароскопия стала общепризнанной хирургической техникой, позволившей K. Semm сделать первую в мире аппендэктомию [4, 7, 8], а E. Mühe в 1986 г. — первую холецистэктомию [4, 5]. Кстати, оба эти вмешательства впоследствии были подвергнуты критике, а хирурги — судебным процессам.

Настоящая эволюция полиорганной хирургической лапароскопии началась в 1987 г. после выполнения французским хирургом P. Mouret первой видеолапароскопической холецистэктомии [9]. С тех пор никто и ничто уже не смогло остановить прогресс лапароскопической хирургии. Появились лапароскопическая герниорафия, колэктомия [10—13], ваготомия, ушивание перфоративной язвы [8, 14, 15] и многие другие виды вмешательств.

Однако намного раньше, еще в 1968 г., отечественный хирург проф. И.Д. Прудков предложил новые методики выполнения лапароскопических операций. Это лапароскопические холецисто-, гастро- и еюностомии [16, 17].

Одновременно с успехами и накоплением практического опыта в лапароскопической хирургии все чаще стали возникать вопросы, связанные с техническими особенностями вмешательства. В первую очередь это касается изменений брюшины.

Прежде чем перейти к анализу результатов научных исследований, посвященных поиску ответов на эти вопросы, кратко остановимся на морфофункциональных характеристиках нативной брюшины.

Брюшина морфологически и функционально состоит из различных слоев, приспособленных к индивидуальным физиологическим особенностям покрытых ею органов, представляет собой динамический орган, способный адаптировать свою структуру и функции к различным физиологическим и патологическим состояниям [18].

Брюшина, являясь самой большой серозной мембраной общей площадью около 1,8 м^2, сопоставимой с площадью поверхности кожи человека, имеет важное значение для движений внутрибрюшных органов и поддержания гомеостаза брюшной полости [18]. Париетальная брюшина выстилает внутреннюю поверхность брюшной полости, висцеральная — покрывает внутренние органы. Несмотря на аналогичное эмбриональное развитие, париетальная брюшина чувствительна к изменению внутрибрюшного давления и температуры, боли и механическим повреждениям, а висцеральная брюшина невосприимчива к этим раздражителям, но реагирует на растяжение и химические воздействия [19].

Впервые поверхность брюшины в виде слоя плоских клеток была описана анатомами в 1827 г. [20] и в силу своего мезодермального происхождения и сродства с эпителием была названа мезотелием [21].

Висцеральная и париетальная брюшина имеют сходное гистологическое строение. Брюшина описывается либо как однослойный мезотелий [22], либо как трехслойная структура (мезотелий, базальная пластина и субтенториальная строма) [23]. Академические позиции требуют указания 6 слоев и гликокаликса [24].

В определенных условиях мезотелиальные клетки теряют свои эпителиальные характеристики и приобретают преимущественно мезенхимальные свойства. Эта трансформация получила название мезотелиально-мезенхимального перехода [21].

Поверхность мезотелиоцитов представлена гликокаликсом, придающим им защитные свойства [25—30]. Эти свойства связаны с липополисахаридом гиалуронаном, синтезируемым мезотелиоцитами. Сразу после синтеза он направляется на поверхность клетки, где взаимодействует с рецепторами CD44, формируя перицеллюлярную матрицу (гликокаликс) или внеклеточный матрикс [31].

У здорового человека на поверхности мезотелиальных клеток располагается тонкая пленка жидкости, служащая смазкой для брюшины, защищающая мезотелий от повреждения и спаек. Ее образуют гликокаликс и ряд молекул (липопротеины, фосфолипиды и гиалуронан) [32]. Гликокаликс способствует со-

хранению защитного неадгезивного характера брюшины, участвует в процессах воспаления, репарации поврежденных участков, регулирует транспорт различных веществ через перитонеальную мембрану [33].

Мезотелиоциты, помимо гликокаликса, имеют еще несколько очень важных структур. Это микроворсинки, обеспечивающие функциональную адаптацию брюшины [23], ламеллярные тела, являющиеся плотно упакованными мембранными структурами, содержащими уникальные поверхностно-активные вещества, минимизирующие трение между органами брюшной полости [34].

