

UDC: 616-006/-08:57.04

Н. Храновська, канд. біол. наук, О. Скачкова, канд. біол. наук  
Національний інститут раку, Київ,  
Р. Сидор, асп., Л. Сківка, д-р біол. наук  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

## ВПЛИВ АНАЛЬГЕТИКІВ ОМНОПОНУ ТА ДЕКСКЕТОПРОФЕНУ НА ЕНДОЦИТАРНУ АКТИВНІСТЬ ФАГОЦИТІВ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ НА МОДЕЛІ ХІРУРГІЧНОГО ВИДАЛЕННЯ ПУХЛИНИ

*Метою даного дослідження було порівняти вплив знеболення із застосуванням опіоїдного анальгетика омнопону та неселективного інгібітора ЦОГ-2 декскетопрофену на ендоцитарну активність фагоцитів різної локалізації на моделі хірургічного видалення пухлини. У дослідженні було використано 50 мишей лінії C57/black, яким перещеплювали карциному легень Льюїс у подушечку задньої лапи. На 22 добу лапу з пухлиною ампутували. Анальгетики (омнопон у дозі 10 мг/кг, декскетопрофен – 20 мг/кг) вводили за 30 хв до операції та 1 раз у добу упродовж 3 днів після операції. Оцінку ендоцитарної активності фагоцитів проводили методом протокової цитометрії до, на 1 та 3 добу після операції. Було встановлено, що застосування декскетопрофену сприяє підтриманню ендоцитарної активності фагоцитів крові та селезінки у післяопераційному періоді. На 3 добу після операції у групі тварин, що отримували для знеболення декскетопрофен, фагоцитарна активність гранулоцитів крові та селезінки були вищими порівняно із групою, що отримувала опіоїдну анальгезію, на 70% та 86% відповідно. Фагоцитарні індекси моноцитів крові та селезінки також були вищими у 2 рази при знеболенні декскетопрофеном. Таким чином, при анальгезії декскетопрофеном активність фагоцитів крові та селезінки мишей після операції зберігається на значно вищому рівні у порівнянні із застосуванням омнопону.*

**Ключові слова:** фагоцитарна активність, периопераційна анальгезія, інгібітори циклооксигенази-2, опіоїдні препарати.

**Вступ.** Хірургічне видалення пухлини є основним терапевтичним підходом первинного лікування більшості нозологічних форм раку. Клінічні та експериментальні дослідження останніх 10 років встановили, що хірургічні стресові фактори, такі як пошкодження тканин, крововтрата, біль, а також анестезіологічні препарати чинять негативний вплив на імунну систему пацієнта, створюючи тим самим сприятливі умови для уникнення пухлинними клітинами імунного нагляду [1, 2]. Крім того, післяопераційне запалення є одним із важливих чинників системного поширення пухлини [3]. Мінімізація післяопераційного запалення – один із терапевтичних підходів для зниження ризику розвитку рецидивів і метастазів. Виключну роль в динаміці запального процесу відіграють фагоцити [4, 5]. На початкових стадіях запалення фагоцити поляризуються до прозапального функціонального профілю (M1 для мононуклеарних і N1 для поліморфнонуклеарних фагоцитів), для яких властиве посилення синтезу реактивних форм кисню, нітритів, прозапальних медіаторів. Це сприяє елімінації тригерних чинників запальної реакції. Резолюція запалення супроводжується зміною функціонального профілю фагоцитів на протизапальний [4]. Важливим компонентом протизапальної функціональної поляризації фагоцитів є підвищення ендоцитарної активності, необхідної для утилізації загублених після нетозу нейтрофілів та тканинного дебрису, котрий є наслідком руйнівної дії запалення. Зниження ендоцитарної активності фагоцитів може призводити до хронізації запального процесу, який стає одним із чинників, що сприяють прогресії пухлинного процесу [6, 5].

