

Халімончик В.В., Клигуненко О.М.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

## Вплив низьких доз кетаміну на маркери запалення при лапароскопічних операціях у гінекології

**Резюме.** Метою роботи було вивчення впливу субнаркоотичних доз кетаміну на сироваткову концентрацію прозапальних (IL-6, TNF- $\alpha$ ) цитокінів після планових лапароскопічних операцій у гінекології. **Матеріали та методи.** 40 пацієнток віком від 21 до 60 років, яким планувалися лапароскопічні гінекологічні втручання, були рандомізовані на дві групи (по 20 хворих). Пацієнткам I групи проводилася тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) з використанням пропофолу та фентанілу, II групи — ТВА з додатковим введенням субнаркоотичних доз кетаміну й одноразовим введенням декскетопрофену 50 мг за 30 хвилин до закінчення операції. Рівень IL-6 та TNF- $\alpha$  визначали до індукції анестезії, через 2 і 24 години після операції. **Результати.** Концентрація IL-6 через 2 та 24 години після операції була вірогідно нижчою в пацієнток II групи порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Динаміка рівня TNF- $\alpha$  на етапах дослідження між групами не відрізнялась. **Висновки.** Інтраопераційне застосування низьких доз кетаміну зменшує продукцію IL-6, але не впливає на концентрацію TNF- $\alpha$ . Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної дози, ефективних комбінацій і стратегії введення кетаміну в періопераційному періоді.

**Ключові слова:** післяопераційне запалення; цитокіни; кетамін

### Вступ

Хірургічна травма індукує гостру запальну реакцію, що включає вроджені й адаптивні імунні фактори. Тяжкість імунних порушень пропорційна ступеню хірургічної агресії і залежить від ряду факторів, включаючи насамперед основне захворювання, що вимагає хірургічного лікування. Зазвичай вважається, що велика хірургічна травма супроводжується стійкою післяопераційною імуносупресією [1].

Місцева запальна реакція, що спостерігається в ранньому післяопераційному періоді, пов'язана в основному з активацією вроджених імунних механізмів. У відповідь на агресію пошкоджені тканини вивільняють антигени, які активують клітини, що входять до складу вродженої імунної системи (макрофаги, нейтрофіли, ендотеліальні клітини тощо). Ці активовані клітини синтезують різні медіатори, у

тому числі цитокіни. Місцева продукція прозапальних медіаторів збільшується в періопераційному періоді, що може потенціювати системну запальну відповідь [2].

Післяопераційні імунологічні зрушення за ступенем вираженості чітко корелюють із тяжкістю операційної агресії, зберігаються тривалий час і можуть сприяти виникненню вторинних імунодефіцитів, які проявляються розвитком гострих і хронічних інфекційно-запальних процесів [3].

Цитокіни є різноманітним сімейством міжклітинних сигнальних молекул, які регулюють запалення та імунну відповідь [4, 5]. Цитокіни продукуються різними клітинами і зазвичай реалізують свій вплив за автокринним або паракринним механізмом при дуже низьких концентраціях у тканинах. Місцева запалення зазвичай є фізіологічною захисною

реакцією на початкову травму тканини [5]. Проте підвищена запальна відповідь може призвести до вивільнення цитокінів у кровотік та стати патогенною, самодеструктивною, а іноді фатальною для організму [4, 5]. Надмірна продукція прозапальних цитокінів може викликати розвиток поліорганної недостатності [5, 6].

Післяопераційна запальна реакція характеризується підвищенням рівня прозапальних цитокінів — інтерлейкінів (IL) 1 $\beta$ , 6 і фактора некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ). Вважають, що їх рівень в плазмі відображає ступінь травми, тобто чим більше травма, тим вищий рівень цих цитокінів [7].

Цитокинова відповідь починається з вивільнення IL-1 і TNF- $\alpha$  внаслідок активації макрофагів і моноцитів із пошкодженої тканини. Це стимулює продукцію та вивільнення інших цитокінів, зокрема IL-6, оскільки це головний цитокін, відповідальний за системні зміни, відомі як реакція гострої фази. Після зв'язування зі специфічними рецепторами цитокіни впливають на диференціацію, проліферацію й активність імунних клітин.

