



Зміни імунологічної реактивності організму під час хірургічного втручання та в післяопераційному періоді залежно від схеми знеболення

Попко І. Ю., Дмитрієв Д. В.

Винницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Резюме. *Різні компоненти хірургічного втручання здатні пригнічувати імунітет, безпосередньо впливаючи на імунну або активуючи нейроендокринну систему. Поряд з періопераційним стресом внаслідок власне хірургічної травми, втрати крові, гемотрансфузій, гіпотермії, гіперглікемії та післяопераційного болю, анестетики також володіють здатністю до імуносупресії, пригнічуючи клітинний і гуморальний імунітет шляхом впливу на функції імунокомпетентних клітин та експресію генів запальних медіаторів і їхню секрецію. Це призводить до вторинної імунологічної недостатності і впливає на довгострокові прогнози пацієнтів у післяопераційному періоді. Тому імунологічна обізнаність у хірургії може набувати важливого значення під час будь-якого анестезіологічного забезпечення. У статті зібрано дані щодо різниці імунологічних ефектів залежно від виду анестезії та висвітлено їх можливе практичне застосування в умовах різних клінічних ситуацій.*

Ключові слова: *імуносупресія, імунні клітини, імунні реакції, загальна анестезія, регіонарна анестезія, опіоїди, морфін, фентаніл, налбуфін, місцеві анестетики, пропофол, інгаляційні анестетики.*

Як відомо, імунодефіцити бувають вродженими та набутими. Набутий, або вторинний, імунодефіцит – це порушення функції імунної системи, що виникає в постнатальному періоді життя внаслідок дії на організм якогось ушкоджуючого чинника.

Практично будь-яке хірургічне втручання може викликати вторинний імунодефіцитний стан того чи іншого ступеня вираженості. У періопераційному періоді на імунну реактивність впливають такі компоненти хірургічного стресу, як власне хірургічна травма, крововтрата, гемотрансфузії, коливання артеріального тиску, гіпотермія, гіперглікемія і післяопераційний біль.

Депресія імунної системи у хірургічних хворих у першу чергу пов'язана з нейроендокринним стресом, який

виникає внаслідок активації автономної нервової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової (ГНС) систем [1–2]. Компоненти хірургічного стресу індукують виділення кортизолу і катехоламінів, які, у свою чергу, взаємодіють з відповідними глюкокортикоїдними та β_2 -адренорецепторами моноцитів, макрофагів і Т-лімфоцитів, пригнічуючи продукцію Th1-лімфоцитами прозапальних цитокінів IL-12 і IFN- γ та стимулюючи виділення Th2-лімфоцитами протизапальних цитокінів IL-4 та IL-10 [3]. Хоча Th2-цитокіни в нормі обмежують запальну відповідь на хірургічне пошкодження, їх надмірна та неконтрольована секреція призводить до імуносупресії. Активовані моноцити, макрофаги та лімфоцити виділяють такі прозапальні цитокіни, як IL-1, IL-6, TNF- α , які, у свою чергу, можуть

посилювати активацію ГНС [4]. Таким чином, у період оперативному періоді нейроендокринна система, про- та протизапальні цитокіни синергічно посилюють імуносупресивні ефекти одне одного.

Імуносупресивний ефект оперативного втручання призводить як до кількісних, так і до якісних змін у фагоцитарній системі. Кількісні зміни полягають у зниженні числа основних фагоцитуючих клітин: нейтрофілів і моноцитів. Якісні ж зміни характеризуються зниженням активності фагоцитів на всіх етапах фагоцитозу, порушенням їхньої здатності до утворення активних форм кисню та, відповідно, пригніченням реакцій оксидативного стресу [5]. Важливо зазначити, що при проведенні операції більшою мірою страждає та популяція фагоцитарних клітин, яка розташована найближче до місця втручання. Так, при операціях на легенях найбільше знижується функціональна активність альвеолярних макрофагів [6]. Клітини моноцитарно-макрофагальної системи є первинною ланкою імунітету та відіграють ключову роль в індукції як клітинної, так і гуморальної вторинної імунної відповіді. Хірургічне втручання порушує цю функцію моноцитів/макрофагів: на 2-й і 7-й дні після операції настає істотне зменшення експресії HLA-DR і HLA-DQ антигенів на цих клітинах [7], внаслідок чого знижується здатність організму розвивати специфічну імунну відповідь.