Опіоїди широко застосовуються для периопераційного знеболення, а також при больовому синдромі, що викликаний пухлинним процесом. Проте, сучасні дослідження встановили, що опіоїдні препарати негативно впливають на клітини імунної системи. [7]. Застосування опіоїдів пригнічує продукцію антитіл та цитокінів, знижує активність природних кілерів та фагоцитів [7, 8]. Останні кілька років активно дискутується питання щодо заміни або ж доповнення опіатів іншими анальгетиками, що дозволило б зменшити негативний вплив премедикації на імунну систему хірургічних хворих. Серед альтернатив опіатам особливо перспективними вважаються інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Продуктом ЦОГ-2 є простагландин E2 (PGE2), котрий залучений як у механізмах формування болю, так і в регуляції імунної відпові-

ді. Беручи до уваги те, що PGE2 є одним із основних медіаторів пухлиноасоційованої імуносупресії та дані недавніх ретроспективних досліджень, які вказують на здатність інгібіторів ЦОГ-2 знижувати ризик розвитку деяких нозологічних форм раку [9, 10] особливо актуальним видається дослідження цих препаратів для периопераційного знеболення саме в онкохірургії.

**Метою даного дослідження** було порівняти вплив знеболення із застосуванням опіоїдного анальгетика омнопону та неселективного інгібітора ЦОГ-2 декскетопрофену на ендоцитарну активність фагоцитів різної локалізації на моделі хірургічного видалення перещепленої пухлини.

**Матеріали і методи.** У дослідженні було використано 50 самців мишей лінії C57/black вагою 18–22 г та віком 1,5 місяця. Всі дослідження на мишах проводили у відповідності до вимог регіонального Комітету з етики роботи з піддослідними тваринами та з додержанням правил роботи з лабораторними тваринами. Як експериментальну пухлинну модель було використано карциному легень Льюїс (КЛЛ). Клітини КЛЛ були люб'язно надані Банком клітинних ліній Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України. КЛЛ перещеплювали підшкірно у подушечку стопи задньої лапи у кількості  $4 \times 10^5$  клітин на мишу. Після трансплантації пухлини тварин було розділено на 3 групи (по 15 тварин на групу): тваринам у групі I вводили для периопераційного знеболення опіоїдний анальгетик омнопон у дозі 10 мг/кг, у групі II тваринам вводили 20 мг/кг неселективного інгібітору ЦОГ-2 декскетопрофену, у контрольній групі тварини отримували рівнозначний об'єм фізіологічного розчину. 5 тварин були використані як інтактний контроль.

Хірургічне видалення пухлини проводили на 22 добу після перещеплення. Анестезію проводили кетаміном (25 мг/кг внутрішньочеревно), на лапу з пухлиною наклали лігатуру та ампутували на рівні колінного суглобу. Знеболюючі препарати (або фізіологічний розчин у контрольній групі) вводили внутрішньочеревно 4 рази: за 30 хв до початку операції та протягом 3 днів після операції (1 раз на добу). У 3 часових точках (до операції, на 1 та 3 добу після операції) проводили евтаназію 5 тварин з кожної групи, проводили забір біологічного матеріалу та аналіз ендоцитарної активності фагоцитів різної локалізації.

Фагоцитарну активність клітин селезінки, периферичної крові та перитонеальних макрофагів оцінювали методом

протокової цитометрії. У пробірку вносили 50 мкл крові, суспензії спленоцитів або перитонеальних макрофагів (попередньо доводили концентрацію до  $2 \times 10^6$  кл/мл) та додавали 40 мкл суспензії *Staphylococcus aureus* ( $1 \times 10^7$  кл/мл), міченого флюоресцеїн ізотіоціанатом. У пробу негативного контролю замість мічених мікроорганізмів додавали забуферений фізрозчин. Клітини інкубували при 37°C протягом 30 хв. Після цього для зупинки реакції та лізису еритроцитів додавали холодний лізуючий розчин, що містить EDTA. Клітини двічі відмивали в забуференому фізрозчині та оцінювали результати на протоковому цитофлуориметрі FACSCalibur з використанням програми CellQuest (Becton Dickinson, США). Фагоцитарне число (ФЧ) визначали як відсоток клітин із флюоресценцією у відповідному гейті, а фагоцитарний індекс (ФІ) визначали як середню інтенсивність свічення цих клітин, яка була пропорційна кількості поглинутих мічених бактеріальних клітин.