TNF- $\alpha$  — один з основних медіаторів, що виконує регуляторну й ефекторну роль в імунній відповіді й запаленні [8]. Клітинами-продуцентами TNF- $\alpha$  є моноцити і тканинні макрофаги, а також нейтрофіли, лімфоцити, тучні й ендотеліальні клітини, кератиноцити [9]. TNF- $\alpha$  є індуктором цитокінів і молекул клітинної адгезії, регулятором проліферації та диференціації в лімфоцитах [10]. Відомо також, що TNF- $\alpha$  викликає резистентність до інсуліну [11].

IL-6 розглядається як один із головних медіаторів імунної відповіді на вірусну і бактеріальну інфекцію, запалення та шок [12]. Він швидко і тимчасово продукується у відповідь на інфекцію і пошкодження тканин. IL-6 є розчинним медіатором із плейотропною дією на запалення, імунну відповідь і гемопоез [13]. IL-6 контролює клітинну метаболічну активність і стимулює утворення C-реактивного білка (СРБ). Концентрація циркулюючого IL-6 зростає після операції до ступеня, що відображає обсяг, тривалість і тип хірургічного втручання, наприклад, відкрите проти лапароскопічного [14–17]. Високий рівень IL-6 пов'язаний із підвищеною захворюваністю і смертністю [7].

Загальна анестезія може пригнічувати імунну компетентність клітин і впливати на запальну відповідь, в тому числі на концентрацію про- і проти-запальних інтерлейкінів [14, 18–20].

Кетамін має здатність модулювати (модифікувати) запалення внаслідок зменшення секреції прозапальних медіаторів, включаючи IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 і TNF- $\alpha$ , а також продукцію СРБ [21–24], та впливає на імунітет, опосередкований макрофагами. S. Loix та співавт. у систематичному огляді дійшли висновку, що кетамін у дуже низькій дозі (0,25 мг/кг) може пригнічувати загострення запалення шляхом зменшення вивільнення IL-6 у післяопераційному періоді [25]. A. Kartalov та співавт. повідомляють про зниження продукції TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 і змен-

шення післяопераційного болю під впливом невеликої дози кетаміну в пацієнтів, яким проводилась лапароскопічна холецистектомія [26].

Незважаючи на велику кількість досліджень, в яких наводяться дані стосовно протизапальних властивостей та захисного механізму дії кетаміну, залишається багато суперечок щодо визначення виду операції, дози та термінів його застосування.

**Мета дослідження:** вивчити вплив субнаркотичних доз кетаміну на сироваткові концентрації прозапальних (IL-6, TNF- $\alpha$ ) цитокінів після планових лапароскопічних операцій у гінекології.

## Матеріали та методи

На базі ТОВ «Ендотехномед» медичний центр «Клініка Гарвіс» (головний лікар — д.м.н., професор Березницький Я.С.) обстежено 40 пацієнок віком від 21 до 60 років. Критерії включення в дослідження: вік від 20 до 60 років, проведення планового оперативного втручання лапароскопічним методом в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА) зі штучною вентиляцією легенів (ШВЛ). Критерії виключення з дослідження: декомпенсована екстрагенітальна патологія, онкологічна патологія, цукровий діабет, гіпертиреоз, психічні захворювання (шизофренія, гострий психоз), підвищена чутливість до препаратів, що застосовуються під час анестезіологічного забезпечення, конверсія оперативного втручання, відмова пацієнтки брати участь у дослідженні на будь-якому з етапів.

Залежно від схеми анестезії жінки випадковим чином були розподілені на дві групи. Індукція в анестезію, м'язова релаксація, анальгезія, інтубація та ШВЛ проводились за загальноприйнятою методикою. Пацієнткам I групи (n = 20) проводилась ТВА з використанням пропофолу та фентанілу; II групи (n = 20) — до ТВА додавали внутрішньовенне болюсне введення кетаміну (0,3–0,5 мг/кг) до розрізу шкіри з повторним болюсним введенням (0,2–0,3 мг/кг) з інтервалом 30–40 хвилин та одноразове введення декскетопрофену (50 мг) за 30 хвилин до закінчення операції. Швидкість інфузії пропофолу коригували для підтримки цільового значення біспектрального індексу (BIS) у межах 40–55. Інфузію пропофолу припиняли в кінці операції перед накладенням останніх швів на шкіру. Післяопераційне знеболювання в обох групах здійснювали плановим введенням декскетопрофену.