Кроме этого, важную роль в гомеостазе брюшины играют стоматы — микроскопические отверстия в соединениях между мезотелиоцитами, через которые поглощаются крупные частицы или целые клетки и формируется важный канал связи париетальной брюшины с основными терминальными лакунами. Эти отверстия снабжены клапанным аппаратом, осуществляющим лимфодренаж через медиастинальные лимфоузлы в грудной лимфатический проток [23, 35]. Наибольшее количество стоматов располагается на диафрагмальной поверхности брюшины. В связи с этим еще в 1944 г. B. Steinberg в эксперименте доказал уменьшение всасывания экссудата и снижение летальности при перитоните при приподнятом положении головного конца кровати пациента [36], предложенного G. Fowler [37] в 1890 г.

Важное значение имеют так называемые молочные пятна на серозе большого сальника и других покрытых серозной оболочкой областях брюшной полости, представляющие собой скопление лимфоидной ткани. Последняя в физиологическом состоянии представлена на 70% макрофагами, по 10% соответственно В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, тучными клетками [38].

Мезотелиальные клетки синтезируют и секретируют глюкозаминогликаны, разнообразный набор медиаторов воспаления и цитокинов, факторов роста, компоненты коагуляционного каскада, фибринолитические агенты, поверхностно-активные вещества для смазки брюшины [39, 40]. Всасывание из брюшной полости осуществляется многочисленными внутри- и межклеточными механизмами. В физиологическом состоянии брюшная полость содержит менее 100 мл серозной жидкости, являющейся по сути ультрафильтратом плазмы крови с концентрацией белка менее 3 г/дл [34].

Брюшина считается неотъемлемой составляющей иммунной системы человека в целом, ее лимфоидная ткань — важная часть всей лимфоидной системы организма [18]. Врожденная иммунная система брюшины обеспечивается системой комплемента (около 20 сывороточных белков). Эти белки стимулируют хемотаксис нейтрофилов, деградацию базофилов и тучных клеток, а также активность резидентных макрофагов [18, 38]. Эти макрофаги посредством хемотаксиса взаимодействуют с бактериями, активизируются интерлейкинами (ИЛ) — ИЛ-2, ИЛ-12) и с участием посредников проявляют антигенпредставляющие свойства [41, 42]. Брюшина функционирует в этом смысле как важный и активный лимфоидный орган, усиливающий реакции эффекторных клеток [42].

При бактериальном инфицировании брюшной полости местный иммунитет брюшины регулирует нормальный баланс между про- и противовоспалительными реакциями, смещая это равновесие (в зависимости от триггера) как в позитивную, так и в патологическую для организма сторону [43, 44].

При любом повреждении (механическом, инфекционном и т.д.) или травме (др.-греч. τράυμα — рана) брюшинного покрова мезотелиоциты и макрофаги-резиденты брюшины секретируют многочисленные посредники, осуществляющие местные и системные реакции в ответ на возникшие повреждения брюшины любого генеза. Эти реакции в итоге реализуются воспалительными либо репаративными процессами. К ним относятся синтез оксида азота, различных хемокинов (ИЛ-8, LTB4, MCR-1), цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-β, ИЛ-6 ИЛ-10), различных факторов роста (TGF-α, TGB-β, PDGF, VEGF, EGF), элементов коагуляционного каскада (тканевого фактора, tPA, uPA, PAI), матричных металлопротеиназ [18, 45, 46].

Кратко охарактеризуем основных участников молекулярных событий в мезотелиоцитах при их повреждении.

Оксид азота (NO) вырабатывается с помощью эндотелиальной синтазы. Под воздействием провоспалительных цитокинов и липополисахарида (эндотоксина грамотрицательной микрофлоры) синтез NO изменяется [47, 48]. Снижение синтеза NO приводит к эндотелиальной дисфункции [47]. Избыточные концентрации NO при перитоните рассматриваются как септический ответ на острую (массивную) эндотоксиновую агрессию, вследствие чего эндотелий не реагирует на вазопрессорные препараты, развивается вазоплегия [49, 50]. Это происходит вследствие неконтролируемой эндотоксиновой стимуляции синтеза макрофагами индуцибельной NO-синтазы (i-NO-синтазы), обладающей, помимо этого, проапоптическими функциями [49].