Статистичну обробку результатів проводили в програмі Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) із застосуванням дисперсійного аналізу One-way ANOVA для порівняння двох і більше вибірок та Wilcoxon test для порівняння двох вибірок залежних даних. Відмінності вважали статистично достовірними при значенні похибки першого роду  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.**

Одними із перших на періопераційний стрес реагують клітини вродженої ланки імунної системи, серед яких нейтрофіли, моноцити та макрофаги [11]. Як зазначено вище, хірургічна травма асоціюється зі значним пригніченням активності імунних клітин, у тому числі й фагоцитів, що пов'язано із активацією гіпоталамо-гіпофізарної осі внаслідок пошкодження тканин та болю, крововтратою та іншими стресовими факторами, до яких зараз відносять і опіоїдні анальгетики [2, 8]. Стратегічно важливими для мінімізації післяопераційного запалення і зниження ризику рецидиву та метастазування злоякісної пухлини є циркулюючі фагоцити та фагоцити селезінки. Циркулюючі фагоцити

утилізують апоптичні клітини, тканинний дебрис і залишкові пухлинні клітини, котрі з'являються у крові після операції [12]. Фагоцити селезінки забезпечують її основну функцію – фільтрування та елімінацію циркулюючих антигенів, у тому числі й експонованих внаслідок хірургічної травми [13].

У даному дослідженні на моделі хірургічної травми при видаленні перещепленої пухлини нами було показано зниження відносної кількості фагоцитуючих гранулоцитів периферичної крові та селезінки мишей на 1 добу після операції (Рис. 1), що, імовірно, пов'язано з крововтратою. На 3 добу після операції спостерігалось відновлення цього показника, що може бути наслідком активації кровотворення, характерної для післяопераційних репаративних процесів. Частка гранулоцитів крові, здатних до фагоцитозу, на 3 добу після хірургічного видалення пухлини у тварин, що отримували для знеболення омнопон, була вірогідно нижчою, ніж у контрольних тварин з пухлинами ( $p < 0,05$ ) і становила  $62 \pm 4,3\%$  (Рис. 1, А), Це узгоджується з даними літератури про здатність морфіну пригнічувати кровотворення [14], а також функціональну активність нейтрофілів зі зниженням експресії рецепторів комплекменту, інтенсивності фагоцитозу та киснезалежного метаболізму [15]. При застосуванні для анальгезії інгібітора ЦОГ-2 декскетопрофену фагоцитарне число гранулоцитів крові на 1 добу після видалення пухлини знижувалось незначно. На 3 добу кількість фагоцитуючих гранулоцитів у периферичній крові відновлювалась практично до передопераційного рівня і становила  $(83 \pm 2,5)\%$ . Фагоцитарне число спленічних гранулоцитів у контрольних тварин з пухлинами та тварин, що отримали омнопон, прогресивно знижувалось у післяопераційному періоді. У тварин, котрі отримали декскетопрофен, цей показник зберігався на рівні інтактних тварин упродовж всього післяопераційного періоду (Рис. 1, Б).