Характерною зміною гуморального імунітету є зниження кількості імуноглобулінів усіх класів, особливо IgG, який відіграє ключову роль у боротьбі з інфекційними агентами. Деякі автори відзначили появу в сироватці крові після операції нового білка кислої природи, що володіє імуносупресивними властивостями [8]. Поява цього білка чітко корелює з падінням рівня IgG [5].

У клітинному імунітеті під впливом оперативного втручання також спостерігаються кількісні і якісні зміни. Знижується загальне число лімфоцитів, зменшується рівень NK-клітин, цитотоксичних T-лімфоцитів та T-хелперів з одночасним зростанням кількості T-супресорів [8].

Численні дослідження показали, що поряд з хірургічним стресом безпосередньо впливати на функції імунокомпетентних клітин у періопераційному періоді можуть також анестетики й анальгетики. Про вплив анестезії на імунну систему було відомо ще з початку ХХ століття. У 1911 році *Graham* [9] описав дію ефірного наркозу на бактеріоліз та фагоцитоз у людини, а *Gaylord* у 1916 році [10] дослідив ефекти анестетиків на ріст пухлини на тваринній моделі. Численні подальші дослідження *in vitro* показали потенційний імуносупресивний ефект інгаляційних анестетиків на різні імунні клітини залежно від дози та часу. Більше трьох десятиліть тому *Welch* повідомив про галотан-індуковане “зворотне” дозозалежне пригнічення здатності людських нейтрофілів знешкоджувати бактеріальні клітини *in vitro* [11]. Автор припустив, що галотан зменшує кисеньзалежну бактерицидну активність нейтрофілів. Це припущення було вивчене та підтверджене іншими дослідниками, які визначили, що продукція активованими нейтрофілами вільних радикалів кисню пригнічується галотаном, енфлураном, ізофлураном та севофлураном [12]. Вважається, що даний ефект

зумовлений прямим або опосередкованим інгібуванням анестетиками НАДФН-оксидази. За відсутності радикалів кисню, які регулюють функцію ендотеліальних молекул адгезії, таких як P-селектин та ICAM-1, порушується взаємодія нейтрофілів з ендотеліоцитами та формування первинної запальної відповіді [13–14]. Таким чином, інгаляційні анестетики інгібують не лише бактерицидну функцію нейтрофілів, а й їхню здатність активувати подальшу запальну реакцію. З іншого боку, негативний вплив на функцію нейтрофілів може бути терапевтично сприятливим у випадку ішемічно-реперфузійного пошкодження, адже ключовими елементами його індукції є саме окисні радикали та адгезія нейтрофілів до ендотелію судин за допомогою молекул CD11b/CD18 та L-селектину на нейтрофілах і P-селектину та ICAM-1 на ендотеліоцитах [15].

У ряді досліджень *in vitro* та *in vivo* визначено, що під впливом інгаляційних анестетиків (галотан, ізофлуран) знижується фагоцитарна активність моноцитів та макрофагів (у першу чергу досліджувались альвеолярні макрофаги) та виділення ними прозапальних цитокінів [16]. Інгаляції ізофлурану, галотану, десфлурану та енфлурану підвищували експресію NO-синтази та виділення NO альвеолярними макрофагами. Функція макрофагального NO залишається невідомою, хоча оксид азоту може чинити протективний вплив, індукуючи вазодилатацію в ділянці запалення та попереджаючи накопичення запальних медіаторів і окисних радикалів [15]. Дані щодо впливу інгаляційних анестетиків на антигенпрезентуючу функцію макрофагів у літературі відсутні [1].

Галотан, енфлуран та ізофлуран дозозалежно зворотно інгібують цитотоксичність NK-клітин [17], які відіграють ключову роль у протипухлинному імунітеті. Крім того, дослідження з використанням тваринної моделі показали, що галотан-індуковане пригнічення активності NK-клітин збільшило метастазування пухлин *in vivo* [18].