Кроме того, хирургические манипуляции в брюшной полости способны увеличивать экспрессию i-NO-синтазы [51]. Стимуляция эндотелиоцитов провоспалительными цитокинами и ФНО-α при повреждении брюшины или перитоните способствует интенсивному высвобождению хемокинов — ИЛ-8, лейкотриена-В4, направляющих нейтрофилы из микроциркуляторного русла в зону конфликта [52].

Ограничивают миграцию активированных лейкоцитов в воспаленную брюшину и брюшную полость особые белки, к которым, в частности, относится моноцитарный хемоаттрактант протеин-1, продуцируе-

мый мезотелиоцитами. При перитоните этот процесс в брюшине значительно уменьшается, а в крови, напротив, сохраняется на высоком уровне [53].

Цитокинокинез является ключевой реакцией на повреждение брюшины любой природы. Цитокины вырабатываются мезотелиоцитами и иммунными клетками [45]. Первым, лидирующим цитокином считается ФНО-α, именно он дает старт выраженным метаболическим изменениям и последующему цитокиновому каскаду [54]. Начальный, стартовый синтез ФНО-α считается защитной реакцией клетки [55]. Ангиогенные свойства ФНО-α объясняют его участие в регулировании функций эндотелия и несут ответственность за формирование дисфункции эндотелиоцитов с вовлечением в этот процесс фактора роста VEGF [18, 49, 56].

В формировании дисфункции мезотелиоцитов участвуют два вида ИЛ-1: ИЛ-1α и ИЛ-1β. Начало их синтеза связывают с повышением концентрации ФНО-α в брюшине. Повышенное содержание ИЛ-1β обладает сильными фиброгенными и ангиогенными свойствами с участием фактора роста опухолей TGF-β, а также способствует нарушению морфологической структуры и целостности мезотелиального барьера. Эти патологические изменения коррелируют с длительностью контакта ИЛ-1β и ФНО-α с мезотелиоцитами и их концентрацией в брюшной полости [57].

Особенностью влияния ИЛ на мезотелиоциты является их решающее значение в инициации и прогрессировании воспалительных и неопластических процессов в брюшине [18, 58].

Из множества известных на сегодняшний день цитокинов принципиальное и наиболее доказанное значение при развитии дисфункции брюшины при ее повреждении или воспалении имеют ИЛ-6 и ИЛ-10. Синтез ИЛ-6 индуцируют повышенные концентрации ИЛ-1β, место синтеза — эндотелиоциты перитонеальных капилляров [18, 53]. Налицо тесная взаимосвязь двух важнейших процессов, возникающих на месте повреждения или агрессии мезотелиоцитов, — дисфункции эндотелия и дисфункции мезотелия [18, 49]. Данная взаимосвязь наиболее полно представлена в современной теории эпителиально-эндотелиальной дисфункции, интегрирующей оба вышеуказанных процесса в эпителии и эндотелии любого органа [59—61]. Помимо этого, в эту группу необходимо включать общую лимфоидную ткань организма [61].

Синтез ИЛ-6 происходит в течение 1-го часа после повреждения брюшины, достигает максимума через 6 ч и сохраняется в течение 10 сут [54, 62]. Отмечено, что ранний и выраженный синтез ИЛ-6 после вмешательств на брюшине всегда предшествует развитию осложнений в первые 2 сут после хирургического вмешательства [63].

Альтернативное действие при воспалении или повреждении брюшины в силу своих противоположных функциональных способностей оказывает ИЛ-10, ингибирующий действие провоспалительных цитокинов и снижающий активность иммунокомпетентных клеток [64]. В синергизме с ИЛ-10 действуют мезотелиальные клеточные рецепторы и эндогенные мезотелиальные антагонисты — ФНО-α и ИЛ-1 [63, 65].