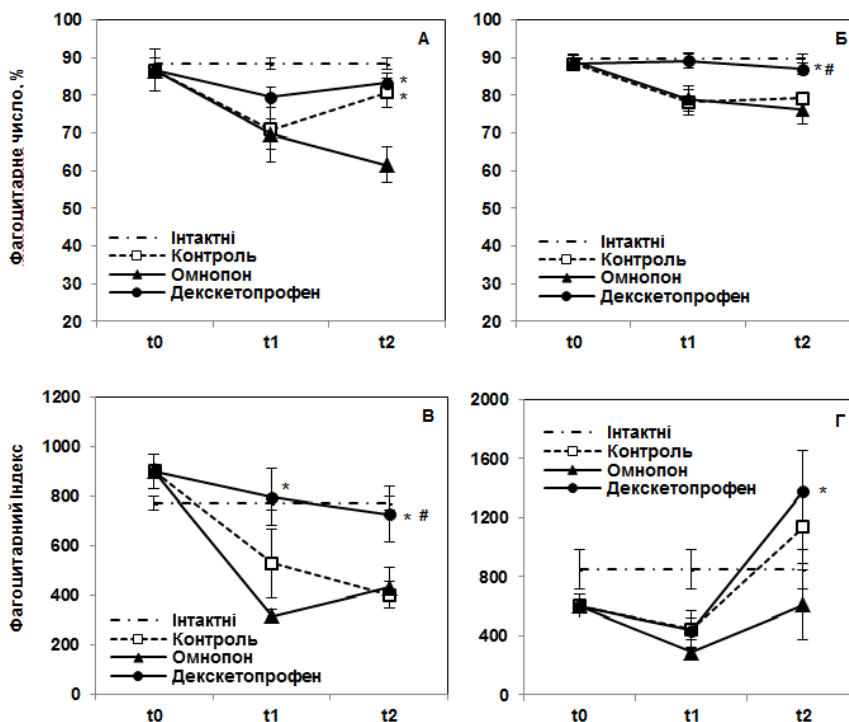


Рис. 1. Показники фагоцитарної активності гранулоцитів мишей до та після видалення перещепленої пухлини: фагоцитарне число гранулоцитів крові (А) та селезінки (Б); фагоцитарний індекс гранулоцитів крові (В) та селезінки (Г). t0 – до операції; t1 – на 1 добу після операції; t2 – на третю добу після операції. Значення представлені як середнє ± похибка середнього (n=5); \* –  $p < 0,05$  порівняно із значеннями у групі, що отримувало омнопон

Фагоцитарна активність гранулоцитів крові після операції суттєво знижувалася в контрольній групі та групі омнопону, тоді як при застосуванні декскетопрофену достовірно не відрізнялася від аналогічного показника інтактних тварин (Рис.1, В) і перевищувала значення у групі омнопону на першу добу після операції в 2,7 разів, а на 3 добу – в 1,8 разів ( $p<0,05$ ). Фагоцитарний індекс гранулоцитів селезінки на 3 добу після видалення пухлини також був найвищим у групі, що отримувала декскетопрофен (Рис.1, Г) та перевищував на 86% значення у групі тварин, яким застосовували опіоїдну анальгезію ( $p<0,05$ ).

Операція негативно позначилася і на фагоцитарній функції мононуклеарних фагоцитів різної локалізації. Відносна кількість фагоцитуючих моноцитів у периферичній крові була істотно знижена у всіх дослідних групах (Рис. 2, А), що також може бути пов'язано із хірургічною травмою та крововтратою. Через 3 доби після операції кількість фагоцитуючих мононуклеарних клітин відновлювалася, проте значно слабше при застосуванні опіоїдної анальгезії (фагоцитарне число становило

(47,25±4,8)% у групі омнопону проти (62,5±5,0)% у групі декскетопрофену,  $p<0,05$ ). Фагоцитарне число моноцитів селезінки у тварин, що отримували декскетопрофен, практично не змінювалось у післяопераційному періоді (Рис. 2, Б), тоді як в контрольній групі вже на 1 добу після операції знижувалось на 13%, а в групі опіоїдної анальгезії – на 22% ( $p<0,05$ ). Фагоцитарний індекс моноцитів як крові, так і селезінки, у післяопераційному періоді також був найвищим у тварин, що отримували декскетопрофен (Рис. 2, В, Г), та на 3 добу після операції перевищував значення у групі опіоїдної анальгезії у 2 рази ( $p<0,05$ ). Слід також зазначити, що фагоцитарна активність моноцитів крові у тварин із пухлиною була зниженою у порівнянні з інтактними тваринами (Рис. 2, В), що може бути наслідком пухлиноіндукованої імуносупресії. Після видалення пухлини фагоцитарний індекс циркулюючих мононуклеарних фагоцитів зростав незначно у контрольній групі та групі омнопону, тоді як при застосуванні декскетопрофену уже на 1 добу після операції збільшувався в 2,7 разів ( $p<0,05$ ) і навіть перевищував значення аналогічного показника у інтактних тварин.