Інгаляційні анестетики знижують проліферативну здатність лімфоцитів і виділення ними прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF α , IFN γ [19], призводячи таким чином до втрати протипухлинного та протиінфекційного захисту. Проте цей же ефект анестетиків в умовах синдрому системної запальної відповіді (SIRS) може воявляти протективну дію шляхом зменшення кількості прозапальних цитокінів. Механізм даного впливу на лімфоцити досі залишається неясним, проте певна роль у ньому належить апоптозу. Так, ізофлуран та севофлуран викликають дозозалежний апоптоз T-лімфоцитів шляхом порушення мембранного потенціалу мітохондрій та вивільнення з мітохондрій у цитозоль цитохрому c, що призводить до подальшої активації каспаз та загибелі клітини [20–22].

Накопичені дані щодо впливу на імунну систему неінгаляційного анестетика пропофолу менш однозначні. Так, у дослідженнях *in vitro* пропофол дозозалежно інгібував хемотаксис нейтрофілів, оксидативний вибух та нейтрофільний фагоцитоз *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* [23]. В іншому дослідженні *in vitro* клінічно значимі дози пропофолу не викликали пригнічення фагоцитозу [24]. Дослідження *ex vivo* також не виявило вираженого ефекту на утворення нейтрофілами радикалів кисню [25].

Подібний ефект пропофол чинить і на моноцитарно-макрофагальну систему, пригнічуючи хемотаксис, фагоцитоз та респіраторний вибух [26–27]. Високі дози пропофолу призводять до зупинки клітинного циклу макрофагів у фазі G1/S та подальшої загибелі клітини [27], а низькі дози, навпаки, можуть захищати макрофаги від NO-індукованого апоптозу [28].

Дані більшості досліджень щодо імуносупресивного впливу пропофолу вказують на відсутність значимих змін кількості та активності NK-клітин і лімфоцитів [18]. Проте пропофол здатний підвищувати співвідношення Th1/Th2, стимулюючи таким чином клітинну ланку імунітету [29], що може набувати клінічно важливого значення у випадку лікування імуносупресивних осіб, зокрема з наявним пухлинним процесом.

На протипагу загальної, регіонарна анестезія місцевими анестетиками пригнічує нейроендокринну активацію та зумовлену нею імуносупресію. Так, у пацієнтів з комбінованою загальною та епідуральною анестезією була відсутня депресія цитотоксичної активності NK-клітин, яка спостерігалась у пацієнтів, що отримували лише загальну анестезію. Гальмування депресії активності NK-клітин було пов'язане з пригніченням кортизолової відповіді внаслідок аферентної невральної блокади [30–31]. Також у пацієнтів, яким виконувалась епідуральна або спінальна анестезія, не спостерігалось характерне для загальної анестезії пригнічення проліферації лімфоцитів та виділення ними лімфокінів [32–33]. Цей ефект регіонарної анестезії на імуносупресивний вплив хірургічної травми та загальної анестезії може захистити пацієнтів від післяопераційного розвитку інфекційних ускладнень або метастазування пухлин.

У пацієнтів, яким виконувалась резекція легень, епідуральна анестезія ропівакаїном призводила до значимого зниження співвідношення кількості IFN- γ / IL-4, порівняно з групами, які отримували внутрішньовенне знеболення. Позаяк кількість IFN- γ та IL-4 опосередковано свідчить про співвідношення активності Th1/Th2, то можна дійти висновку, що у групи пацієнтів з епідуральною анестезією була менш виражена запальна відповідь на хірургічне втручання [34]. Отже, регіонарна анестезія є свого роду зрівноважуючим фактором, який, з одного боку, не допускає надмірної запальної реакції у відповідь на хірургічне пошкодження, а з іншого – лімітує імуносупресивний вплив активованої нейроендокринної системи.

Ступінь вираженості нейроендокринної відповіді та, відповідно, імуносупресії також залежить і від методики виконання регіонарної анестезії. Так, у випадку епідурального введення 0,125 % розчину ропівакаїну за 30 хвилин до розрізу шкіри з подальшим рутинним введенням анестетику кожні 60 хвилин протягом операції та КПЕА (контрольована пацієнтом епідуральна анальгезія) після операції у пацієнтів, яким виконувалась торакотомія, було виявлено суттєво менший рівень таких прозапальних цитокінів, як TNF- α , IL-6, IL-8, та підвищення рівня протизапального цитокіну IL-4 у порівнянні з групами пацієнтів, які отримували однократне введення ропівакаїну після операції з подальшою КПЕА або лише КПЕА [61].