Характеристики пацієнтів, тривалість анестезії й оперативного втручання наведені в табл. 1.

Під час операції проводився моніторинг електрокардіограми, частоти серцевих скорочень, неінвазивне вимірювання артеріального тиску, пульсоксиметрія (SpO<sub>2</sub>), капнографія (EtCO<sub>2</sub>). Глибину анестезії контролювали за допомогою BIS-індексу (монітор BISX Module, BIS™ Covidient, США), глибину нейром'язового блоку — TOF-моніторингу (TOF-Watch®SX, Organon, Ірландія).

Запальну реакцію в періопераційному періоді порівнювали між групами дослідження, використо-

вуючи рівні IL-6 та TNF- $\alpha$  як запальних біомаркерів. Концентрацію цитокінів визначали методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів (Human IL-6, TNF-alpha Platinum ELISA, Австрія) відповідно до інструкції виробника. Точки контролю: 1-й етап — до індукції в анестезію, 2-й етап — через 2 години після операції, 3-й етап — через 24 години після операції. Для визначення регіональної норми обстежено 15 здорових жінок віком від 25 до 50 років.

Статистичний аналіз первинної бази даних проводили, використовуючи методи параметричної та непараметричної статистики (пакет статистичних функцій Excel'2010, статистична програма Statistica 10). Для статистичного аналізу застосовували U-тест Манна — Уїтні, статистично вірогідним вважали значення  $p < 0,05$ .

## Результати

Показники, що отримали під час дослідження, порівнювали з показниками здорових добровольців (референтні значення), які були прийняті за норму. Також проводили міжгрупове порівняння отриманих результатів (табл. 2).

Аналіз показав, що до операції в обох групах вміст прозапального IL-6 перевищував норму відповідно на 12 та 24 % у I та II групах. Рівень TNF- $\alpha$  був вірогідно підвищений у I групі на 54 %, у II — на 58 % порівняно з референтними значеннями. Значущої різниці в рівнях IL-6 та TNF- $\alpha$  між групами до операції не було.

Через 2 години після операції спостерігалось вірогідне збільшення вмісту IL-6 у сироватці крові в обох групах. Рівень IL-6 підвищувався проти вихідного на 229 % у пацієток I групи та на 62 % — у пацієток II групи. На даному етапі при застосуванні кетаміну зареєстрована концентрація IL-6 була вірогідно нижчою на 45 %. На 1-шу добу після операції рівень IL-6 вірогідно знижувався проти попереднього етапу в обох групах, але перевищував вихідний на 78 % у I групі та на 6 % — у II. Разом із тим концентрація IL-6 була нижчою на 34 % у пацієток, яким вводили субнаркоотичні дози кетаміну.

Концентрація TNF- $\alpha$  в досліджуваних групах через 2 години після операції вірогідно знижувалась від вихідної відповідно на 16 та 11 %, через 24 години — суттєві коливання були відсутні порівняно з попереднім етапом. Відмінностей між групами за рівнем TNF- $\alpha$  на етапах дослідження ми не виявили.

## Обговорення

Кетамін — частковий антагоніст N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторів, що діє на різних рівнях запальної реакції шляхом взаємодії з клітинами імунної системи, впливу на продукцію цитокінів і регуляції медіаторів запалення [25].

Імуносупресивні ефекти кетаміну були виявлені нещодавно у зв'язку з пригніченням транскрипції факторів NF- $\kappa$ B і білків активаторів 1 (AP1), які регулюють продукцію деяких прозапальних медіаторів [27]. С. Kawasaki та співавт. провели *in vitro* дослідження із цільною кров'ю людини і повідомили

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієток за групами

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)
Вік, роки	40,90 $\pm$ 3,53	41,00 $\pm$ 3,58
Вага, кг	68,31 $\pm$ 4,87	67,00 $\pm$ 6,04
Зріст, см	163,34 $\pm$ 2,26	163,81 $\pm$ 2,57
Індекс маси тіла	25,67 $\pm$ 1,91	24,90 $\pm$ 1,99
ASA I/II/III	2/16/2	2/16/2
Тривалість операції, хв	118,75 $\pm$ 11,81	119,05 $\pm$ 16,56
Тривалість загальної анестезії, хв	134,44 $\pm$ 12,86	131,90 $\pm$ 16,71