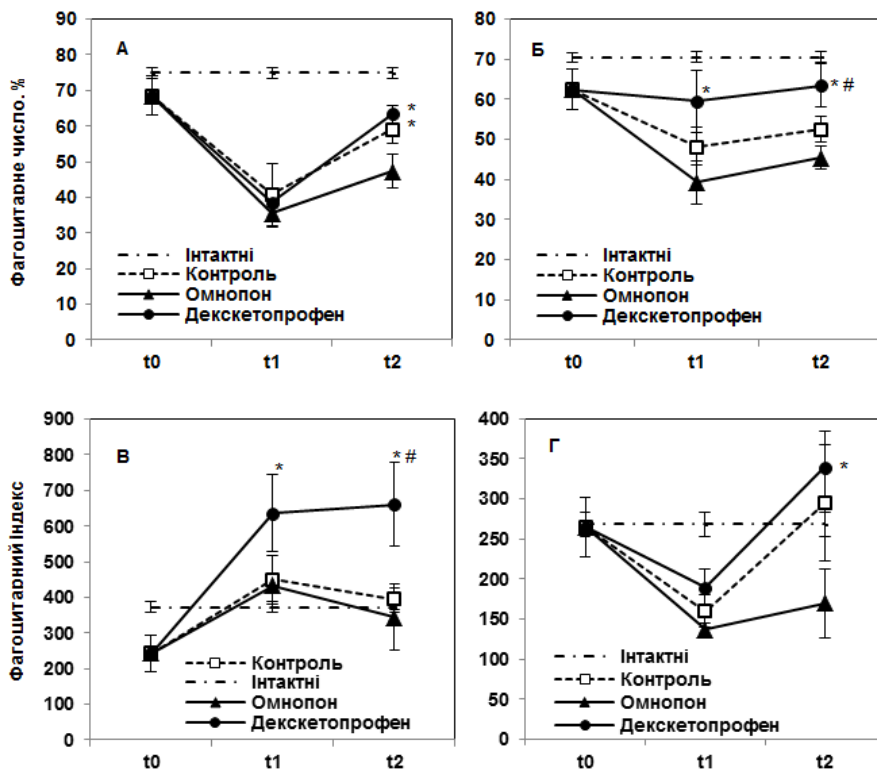


Рис. 2. Показники фагоцитарної активності моноцитів мишей до та після видалення перещепленої пухлини: фагоцитарне число моноцитів крові (А) та селезінки (Б); фагоцитарний індекс моноцитів крові (В) та селезінки (Г). t0 – до операції; t1 – на 1 добу після операції; t2 – на третю добу після операції. Значення представлені як середнє ± стандартна похибка середнього (n=5); \* –  $p<0,05$  порівняно із значеннями у групі, що отримувала омнопон, # –  $p<0,05$  порівняно із значеннями контрольної групи

Результати дослідження резидентних мононуклеарних фагоцитів перитонеальної порожнини показали, що у всіх мишей із перещепленою пухлиною спостерігалось істотне зменшення кількості перитонеальних фагоцитуючих клітин (у 3,3 разів порівняно з інтактними тваринами) (Рис. 3, А) у відсутності змін їх поглинальної активності. У попередніх дослідженнях нами показано, що ріст карциноми легені Льюїс супроводжується розвитком паранеопластичного гематологічного синдрому [16], тому суттєве зменшення кількості перитонеальних макрофагів може бути наслідком системного впливу пухлинного процесу. Після хірургічного видалення пухлини кількість фагоцитуючих клітин у перитонеальній порожнині контрольних