Наступним важливим компонентом анестезії та післяопераційного знеболення, який впливає на функцію імунної системи, є опіоїдні анагетіки. Ці препарати реалізують свою анагетичну дію через μ -, δ -, κ -, та σ -рецептори центральної нервової системи, які мають окремі підтипи і відрізняються за структурою, функцією та відповідними агоністами/антагоністами [35–38].

У умовах широкого розповсюдження та подальшого розширення сфер застосування цих препаратів (купірування больового синдрому при травмах, лікування різних видів хронічного болю, зокрема при онкопатології, наркотичне зловживання) все більша увага звертається на їхні імунологічні ефекти. Опіоїд-індуковані зміни у функціонуванні імунної системи можуть впливати на результат хірургічного втручання і перебіг інфекційних та онкологічних захворювань [39].

Про імуносупресивний ефект опіоїдів було відомо ще століття тому. Хоча його точні механізми досі залишаються не зовсім ясними, досконально відомо, що опіоїд-індукована імуномодуляція опосередковується опіоїдними рецепторами [40] та участю як вегетативної нервової, так і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової систем (ГНС) [41]. Активація опіоїдних рецепторів (ОР) в ГНС викликає виділення АКТГ гіпофізом, що, у свою чергу, призводить до підвищення рівня глюкокортикоїдів, які пригнічують імунну реактивність. Стимуляція ОР симпатичної НС викликає виділення катехоламінів, що взаємодіють з адренергічними рецепторами лімфоцитів, NK-клітин та макрофагів, пригнічуючи їхні функції [42–43].

Проте ОР присутні не тільки в нервовій системі, включаючи ГНС, але й на імунокомпетентних клітинах. Нейтрофіли та NK-клітини експресують на своїй поверхні μ - та δ -рецептори. Моноцити, макрофаги і Т-лімфоцити експресують також κ -рецептори [44].

В ряді досліджень *in vitro* на різних популяціях імунокомпетентних клітин було встановлено, що ефекти як екзогенних, так і ендогенних опіатів суттєво відрізнялись між собою та в різній мірі призводили до стимуляції, депресії або дозозалежної двофазної зміни імунореактивності. Отримані результати пояснюються специфічною афінністю кожного окремого опіату до різних підтипів рецепторів на поверхні імуніцитів.

Вважається, що в морфін-індукованій імуносупресії ключову роль відіграє μ -рецептор, тому що даний ефект морфіну нівелюється антагоністом – налоксоном [45].

Стимуляція морфіном μ_3 -рецепторів на імуніциті викликає підвищення внутрішньоклітинного кальцію ($[Ca]_i$), що, у свою чергу, активує NO-синтазу. Утворений в результаті цього оксид азоту попереджає деградацію нуклеарного фактору I κ B α , який інгібує нуклеарний фактор NF- κ B та блокує його здатність зв'язуватись з відповідною промоторною ділянкою ДНК. Оскільки транскрипційний фактор NF- κ B відіграє важливу роль в експресії прозапальних цитокінів та молекул адгезії, то кількість останніх відповідно зменшиться, що призведе до ослаблення запальної реакції [46].

Вищеописаним шляхом морфін пригнічує такі функції нейтрофілів, як фагоцитоз, респіраторний оксидативний

вибух, експресія рецепторів компонентів комплементу [47]. Інгібування утворення активних форм кисню є оборотним і зникає при введенні налоксону. У дослідженнях, виконаних *in vivo*, виявлено здатність морфіну пригнічувати проліферацію та диференціацію клітин-попередників макрофагів, фагоцитарну функцію моноцитів та макрофагів [48] і продукцію ними IL-10 та IL-12 [45]. Вказані порушення було виявлено у функціонуванні перитонеальних, альвеолярних та селезінкових макрофагів, що відповідають за вроджений імунітет. Отже, з результатів цих досліджень випливає те, що морфін знижує захисні сили організму проти різноманітних інфекційних захворювань.