Брюшина содержит специализированные молекулярные структуры, призванные участвовать в восстановлении поврежденного мезотелиального слоя, — это факторы роста TGF-α, TGF-β и тромбоцитарный фактор роста PDGF [66]. Известно, что в физиологическом состоянии клетки мезотелия восстанавливаются с ограниченной скоростью, в любой промежуток времени с помощью митоза регенерирует около 0,5% всех мезотелиоцитов. При повреждении брюшины (операция, травма и т.п.) повреждается большое количество мезотелиоцитов [53]. При включении в ответную реакцию на эти повреждения факторов роста, синтезируемых в повышенных количествах, скорость митоза мезотелиоцитов увеличивается до 30—60% [67, 68].

Кроме этого, факторы роста при повреждении брюшины оказывают повышенное митогенное влияние на мезотелиальные фибробласты, что манифестирует увеличением базальных уровней РНК для TGF-β и ИЛ-10 [69, 70]. Под влиянием этих процессов увеличивается количество перитонеальных спаек — плотных волокнистых соединений между различными органами брюшной полости. Спайки являются динамическими структурами, подверженными ремоделированию [71].

Таким образом, брюшина представляет собой стабильную в физиологическом состоянии морфофункциональную систему, включающую в ответ на травму или инфекцию многочисленные эффективные защитные механизмы (рекрутинг, пролиферацию и активизацию различных гемопоэтических и стромальных клеток), в результате действия которых устраняются воспалительные триггеры, уменьшается воспаление, восстанавливается нормальная тканевая архитектура [72].

Что же происходит в этой сложной системе при лапароскопии? Обратимы ли возникающие изменения? Можно ли предупредить или, по крайней мере, уменьшить повреждение брюшины под воздействием CO_2-перитонеума (CO_2-П)?

Попробуем ответить на эти вопросы.

Известно, что изменения в брюшине при лапароскопии обусловлены собственно воздействием газа, его давлением и продолжительностью инсуффляции (пневмоперитонеума) [73], а также температурой и влажностью нагнетаемого в брюшную полость газа [74]. Эти изменения могут быть с определенной долей условности разделены на морфологические, функциональные и метаболические [75].

Предваряя описание этих процессов, внесем терминологическую ясность в понятие «повреждение

брюшины». В каждом аналогичном исследовании дается своя трактовка этого термина. Для исключения двусмысленности трактовок и терминологических аббераций предлагаем использовать по отношению к повреждению брюшины понятие «травма», включающее не только классическое нарушение анатомической целостности или физиологических функций органов и тканей человека, возникающих в результате внешнего воздействия [76], но и нарушение гомеостаза вследствие инфекции, метаболических изменений, дегенеративных или возрастных расстройств, а также злокачественной трансформации [77].

Поступление воспалительных клеток в место повреждения является фундаментальным аспектом клеточной биологии и формируется с участием многих механизмов [77]. В первую очередь это врожденная иммунная система, которая с помощью рецепторов распознавания образов определяет присутствие (наличие) экзогенных патоген-ассоциированных молекул и эндогенных, связанных с повреждением молекулярных структур, содержащих в основном белки внеклеточного матрикса, клеточные стресс-индуцированные белки и высвобождаемые иммуномодуляторы. За этим процессом следуют вербовка и самонаведение через хемокины и провоспалительные цитокины воспалительных клеток с последующим процессом контроля травмы и лечения поврежденных тканей [78]. Генерируется воспалительный ответ ключевым клеточным датчиком NLRP3, являющимся критическим компонентом воспалительного ответа на травму брюшины [79].

Кроме того, на степень воспалительных реакций влияет жесткое регулирование экспрессии и концентрации хемокинов в тканях, которое во многом зависит от исходного метаболического фона, обусловленного не самим организмом человека, а его микробиомом, т.е. набором бактерий, вирусов, грибов [80].

Далее (или одновременно с вышеуказанными процессами) происходит инфильтрация зоны травмы многоядерными клетками — макрофагами, поступающими из микрососудов брюшины, так называемая очистка от клеточного мусора и ремоделирование поврежденных участков мезотелиального слоя [77].