тварин та тварин, котрі отримали анальгезію з омнопон, відновлювалася до значень інтактних тварин, а у групі декскетопрофену перевищувала показник тварин інших груп, більше, ніж в 1,5 разів. Інтенсивність ендотоксозу після проведення хірургічної операції вірогідно знижувалася у всіх тварин (Рис. 3, Б). Та третю добу після операції цей показник у контрольних прооперованих тварин та тварин групи декскетопрофену сягав значень інтактних тварин, а у групі омнопону залишався вірогідно зниженим. Це узгоджується з даними, що опіоїди, зокрема морфін, здатні пригнічувати проліферацію клітин попередників зрілих мононуклеарних фагоцитів – макрофагів та їх здатність до фагоцитозу [17].

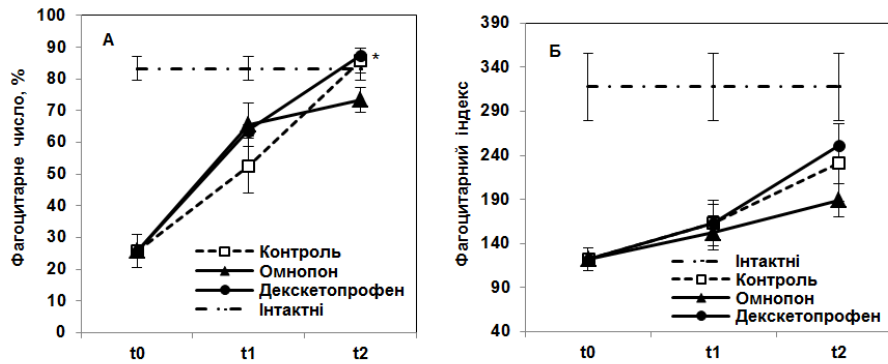


Рис. 3. Показники фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів мишей до та після видалення перещепленої пухлини: фагоцитарне число (А) та фагоцитарний індекс (Б). t0 – до операції; t1 – на 1 добу після операції; t2 – на третю добу після операції. Значення представлені як середнє  $\pm$  стандартна похибка середнього (n=5); \* –  $p < 0,05$  порівняно із значеннями у групі, що отримувала омнопон

Підтримання високої фагоцитарної активності як нейтрофілів, так і моноцитів є важливим у периопераційному періоді. Гостре запалення, яке виникає при пошкодженні тканин, в нормі згасає і приводить до відновлення тканинного гомеостазу. Порушення механізмів його регуляції приводить до хронізації запального процесу, що супроводжується зниженням адаптивної імунної відповіді та сприяє метастазуванню пухлинних клітин [18, 3].

Поліморфноядерні та моноцитарні клітини знаходяться у тісному взаємозв'язку при розвитку запалення та його резолуції. Їх фагоцитарна функція має важливе значення для елімінації чинників, які є джерелом прозапальних сигналів [5]. Нейтрофіли першими приходять у сайт запалення та виконують фагоцитоз клітинного дебрису, а їх дегрануляція забезпечує атракцію моноцитів та інших клітин імунної системи. Нейтрофіли є короткоживучими клітинами і після виконання своїх функцій гинуть шляхом нетозу [19]. Ендоцитарна функція фагоцитів моноцитарного походження забезпечує не лише елімінацію дебрису, а й резолуцію запалення, адже саме фагоцитування апоптисованих нейтрофілів запускає процес реполяризації моноцитів та макрофагів до протизапального фенотипу [4].