Окрім того, виявлена висока чутливість до морфіну інших імунокомпетентних клітин. *In vivo* введення морфіну викликає депресію активності NK-клітин [49], мітогенної відповіді В-лімфоцитів та утворення антитіл плазматичними клітинами [45], проліферації Т-лімфоцитів [48], продукції IFN- γ та IL-2 Th1-лімфоцитами [45]. Проте вплив морфіну *in vivo* на утворення IL-4 Th2-лімфоцитами суперечливий: в одному експерименті отримано дані про підвищення продукції [50], а в іншому – про зниження [51]. Також виявлено, що морфін здатен викликати апоптоз Т-лімфоцитів шляхом модуляції Fas-FasL системи *in vitro*. Цей процес також опосередкований присутніми на клітинах опіоїдними рецепторами [52].

На відміну від морфіну, такі синтетичні опіоїди, як фентаніл та реміфентаніл, не проявляють подібних імуносупресивних ефектів за рахунок меншої взаємодії зі специфічними рецепторами. Фентаніл, реміфентаніл та альфентаніл не впливають на фагоцитоз і виділення активних форм кисню нейтрофілами [53]. Фентаніл не має жодного впливу на виділення цитокінів клітинами крові [54]. Хоча в одному експерименті з використанням високих доз фентанілу на тваринній моделі було отримано пригнічення NK-активності та протипухлинного імунітету [55], клінічно відповідна доза підвищує кількість та активність NK-клітин та CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів у здорових добровольців [56]. З іншого боку, кількість циркулюючих В- та Т-лімфоцитів залишається незмінною [57]. Фентаніл не має здатності зв'язуватися з μ 3-рецепторами. Таким чином, він не впливає на вивільнення NO та клітинну адгезію [58] і, відповідно, не володіє здатністю суттєво впливати на імунну реактивність та пригнічувати запальну реакцію, пов'язану з хірургічним втручанням.

Вплив інших представників цієї групи препаратів досліджений значно менше і потребує подальшого вивчення з урахуванням специфічності взаємодії з різними типами опіоїдних рецепторів.

Особливий інтерес викликають лікарські засоби з властивостями агоніста/антагоніста. Наприклад, налбуфін, який є агоністом κ - та антагоністом μ -рецепторів, у порівнянні з омнопном, який містить у своєму складі морфін, статистично значимо менше знижував кількість і активність CD4⁺-, CD8⁺- та CD16⁺-лімфоцитів на всіх етапах періопераційного знеболення у хворих, прооперованих з приводу раку нирки [59].

Періопераційна імуносупресія в межах 20 % від норми не призводить до серйозних наслідків для здоров'я паці-

єнта з адекватною імунологічною реактивністю. Проте у хворих з початково скомпрометованою імунною системою, наприклад, внаслідок старіння, розвитку пухлинного процесу, цукрового діабету, недоїдання, вона може відігравати помітну негативну роль у розвитку післяопераційних ускладнень та смертності [60] внаслідок зниження протипухлинного, протівірусного та антибактеріального імунітету.

На противагу цьому протизапальний ефект компонентів анестезії може бути терапевтично корисним у випадках ішемії і реперфузійного пошкодження (зменшення оксидативного стресу) та при SIRS [17].

Отже, в умовах сучасної хірургії дедалі важливішим стає правильний підбір компонентів анестезії відповідно до імунологічного статусу кожного окремого пацієнта, який дозволяє найбільш адекватно профілакувати можливі післяопераційні ускладнення.