Примітка: \* — відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Динаміка рівня цитокінів крові на етапах дослідження

Етап	Група 1	Група 2	Референтні значення
IL-6, пг/мл			
1-й	1,57 $\pm$ 0,14	1,74 $\pm$ 0,21	1,40 $\pm$ 0,28
2-й	5,16 $\pm$ 1,75 <sup>#</sup>	2,82 $\pm$ 0,31 <sup>*,#</sup>	
3-й	2,80 $\pm$ 0,91 <sup>#</sup>	1,84 $\pm$ 0,35 <sup>*,#</sup>	
TNF- $\alpha$ , пг/мл			
1-й	12,04 $\pm$ 0,79	12,31 $\pm$ 0,67	7,80 $\pm$ 1,98
2-й	10,17 $\pm$ 1,19 <sup>#</sup>	10,97 $\pm$ 2,20 <sup>#</sup>	
3-й	10,41 $\pm$ 1,32	10,78 $\pm$ 1,07	

Примітки: \* — відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ); # — відмінності між етапами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

про пригнічення кетаміном продукції TNF- $\alpha$ , IL-6 і IL-8, індукованої ліпополісахаридами. TNF- $\alpha$  є першим цитокином, що стимулює вироблення IL-6 і IL-8 макрофагами [28].

Протизапальні ефекти кетаміну також були виявлені в клінічних випробуваннях. Низькі дози кетаміну 0,2–0,5 мг/кг значно пригнічували інтра- та післяопераційне підвищення IL-6 і СРБ у сироватці крові пацієнтів, яким проводилося аортокоронарне шунтування із застосуванням штучного кровообігу [25]. Однак J. Cho та співавт. повідомляють, що однократне введення кетаміну в дозі 0,5 мг/кг під час індукції в анестезію не виявляє впливу на IL-6 і TNF- $\alpha$  через 4 години, на 1-шу і 2-гу добу в пацієнтів із низьким ризиком при операціях коронарного шунтування [29]. За даними огляду I. Golubovska та I. Vanags, застосування низької дози кетаміну перед індукцією в анестезію призводить до зниження секреції прозапальних цитокинів IL-6 і TNF- $\alpha$ , а також підтримує продукцію IL-2 [30]. У дослідженні H. Abbas та співавт. повідомляють про зниження рівня прозапальних маркерів IL-6 та СРБ за хірургічної травми при використанні кетаміну в дозі 0,25 мг/кг [31]. T. Luggya та співавт. вивчали вплив низьких доз кетаміну на післяопераційну продукцію IL-6 в сироватці в пацієнтів після планових оперативних втручань. Установлено, що низькі дози кетаміну послаблювали ранню відповідь IL-6 на хірургічну травму з незначним підвищенням рівня через 24 і 48 годин після операції, але різниця не досягала статистичної значущості [32]. Кетамін, введений під час індукції анестезії, послаблює продукцію IL-6, не суттєво змінює концентрації інших цитокинів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2) порівняно з контролем і має тенденцію до збереження імунної відповіді після короточасних оперативних втручань у пацієнтів з ожирінням [33].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) асоціюються з пригніченням запальних цитокинів [34]. Механізмом дії НПЗП є інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ), що бере участь у біосинтезі простагландинів (PG) і тромбоксану (TX) [35]. Простагландини діють як молекули-месенджери в процесі запалення. Синтез простагландинів, що виробляються з арахідонової кислоти, викликає запальний біль [36]. НПЗП впливають на синтез і дію медіаторів запалення, включаючи PG, пептиди, IL-2, IL-6 і TNF- $\alpha$ . ЦОГ-1 міститься в тромбоцитах, кровоносних судинах, мезотеліальних клітинах, шлунку, нирках та інших тканинах [37]. Вона є конститутивним ферментом і бере участь у виробництві простагландинів, що регулюють фізіологічні процеси. ЦОГ-2, індуцибельна форма ЦОГ, наявна в тканинах при запаленні внаслідок стимуляції цитокинами, ліпополісахаридом і TNF- $\alpha$  [38].