Эти механизмы репарации описаны для нативной брюшины. Если повреждение брюшины (см. выше) произошло вследствие бактериальной агрессии или ее производных (липополисахарида), например при распространенном перитоните, то все механизмы репарации брюшины будут происходить по совершенно иному сценарию, который будет рассмотрен во второй части обзора литературы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Litynski GS, Paolucci V. Origin of laparoscopy: coincidence or surgical interdisciplinary thought. *World J Surg.* 1998;22(8):899-902.
2. Litynski GS. Endoscopic surgery: the history, the pioneers. *World J Surg.* 1999;23(8):745-753.
3. Litynski GS. *Highlights in the History of Laparoscopy.* Frankfurt, Germany: Barbara Bernert Verlag; 1996.
4. Nezhat C, Page B. Let there be light: an historical analysis of endoscopy's ascension since antiquity. Society of Laparoendoscopic Surgeons. Available at: http://laparoscopy.blogs.com/endoscopy-history. 2008
5. Nezhat F. Triumphs and controversies in laparoscopy: the past, the present, and the future. *JSLS.* 2003;7(1):5.
6. Vecchio R, Macfayden BV, Palazzo F. History of laparoscopic surgery. *Panminerva Med.* 2000;42:87-90.
7. Perissat J, Collet D, Monguillon N. Advances in laparoscopic surgery. *Digestion.* 1998;59:606-618.
8. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy.* 1983;15(2):59-64. https://doi.org/10.1055/s-2007-1021466
9. Dubois F, Icard P, Berthelot G. Coelioscopic cholecystectomy: preliminary report of 36 cases. *Ann Surg.* 1990;211(1):60-62.
10. Fowler DL, White SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(3):183-188.
11. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(3):144-150.
12. Nezhat C, Pennington E, Nezhat F. Laparoscopically assisted anterior rectal wall resection and reanastomosis for deeply infiltrating endometriosis. *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(2):106-108.
13. Redwine DB, Sharpe DR. Laparoscopic segmental resection of the sigmoid colon for endometriosis. *J Laparoendosc Surg.* 1991;1(4):217-220.
14. Bailey RW, Flowers JL, Graham SM, Zucker KA. Combined laparoscopic cholecystectomy and selective vagotomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(1):45-49
15. Katkkhouda N, Mouiel J. A new technique of surgical treatment of chronic duodenal ulcer without laparotomy by video-coelioscopy. *Am J Surg.* 1991;161(3):361-364.
16. Прудков И.Д., Ходаков В.В., Прудков М.И. *Очерки лапароскопической хирургии.* Издательство Уральского университета; 1989.
Prudkov ID, Hodakov VV, Prudkov MI. *Laparoscopic surgery essays.* Ural university; 1989. (In Russ.).
17. Савельев В.С., Буянов В.М., Лукомский Г.И. *Руководство по клинической эндоскопии.* М.: Медицина; 1985.
Savel'ev VS, Buyanov VM, Lukomskij GI. *Clinical endoscopy guideline.* M.: Medicine; 1985. (In Russ.).
18. Sammour T. *The peritoneal response to injury and implications for laparoscopic insufflation.* A thesis submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Surgery. The University of Auckland. 2010.
19. diZerega GS. Chapter 1: peritoneum and peritoneal repair. In: *Peritoneal Surgery.* 1st ed. New York: Springer-Verlag; 2000.