Література

1. Kurosawa S., Kato M. (2008) Anesthetics, immune cells and immune responses // *J. Anesth.* – 22 : 263–277.
2. Kennedy B. C., Hall G. M. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery : do they affect outcome? – *Acta Anaesthesiol Belg.*, 1999. – 50 : 205–209.
3. Elenkov I. J., Chrousos G. P. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity // *Ann NY Acad Sci.* – 2002. – 966 : 290–303.
4. Chrousos G. P. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation // *N Engl J. Med.* – 1995. – 332 : 1351–1362.
5. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1998. – Т. 3, № 2. – 100–110.
6. Винницкий Л. И., Тиммербаев В. Х., Визигина Л. И. и др. Факторы местной защиты легких и клеточный иммунитет у больных до и после торакальной операции // *Анестезиология и реаниматология.* – 1996. – 3 : 18–21
7. Ryhanen P., Surcel H. M., Ilonen J. Decreased expression of class II major histocompatibility complex (MHC) molecules on monocytes is found in open-heart surgery related immunosuppression // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 1991. – 35 : 453–56/
8. Kenji Ogawa, Masanori Hirai, Takao Katsube, Minoru Murayama. Suppression of cellular immunity by surgical stress // *Surgery.* – 2000. – 127 : 329–36.
9. Graham E.A. The influence of ether and ether anesthesia on bacteriolysis, agglutination and phagocytosis // *J. Infect. Dis.* – 1911. – 8 : 147.
10. Gaylord H. R., Simpson B. T. Effect of certain anaesthetics and loss of blood upon growth of transplanted mouse cancer // *Journal of Cancer Research.* – 1916. – 1 : 379–82.
11. Welch W.D. Halothane reversibly inhibits human neutrophil bacterial killing // *Anesthesiology.* – 1981. – 55 : 650–654.
12. Fröhlich D., Rothe G., Schwall B. et al. Effects of volatile anaesthetics on human neutrophil oxidative response to the bacterial peptide FMLP // *Br J. Anaesth.* – 1997. – 78 : 718–723.
13. Fan H., Sun B., Gu Q. et al. Oxygen radicals trigger activation of NF- κ B and AP-1 and upregulation of ICAM-1 in reperfused canine heart // *Am J Physiol.* – 2002. – 282 : H1778–1786.
14. Hu G., Vinten-Johansen J., Salem M. R. et al. Isoflurane inhibits neutrophil-endothelium interactions in the coronary circulation : lack of role for adenosine triphosphate-sensitive potassium channels // *Anesth Analg.* – 2002. – 94 : 849–856.