Декскетопрофен — нестероїдний протизапальний препарат, що інгібує ЦОГ-1 і ЦОГ-2 центрально і периферично. A. Rambe та співавт. вивчали вплив декскетопрофену на сироваткові рівні TNF- $\alpha$ , IL-1 та IL-6 у хворих на хронічний головний біль та їх кореляцію з тяжкістю болю. Декскетопрофен зна-

чно знижував інтенсивність болю, але не впливав на рівень TNF- $\alpha$ , IL-1 або IL-6 [39]. Y. Yan та співавт. досліджували кореляції між сироватковими рівнями прозапальних цитокинів і клінічною ефективністю НПЗП у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом. Після лікування рівні IL-6, IL-17 і TNF- $\alpha$  помітно знижувалися, тоді як рівень IL-10 підвищувався [40].

## Висновки

Комбіноване інтраопераційне застосування субнаркоотичних доз кетаміну та декскетопрофену під час лапароскопічних операцій у гінекології зменшує продукцію IL-6 порівняно з контролем, що свідчить про протизапальні властивості такого способу загального знеболювання.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Dąbrowska A.M. *The immune response to surgery and infection* / Dąbrowska A.M., Slotwiński R. // *Cent. Eur. J. Immunol.* — 2014. — Vol. 39(4). — P. 532-7. doi: 10.5114/ceji.2014.47741.
2. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* / Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. [et al.] // *Chest.* — 1992. — Vol. 101(6). — P. 1644-55.
3. *Postoperative dynamic of blood cytokines levels depending on general anaesthesia techniques used* / Kitiashvili I.Z., Burov N.E., Sribnyj I.V. [et al.] // *Cytokines & Inflammation.* — 2005. — Vol. 4(4). — P. 27-33.
4. *Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family* / Hasegawa H., Mizoguchi I., Chiba Y. [et al.] // *Front. Immunol.* — 2016. — Vol. 7. — P. 479. doi: 10.3389/fimmu.2016.00479.
5. *Hung Y. The pattern recognition receptors and lipopolysaccharides (LPS)-induced systemic inflammation* / Hung Y., Suzuki K. // *International Journal of Research Studies in Medical and Health Sciences.* — 2017. — Vol. 2(7). — P. 1-7.
6. *Lim C.L. Systemic inflammation mediates the effects of endotoxemia in the mechanisms of heat stroke* / Lim C.L., Suzuki K. // *Biol. Med.* — 2016. — Vol. 9. — P. 376. doi: 10.4172/0974-8369.1000376.
7. *Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer* / Okholm C., Goetze J.P., Svendsen L.B., Achiam M.P. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 49. — P. 1027-1034. doi: 10.3109/00365521.2014.917698.
8. *Sedger L.M. From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future* / Sedger L.M., McDermott M.F. // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2014. — Vol. 25(4). — P. 453-72. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016.
9. *Laffey J.G. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist* / Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. // *Anesthesiology.* — 2002. — Vol. 97(1). — P. 215-52.