20. Healy JC, Reznek RH. The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy andpathological processes. *Euro Radiol.* 1998;8(6):886-900. https://doi.org/10.1007/s003300050485
21. Sandoval P, Jimenez-Heffernan JA, Rynne-Vidal A, Perez-Lozano ML, Gilsanz A, Ruiz-Carpio V. Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis. *J Pathol.* 2013;231(4):517-531. https://doi.org/10.1002/path.4281
22. Melichar B, Freedman RS. Immunology of the peritoneal cavity: relevance for host-tumor relation. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12(1):3-17.
23. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology. *Adv Anat Emb Cell Biol.* 2006;183:1-144.
24. *Большая медицинская энциклопедия (БМЭ).* Под ред. Петровского Б.В. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия; 1975. Petrovskii BV, eds. *Great medical encyclopedia*. 3-e izd. M.: Sovetskaya entsiklopediya; 1975. (In Russ.).
25. Chan TM, Leung JKH, Tsang RCW, Liu ZH, Li LS, Yung S. Emodin ameliorates glucose-induced matrix synthesis in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 2003;64(2):519-533. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00113.x
26. Dobbie JW, Ultrastructure and pathology of the peritoneum in peritoneal dialysis. In: *Textbook of Peritoneal Dialysis.* Gokal R., Nolph K.D. (eds). 1994;17-44. https://doi.org/10.1007/978-94-011-0814-0_2
27. Fang CC, Yen CJ, Chen YM. Pentoxifylline inhibits human peritoneal mesothelial cell growth and collagen synthesis: effects on TGF-β. *Kidney Int.* 2000;57(6):2626-2633. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00123.x
28. Ferriola PC, Stewart W. Fibronectin expression and organization in mesothelial and mesothelioma cells. *Am J Physiol.* 1996;271(5Pt1):804-812. https://doi.org/10.1152/ajplung.1996.271.5.l804
29. Ha H, Cha MK, Choi HN, Lee HB. Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int.* 2002;22(2):171-177.
30. Heldin P, Pertoft H. Synthesis and assembly of the hyaluronan-containing coats around normal human mesothelial cells. *Exp Cell Res.* 1993;208(2):422-429. https://doi.org/10.1006/excr.1993.1264
31. Almond A. Hyaluronan. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(13):1591-1596. https://doi.org/10.1007/s00018-007-7032-z
32. Wheeler-Jones CPD, Farrar CE, Pitsillides AA. Targeting hyaluronan of the endothelial glycocalyx for therapeutic intervention. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(9):997-1006.
33. Evanko SP, Tammi MI, Tammi RH, Wight TN. Hyaluronan-dependent pericellular matrix. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;10:59(13):1351-1365. https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.008
34. Chen Y, Hills B, Hills Y. Unsaturated phosphatidylcholine and its application in surgical adhesion. *ANZ J Surg.* 2005;75(12):1111-1114. https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03619.x
35. Robinson SC. Observations on the peritoneum as an absorbing surface. *Am J Obstet Gynecol.* 1962;83:446-452.
36. Steinberg B. *Infections of the peritoneum.* New York: Hoeber; 1944.
37. Fowler GR. Diffuse septic peritonitis, with special reference to a new method of treatment, namely, the elevated head and trunk posture, to facilitate drainage into the pelvis: with a report of nine consecutive cases of recovery. *Med Rec.* 1900;57:617-623.
38. Heel KA, Hall JC. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg.* 1996;83(8):1031-106.
39. Cruickshank A, Fraser W, Burns H. Response of serum interleukin-6 in patients undergoingelective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond).* 1990;79(2):161-165.
40. Hills BA, Burke JR, Thomas K. Surfactant barrier lining peritoneal mesothelium: lubricant and release agent. *Perit Dial Int.* 1998;18(2):157-165.
41. Mitra R, Dharajiya N, Kumari L, Varalakshmi C, Khar A. Migration of antigen presenting cells from periphery to the peritoneum during an inflammatory response: role of chemokines and cytokines. *FASEB J.* 2004;18(14):1764-1766. https://doi.org/10.1096/fj.04-1855fje
42. Valle MT, Degl'Innocenti ML, Bertelli R, Facchetti P, Perfumo F, Fenoglio D. Antigen-presenting function of human peritoneum mesothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 1995;101(1):172-176. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1995.tb02294.x
43. Cong Y, Weaver CT, Lazenby A. Bacterial-reactive T regulatory cells inhibit pathogenic immune responses to the enteric flora. *J Immunol.* 2002;169(11):6112-6119.
44. Stoermann B, Kretschmer K, Duber S, Weiss S. B-1a cells are imprinted by themicroenvironment in spleen and peritoneum. *Euro J Immunol.* 2007;37(6):1613-1620. https://doi.org/10.1002/eji.200636640
45. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg.* 1992;79(8):757-760.
46. Chuang D, Paddison J, Booth R, Hill A. Differential production of cytokines following colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2006;76(9):821-824. https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03877.x
47. Alonso J, Sanchez de Miguel L, Monton M. Endothelial cytosolic proteins bind to the 3-untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA: regulation by tumor necrosis factor alpha. *Molec Cell Biol.* 1997;17:5719-5726.
48. Arriero MM, Rodriguez-Feo JA, Celdran A, Sanchez de Miguel L, Gonzalez-Fernandez F, Fortes J, Reyero A, Frieyro O, de la Pinta JC, Franco A, Pastor C, Casado S, López-Farré A. Expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneal tissue: regulation by Escherichia coli lipopolysaccharide. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(10):1848-1856.
49. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. *Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001. Ivashkin VT, Drapkina OM. *Clinical significance of nitric oxide and heat shock proteins.* M.: GEOTAR-Media; 2001. (In Russ.).
50. Савельев В.С., Петухов В.А. *Перитонит и эндотоксиновая агрессия.* М.: Боргес; 2013. Savel'ev VS, Petukhov VA. *Peritonitis and endotoxin aggression*. M.: Borges; 2013. (In Russ.).
51. Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Buchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Prac Res — Clin Anaes.* 2004;18(3):439-454. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.12.006
52. Sendt W, Wolff-Vorbeck G, Leipziger J, von Specht BU, Schoffel U. In vitro peritonitis: basic inflammatory reactions in a two-chamber coculture model of human peritoneum. *Int J Colorect Dis.* 2000;15(4):229-235. https://doi.org/10.1007/s003840000242
53. Riese J, Niedobitek G, Lisner R, Jung A, Hohenberger W, Haupt W. Expression of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 by peritoneal sub-mesothelial cells during abdominal operations. *J Path.* 2004;202(1):34-40. https://doi.org/10.1002/path.1455
54. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000;127(2):117-126. https://doi.org/10.1067/msy.2000.101584
55. Eskandari MK, Bolgos G, Miller C, Nguyen DT, DeForge LE, Remick DG. Anti-tumor necrosis factor antibody therapy fails to prevent lethality after cecal ligation and puncture or endotoxemia. *J Immunol.* 1992;148(9):2724-2730.
56. Margetts PJ, Kolb M, Yu L, Hoff CM, Holmes CJ, Anthony DC. Inflammatory cytokines, angiogenesis, and fibrosis in the rat peritoneum. *Am J Path.* 2002;160(6):2285-2294. https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)61176-5