15. Jordan J. E., Zhao Z.-Q., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovasc Res.* – 1999. – 43 : 860–878.
16. Boost K. A., Flondor M., Hofstetter C. et al. The beta-adrenoceptor antagonist propranolol counteracts anti-inflammatory effects of isoflurane in rat endotoxemia // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2007. – 51 : 900–908.
17. Markovic S. N., Knight P. R., Murasko D. M. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane // *Anesthesiology.* – 1993. – 78 : 700–706.
18. Melamed R., Bar-Yosef S., Shakhar G. et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: Mediating mechanisms and prophylactic measures // *Anesth Analg.* – 2003. – 97:1331–1339.
19. Hamra J. G., Yaksh T. L. Halothane inhibits T cell proliferation and interleukin-2 receptor expression in rats // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* – 1996. – 18 : 323–336.
20. Matsuoka H., Kurosawa S., Horinouchi T. et al. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro // *Anesthesiology.* – 2001. – 95 : 1467–1472.
21. Loop T., Dovi-Akue D., Frick M. et al. Volatile anesthetics induce caspase-dependent, mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro // *Anesthesiology.* – 2005. – 102 : 1147–1157.
22. Green D. R. Overview : Apoptotic signaling pathway in the immune system // *Immunol Rev.* – 2003. – 193 : 5–9.
23. Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K. et al. Propofol inhibits human neutrophil functions // *Anesth Analg.* – 1998. – 87 : 695–700.
24. Heine J., Jaeger K., Osthaus A. et al. Anaesthesia with propofol decreases FMLP-induced neutrophil respiratory burst but not phagocytosis compared with isoflurane // *Br J. Anaesthesia.* – 2000. – 85 : 424–430.
25. Huettemann E., Jung A., Vogelsang H. et al. Effects of propofol vs. methohexital on neutrophil function and immune status in critically ill patients // *J. Anesth.* – 2006. – 20 : 86–91.
26. Wu G. J., Tai Y. T., Chen T. L. et al. Propofol specifically inhibits mitochondrial membrane potential but not complex I NADH dehydrogenase activity, thereby reducing cellular ATP biosynthesis and migration of macrophages // *Ann NY Acad Sci.* – 2005. – 1042 : 168–176.
27. Chen R. M., Wu C. H., Chang H. C. et al. Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis // *Anesthesiology.* – 2003. – 98 : 1178–1185.
28. Chang H., Tsai S. Y., Chang Y. et al. Therapeutic concentration of propofol protects mouse macrophages from nitric oxide-induced cell death and apoptosis // *Can J. Anesth.* – 2002. – 49 : 477–480.
29. Salo M., Pirttikangas C. O., Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T-helper cell type-1/type-2 balance in vitro // *Anesthesia.* – 1997. – 52 : 341–344.
30. Tønnesen E., Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* – 1988. – 60 : 500–507.
31. Høgevoid H. E., Lyberg T., Kähler H. et al. Changes in plasma IL-1- β , TNF- α and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anesthesia // *Cytokine.* – 2000. – 12 : 1156–1159.
32. Hole A., Unsgaard G. The effect of epidural and general anaesthesia on lymphocyte functions during and after major orthopaedic surgery // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 1983. – 27 : 135–141.
33. Whelan P., Morris P. J. Immunological responsiveness after transurethral resection of the prostate: general versus spinal anaesthetic // *Clin Exp Immunol.* – 1982. – 48 : 611–618.
34. Viviano E., Renius M., Rückert J. C. et al. Selective neurogenic blockade and perioperative immune reactivity in patients undergoing lung resection // *J Int Med Res.* – 2012. – 40(1) : 141–56.
35. Manglik A., Kruse A. C., Kobilka T. S. et al. Crystal structure of the mu-opioid receptor bound to a morphinan antagonist // *Nature.* – 2012. – 485 : 321–326.
36. Dietis N., Rowbotham D. J., Lambert D. G. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – 107 : 8–18.
37. Pasternak G. W. Molecular insights into mu opioid pharmacology: from the clinic to the bench // *Clin J. Pain.* – 2010. – 26 (Suppl. 10) : S3–S9.
38. Lotsch J., Geisslinger G. Are mu-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? // *Trends Mol Med.* – 2005. – 11 : 82–89.
39. Yeager M. P., Procopio M. A., DeLeo J. A. et al: Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans // *Anesth Analg.* – 2002. – 94 : 94–99.
40. Carr D. J., Rogers T. J., Weber R. J. The relevance of opioid receptors on immunocompetence and immune homeostasis // *Proc Soc Exp Biol Med.* – 1996. – 213 : 248–257.
41. Freier D. O., Fucks B. A. A mechanism of action for morphine induced immunosuppression: corticosterone mediates morphine induced suppression of NK cell activity // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1993. – 270 : 1127–1133
42. Flores L. R., Dretchen K. L., Bayer B. M. Potential role of the autonomic nervous system in the immunosuppressive effects of the acute morphine administration // *Eur J Pharmacol.* – 1996. – 318 : 437–446.
43. Mellon R. D., Bayer B. M. Evidence for central opioids receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanisms of action. *J Neuroimmunol.* – 1998. – 83 : 19–28.
44. Smith E. M. Opioid peptides in immune cells // *Adv Exp Med Biol.* – 2003. – 521 : 51–68.
45. Sacerdote P., Limiroli E., Gaspani L. Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids // *Adv Exp Med Biol.* – 2003. – 521 : 106–116.
46. Welters I. D., Fimiani C., Bilfinger T. V., Stefano G. B. NF- κ B, nitric oxide and opiate signaling // *Med Hypothesis.* – 2000. – 54 : 263–268.
47. Welters I. D., Menzebach A., Goumon Y. et al. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and mu(3) opiate receptor-dependent mechanism // *J Neuroimmunol.* – 2000. – 111 : 139–145.
48. Eisenstein T. K., Hillburger M. E. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell population // *J Neuroimmunol.* – 1998. – 83 : 36–44.
49. Yeager M. P., Colacchio T. A., Yu C. T. et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteer // *Anesthesiology.* – 1995. – 83 : 500–508.
50. Roy S., Charboneau R. G., Barke R. A. Morphine synergizes with lipopolysaccharide in a chronic endotoxemia model // *J. Neuroimmunol.* – 1999. – 95 : 107–114.
51. Casalnuovo I. A., Graziano R., Di Francesco P. Cytokine secretion by murine spleen cells after inactivated *Candida albicans* immunization. Effect of cocaine and morphine treatment // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* – 2000. – 22 : 35–48.
52. Yin D., Mufson R. A., Wang R., Shi Y. Fas-mediated cell death promoted by opioids // *Nature.* – 1999. – 397 : 218.
53. Krumholz W., Endrass J., Hemptemann G. Inhibition of phagocytosis and killing of bacteria by anaesthetic agents in vitro // *Br. J. Anaesth.* – 1995. – 75 : 66–70.
54. Larsen B., Gudrun H., Wolfram W. et al. Effect of intravenous anaesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood // *Anesthesiology.* – 1998. – 89 : 1218–1227.