10. Pleiotropic functions of TNF-alpha determine distinct IKKbeta-dependent hepatocellular fates in response to LPS / *Dajani R., Sanlioglu S., Zhang Y. [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 2007. — Vol. 292(1). — P. 242-52. doi: 10.1152/ajpgi.00043.2006.
11. Moller D.E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / *Moller D.E. // Trends Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 11(6). — P. 212-7. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00272-1.
12. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury — a scoping review / *Xiao Z., Wilson C., Robertson H.L. [et al.] // Crit Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 373. doi: 10.1186/s13054-015-1093-4.
13. Tanaka T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. // Cold Spring Harb Perspect. Biol.* — 2014. — Vol. 6(10). — P. a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
14. Inflammatory response after abdominal surgery / *Sido B., Teklote J.R., Hartel M. [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 439-454. doi: 10.1016/j.bpa.2003.12.006.
15. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity / *Cruickshank A.M., Fraser W.D., Burns H.J. [et al.] // Clin. Sci.* — 1990. — Vol. 79. — P. 161-165. doi: 10.1042/cs0790161.
16. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery / *Ohzato H., Yoshizaki K., Nishimoto N. [et al.] // Surgery.* — 1992. — Vol. 111. — P. 201-209.
17. Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors / *Evans C., Galustian C., Kumar D. [et al.] // Am. J. Surg.* — 2009. — Vol. 197. — P. 238-245. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.01.021.
18. Snyder G.L. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence / *Snyder G.L., Greenberg S. // Br. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 105. — P. 106-115. doi: 10.1093/bja/aeq164.
19. Schneemilch C.E. Effects of general anaesthesia on inflammation / *Schneemilch C.E., Schilling T., Bank U. // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 493-507. doi: 10.1016/j.bpa.2004.01.002.
20. Drugs of anesthesia and cancer / *Santamaria L.B., Schifilliti D., La Tore D., Fodale V. // Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 19. — P. 63-81. doi: 10.1016/j.suronc.2009.03.007.
21. IL-1ra alleviates inflammatory hyperalgesia through preventing phosphorylation of NMDA receptor NR-1 subunit in rats / *Zhang R.X., Li A., Liu B. [et al.] // Pain.* — 2008. — Vol. 135(3). — P. 232-239. doi: 10.1016/j.pain.2007.05.023.
22. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period / *Beilin B., Rusabrov Y., Shapira Y. [et al.] // Br. J. Anaesth.* — 2007. — Vol. 99(4). — P. 522-527. doi: 10.1093/bja/aem218.
23. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis / *Dale O., Somogyi A.A., Li Y. [et al.] // Anesth. Analg.* — 2012. — Vol. 115(4). — P. 934-943. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182662e30.
24. Effectiveness of low-dose intravenous ketamine to attenuate stress response in patients undergoing emergency cesarean section with spinal anesthesia / *Senapathi T.G., Widnyana I.M., Wiryana M. [et al.] // J. Pain Res.* — 2016. — Vol. 9. — P. 689-692. doi: 10.2147/JPR.S109616.
25. Loix S. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art / *Loix S., De Kock M., Henin P. // Acta Anaesthesiol. Belg.* — 2011. — Vol. 62(1). — P. 47-58.
26. The effect of a small dose of ketamine on postoperative analgesia and cytokine changes after laparoscopic cholecystectomy / *Kartalov A., Trajkov D., Spiroski M. [et al.] // Prilozi.* — 2012. — Vol. 33(1). — P. 217-29.
27. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human eukocytes and leukocytic cell lines / *Welters I., Hafer G., Menzebach A. [et al.] // Anesth. Analg.* — 2010. — Vol. 110. — P. 934-941. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c95cfa.
28. Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine production in human whole blood / *Kawasaki C., Kawasaki T., Ogata M. [et al.] // Can. J. Anaesth.* — 2001. — Vol. 48. — P. 819-23. doi: 10.1007/BF03016701.
29. Effect of low-dose ketamine on inflammatory response in off-pump coronary artery bypass graft surgery / *Cho J.E., Shim J.K., Choi Y.S. [et al.] // Br. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 102. — P. 23-8. doi: 10.1093/bja/aen325.
30. Golubovska I. Anaesthesia and stress response to surgery / *Golubovska I., Vanags I. // Proc. Latv. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 62(5). — P. 141-147. doi: 10.2478/v10046-008-0017-y.
31. Effect of ketamine on inflammatory markers and postoperative analgesia in patients undergoing general anaesthesia / *Abbas H., Ansari A.J., Arshad Z. [et al.] // Internet Journal of Anesthesiology.* — 2013. — Vol. 32(1).
32. Effect of low-dose ketamine on post-operative serum IL-6 production among elective surgical patients: a randomized clinical trial / *Luggya T.S., Roche T., Ssemogerere L. [et al.] // Afr. Health Sci.* — 2017. — Vol. 17(2). — P. 500-507. doi: 10.4314/ahs.v17i2.25.
33. Effect of ketamine on inflammatory and immune responses after short-duration surgery in obese patients / *Rousabrov E., Davies J.M., Bessler H. [et al.] // The Open Anesthesiology Journal.* — 2008. — Vol. 2. — P. 40-45. doi: 10.2174/1874321800802010040.
34. Non-steroidal anti-inflammatory drugs selectively inhibit cytokine production by NK cells and gamma delta T cells / *Inakota M., Kimishima M., Takahashi R., Shiohara T. // Exp. Dermatol.* — 2006. — Vol. 15(12). — P. 981-90. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00505.x.
35. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review / *Bacchi S., Palumbo P., Sponta A., Coppolino M.F. // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* — 2012. — Vol. 11(1). — P. 52-64. doi: 10.2174/187152312803476255.
36. Samad T.A. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets / *Samad T.A., Sapirstein A., Woolf C.J. // Trends Mol. Med.* — 2002. — Vol. 8(8). — P. 390-6. doi: 10.1016/S1471-4914(02)02383-3.
37. Cyclooxygenase in normal human tissues-is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? / *Zidar N., Odar K., Glavac D. [et al.] // J. Cell. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 13(9B). — P. 3753-63. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00430.x.