57. Stadlmann S, Raffeiner R, Amberger A, Margreiter R, Zeimet AG, Abendstein B. Disruption of the integrity of human peritoneal mesothelium by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Virchows Archiv.* 2003;443(5):678-685. https://doi.org/10.1007/s00428-003-0867-2

58. Stadlmann S, Pollheimer J, Renner K, Zeimet AG, Offner FA, Amberger A. Response of human peritoneal mesothelial cells to inflammatory injury is regulated by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Wound Rep Regen.* 2006;14(2):187-194. https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00109.x

59. Петухов В.А., Крюков А.И., Петухова Н.А. *Липидный дистресс-синдром Савельева.* М.: Боргес; 2018.
Petukhov VA, Kryukov AI, Petukhova NA. *Savelievs lipid distress syndrome.* M.: Borges; 2018. (In Russ.).

60. Петухова Н.А. Эпителиальная дисфункция при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(5):64-70.
Petukhova NA. Epithelial dysfunction associated with pyo-inflammatory diseases of the ENT organs. *Vestnik otorinolaringologii.* 2017;82(5):64-70. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/otorino201782564-70

61. Петухова Н.А. *Эпителиально-эндотелиальная дисфункция и эпителиально-эндотелиальный дистресс-синдром: общепатологическая теория этиопатогенеза острых и хронических заболеваний человека.* Свидетельство РАО о депонировании результата интеллектуальной деятельности №23450. 2016.
Petukhova NA. *Epithelial-endothelial dysfunction and epithelial-endothelial distress syndrome: a general pathological theory of etiopathogenesis of acute and chronic human diseases.* Certificate of RAO on depositing the result of intellectual activity. №23450. 2016 (In Russ.).

62. Riese J, Schoolmann S, Beyer A, Denzel C, Hohenberger W, Haupt W. Production of IL-6 and MCP-1 by the human peritoneum in vivo during major abdominal surgery. *Shock.* 2000;14(2):91-94.