55. Shavit Y., Ben-Eliyahu S., Zeidel A., Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study // *Neuroimmunomodulation*. – 2004. – 11 : 255–260.
56. Yeager M. P., Procopio M. A., DeLeo J. A. et al. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16-lymphocytes in humans // *Anesth Analg*. – 2002. – 94 : 94–99.
57. Jacobs R., Karst M., Scheinichen D. et al. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man // *Int J. Immunopharmacol*. – 1999. – 21 : 445–454.
58. Bilfinger T. V., Fimiani C., Stefano G. B. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl // *Int J. Cardiol*. – 1998. – 64 (suppl 1) : S61–66.
59. Лесной И. И., Сидор Р. И., Храновская Н. Н. и др. Роль различных групп анальгетиков в безопасности периоперационного обезболивания онкохирургических больных // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – № 1. – 2016. – 61–70.
60. Homburger J. A., Meiler S. E. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2006. – 19 : 423–8.
61. Yang C., Chang H., Zhang T., Liang C., Li E. Pre-emptive epidural analgesia improves post-operative pain and immune function in patients undergoing thoracotomy // *ANZ J. Surg*. – 2015 Jun. – 85(6) : 472–7.

Changes of immunological reactivity during surgery and in postoperative period depending on analgesic regimen

Popko I. Y., Dmytriiev D. V.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Abstract. *Different components of surgery are able to suppress immunity, presumably affecting the immune system or activating neuroendocrine system directly. Along with perioperative stress such as surgery, blood loss, hemotransfusion, hypothermia, hyperglycemia and postoperative pain, anesthetics are also associated with suppressed immunity because of direct suppressive effects on cellular and humoral immunity through influence upon the functions of immunocompetent cells, and expression and secretion of inflammatory mediator genes. It leads to the secondary immune deficiency and affect the long-range prognosis in patients after surgery. Therefore, awareness of immunological properties in the surgical area might be significant for any anesthetic management. The article summaries data about the difference in immunological effects depending on the type of anesthesia and shows its possible practical usage in various clinical cases.*

Key words: *immunosuppression, immune cells, immune responses, general anesthesia, regional anesthesia, opioids, morphine, fentanyl, nalbuphine, local anesthetics, propofol, volatile anesthetics.*

Изменения иммунологической реактивности организма во время хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде в зависимости от схемы обезболивания

Попко И. Ю., Дмитриев Д. В.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Винница, Украина

Резюме. *Различные компоненты хирургического вмешательства способны подавлять иммунитет, непосредственно воздействуя на иммунную или активируя нейроэндокринную систему. Наряду с периоперационным стрессом вследствие собственно хирургической травмы, потери крови, гемотрансфузий, гипотермии, гипергликемии и послеоперационной боли, анестетики также обладают способностью к иммуносупрессии, подавляя клеточный и гуморальный иммунитет путем воздействия на функции иммунокомпетентных клеток, экспрессию генов воспалительных медиаторов и их секрецию. Это приводит к вторичной иммунологической недостаточности и влияет на долгосрочные прогнозы у пациентов в послеоперационном периоде. Поэтому иммунологическая осведомленность в хирургической области может приобретать важное значение во время любого анестезиологического обеспечения. В статье собраны данные о разнице иммунологических эффектов в зависимости от вида анестезии и освещено их возможное практическое применение в условиях различных клинических случаев.*

Ключевые слова: *иммуносупрессия, иммунные клетки, иммунные реакции, общая анестезия, регионарная анестезия, опиоиды, морфин, фентанил, налбуфин, местные анестетики, пропофол, ингаляционные анестетики.*