38. Consalvi S. COX inhibitors: a patent review (2011-2014) / Consalvi S., Biava M., Poce G. // *Expert Opin Ther. Pat.* — 2015. — Vol. 25(12). — P. 1357-71. doi: 10.1517/13543776.2015.1090973.

39. Rambe A.S. Tumour Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-1 and Interleukin-6 Serum Levels and Its Correlation with Pain Severity in Chronic Tension-Type Headache Patients: Analysing Effect of Dexketoprofen Administration / Rambe A.S., Sjahrir H.,

Machfoed M.H. // *Open Access Maced J. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 5(1). — P. 54-57. doi: 10.3889/oamjms.2017.024.

40. Yan Y. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on serum proinflammatory cytokines in the treatment of ankylosing spondylitis / Yan Y., Guo T.M., Zhu C. // *Biochem. Cell. Biol.* — 2018. — Vol. 96(4). — P. 450-456. doi: 10.1139/bcb-2017-0267.

Отримано 26.02.2019 ■

Халимончик В.В., Клігуненко Е.Н.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

### Влияние низких доз кетамина на маркеры воспаления при лапароскопических операциях в гинекологии

**Резюме.** Целью исследования было изучение влияния субнаркологических доз кетамина на сывороточную концентрацию провоспалительных (IL-6, TNF- $\alpha$ ) цитокинов после плановых лапароскопических операций в гинекологии. **Материалы и методы.** 40 пациенток в возрасте от 21 до 60 лет, которым планировались лапароскопические гинекологические вмешательства, были рандомизированы в две группы (по 20 больных). Пациенткам I группы проводилась тотальная внутривенная анестезия (ТВА) с использованием пропофола и фентанила, II группы — ТВА с дополнительным введением субнаркологических доз кетамина и однократным введением декскетопрофена 50 мг за 30 минут до окончания операции. Уровень IL-6

и TNF- $\alpha$  определяли до индукции анестезии, через 2 и 24 часа после операции. **Результаты.** Концентрация IL-6 через 2 и 24 часа после операции была достоверно ниже у пациенток II группы в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Динамика уровня TNF- $\alpha$  на этапах исследования между группами не отличалась. **Выводы.** Интраоперационное применение низких доз кетамина снижает продукцию IL-6, не влияя на концентрацию TNF- $\alpha$ . Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы, эффективных сочетаний и стратегии введения кетамина в периоперационном периоде.

**Ключевые слова:** послеоперационное воспаление; цитокины; кетамин

V.V. Khalimonchik, O.M. Klygunenko

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Effect of low doses ketamine on inflammatory markers in laparoscopic gynecological surgeries

**Abstract. Background.** The purpose was to evaluate the effect of subanesthetic doses of ketamine on serum pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )) after elective laparoscopic gynecological surgery. **Materials and methods.** A total of 40 patients aged 21 to 60 years undergoing laparoscopic gynecological surgery were randomly assigned into 2 groups. Group 1 patients received total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl. Group 2 patients received total intravenous anesthesia with additional administration of subanesthetic doses of ketamine and a single administration of 50 mg of dexketoprofen 30 minutes before the end of

the surgery. IL-6 and TNF $\alpha$  levels were measured before induction into anesthesia, 2 and 24 hours after surgery. **Results.** IL-6 levels 2 and 24 hours after surgery were significantly lower in patients of group 2 compared to controls ( $p < 0.05$ ). The dynamics of TNF $\alpha$  levels was similar in both groups. **Conclusions.** Intraoperative use of low doses of ketamine reduces the production of IL-6, without affecting TNF $\alpha$  concentration. Further researches are needed to determine the optimal dose, effective combinations, and strategies for administering ketamine in the perioperative period.

**Keywords:** postoperative inflammation; cytokines; ketamine