63. Matthiessen P, Strand I, Jansson K, Tornquist C, Andersson M, Rutegard J. Is early detection of anastomotic leakage possible by intraperitoneal microdialysis and intraperitoneal cytokines after anterior resection of the rectum for cancer? *Dis Colon Rectum.* 2007;50(11):1918-1927. https://doi.org/10.1007/s10350-007-9023-4

64. Bertram P, Junge K, Schachtrupp A, Gotze C, Kunz D, Schumpelick V. Peritoneal release of TNF-alpha and IL-6 after elective colorectal surgery and anastomotic leakage. *J Invest Surg.* 2003;16(2):65-69.

65. Fegan KS, Rae MT, Critchley HO, Hillier SG. Anti-inflammatory steroid signalling in the human peritoneum. *J Endocrin.* 2008;196(2):369-376. https://doi.org/10.1677/joe-07-0419

66. Holmdahl L, Kotseos K, Bergstrom M, Falk P, Ivarsson ML, Chegini N. Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with adhesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. *Surgery.* 2001;129(5):626-632. https://doi.org/10.1067/msy.2001.113039

67. Chegini N, Rossi MJ, Schultz GS, Dunn WA, Masterson BJ. Cellular distribution of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and epidermal growth factor receptor in fascia and peritoneum during healing in the rat: an autoradiographic and immunohistochemical study. *Wound Rep Regen.* 1993;1(1):28-40. https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.1993.10108.x

68. Van der Wal JB, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Dis.* 2007;9(suppl 2):9-13. https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2007.01345.x

69. Rout UK, Saed GM, Diamond MP. Expression pattern and regulation of genes differ between fibroblasts of adhesion and normal human peritoneum. *Reprod Biol Endocrin.* 2005;3:1. https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-1

70. Saed GM, Zhang W, Diamond MP. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertil Steril.* 2001;75(4):763-768. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01799-4

71. Wilkosz S, Epstein J, de Giorgio-Miller A, McLean W, Ireland G, Herrick S. Remodelling of adipose tissue during experimental omental adhesion formation. *Br J Surg.* 2008;95(3):387-396. https://doi.org/10.1002/bjs.6073

72. Capobianco A, Cottone L, Monno A, Manfredi AA, Rovere-Querini P. The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *J Pathol.* 2017;243(2):137-147. https://doi.org/10.3410/f.727820204.793539876

73. Suematsu T, Hirabayashi Y, Shiraishi N, Adachi Y, Kitamura H, Kitano S. Morphology of the murine peritoneum after pneumoperitoneum vs laparotomy. *Surg Endosc.* 2001;15(9):954-958. https://doi.org/10.1007/s004640090100

74. Erikoglu M, Yol S, Avunduk MC, Erdemli E, Can A. Electron-microscopic alterations of the peritoneum after both cold and heated carbon dioxide pneumoperitoneum. *J Surg Res.* 2005;125(1):73-77. https://doi.org/10.1016/j.jss.2004.11.029

75. Brokelman WJ, Lensvelt M, Borel Rinkes IHM, Klinkenbijl JHG, Reijnen MM. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2011;25(1):1-9. https://doi.org/10.1007/s00464-010-1139-2

76. Ушакова Д.Н., Даль В.И. *Большой энциклопедический словарь.* М: dicView; 2000.
Ushakova DN, Dal` VI. *Great encyclopedic dictionary.* M.: dicView; 2000. (In Russ.).

77. White ES, Mantovani AR. Inflammation, wound repair, and fibrosis: reassessing the spectrum of tissue injury and resolution. *J Pathol.* 2013;229(2):141-144. https://doi.org/10.1002/path.4126

78. Tolle LB, Standiford TJ. Danger-associated molecular patterns (DAMPs) in acute lung injury. *J Pathol.* 2013;229(2):145-156. https://doi.org/10.1002/path.4124

79. Artlett CM. Inflammasomes in wound healing and fibrosis. *Pathol.* 2013;229(2):157-167. https://doi.org/10.1002/path.4116

80. Scales BS, Huffnagle GB. The microbiome in wound repair and tissue fibrosis. *J Pathol.* 2013;229(2):323-331. https://doi.org/10.1002/path.4118

Поступила 30.01.18
Received 30.01.18
Принята в печать 24.01.19
Accepted 24.01.19