При застосуванні для анальгезії інгібітора ЦОГ-2 декскетпрофену спостерігалось збереження фагоцитарної функції гранулоцитів та моноцитів у післяопераційному періоді на високому рівні у порівнянні із контрольною групою. Це узгоджується з тим фактом, що індукція ЦОГ-2 є одним з ключових факторів у розвитку запалення, а її посилення експресія сприяє пролонгації запального процесу [6]. PGE-2, що є продуктом ЦОГ-2, здає негативно впливати на фагоцитарну активність фагоцитарних клітин [20], а також вважається одним із основних медіаторів, що пов'язує хронічне запалення та посилення пухлинного росту [6, 3]. При знеболенні омнопоном зниження активності та кількості фагоцитів після операції було більш виразним ніж у тварин контрольної групи та при знеболенні декскетпрофеном, що лише підтверджує дані досліджень про негативний вплив опіатів на фагоцитарну активність макрофагів, моноцитів та нейтрофілів [11, 17].

Таким чином, отримані результати створюють підґрунтя для подальших досліджень декскетпрофену як перспективної альтернативи опіоїдним препаратам для зменшення ризику розвитку метастазів та післяопераційних ускладнень прооперованих онкологічних хворих внаслідок постхірургічного запалення.

#### Список використаної літератури

1. Das J. Are we causing the recurrence-impact of perioperative period on long-term cancer prognosis: Review of current evidence and practice / J. Das, S. Kumar, S. Khanna, Y. Mehta // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 30(2). – P.153-9.
2. Kimura F. Immunosuppression following surgical and traumatic injury / F. Kimura, H. Shimizu, H. Yoshidome, M. Ohtsuka, M. Miyazaki // *Surg. Today.* – 2010. – Vol. 40(9). – P.793-808.
3. Wu Y. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis / Y. Wu, B.P. Zhou // *Cell Cycle.* – 2009. – Vol. 8(20). – P.3267–3273.
4. Maskrey B. H. Mechanisms of Resolution of Inflammation a Focus on Cardiovascular Disease / B.H. Maskrey, I.L. Megson, P.D. Whitfield, A.G. Rossi // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P.1001-1006.
5. Soehnlein O. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation / O. Soehnlein, L. Lindbom // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol.10(6). – P.427-39.
6. Kundu J.K. Inflammation: gearing the journey to cancer / J.K. Kundu, Y.J. Surh // *Mutat. Res.* – 2008. – Vol. 659(1-2). – P.15-30.
7. Meserve J.M. The Role of Analgesics in Cancer Propagation / J.M. Meserve, A.D. Kaye, A. Prabhakar, R.D. Urman // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 28(2). – P.139-51.
8. Kaye A.D. Effect of Opiates, Anesthetic Techniques, and Other Perioperative Factors on Surgical Cancer Patients / A.D. Kaye, N. Patel, F.R. Bueno [et al.] // *The Ochsner Journal.* – 2014. – Vol. 14. – P.216-228.
9. Yiannakopoulou E. Targeting epigenetic mechanisms and microRNAs by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory agents – implications for cancer treatment and chemoprevention / E. Yiannakopoulou // *Cell Oncol (Dordr).* – 2014. – Vol. 37(3). – P.167-78.
10. Harris R.E. Cyclooxygenase-2 blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung / R.E. Harris // *Inflammopharmacology.* – 2009. – Vol. 17. – P.55-67.
11. Kurosawa S. Anesthetics, immune cells, and immune responses / S. Kurosawa, M. Kato // *J Anesth.* – 2008. – Vol. 22(3). – P.263 – 77.
12. Xie R. Phagocytosis by macrophages and endothelial cells inhibits procoagulant and fibrinolytic activity of acute promyelocytic leukemia cells / R. Xie, C. Gao, W. Li [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 119(10). – P. 2325-34.
13. Bronte V. The spleen in local and systemic regulation of immunity / V. Bronte, M.J. Pittet // *Immunity.* – 2013 – Vol. 39(5) – P.806-18.
14. Stefano B.G. Endogenous Morphine/Nitric Oxide-Coupled Regulation of Cellular Physiology and Gene Expression: Implications for Cancer Biology / R.M. Cream, K.J. Mantione, M. Sheehan [et al.] // *Semin Cancer Biol.* – 2008. – 18(3). – P.199–210.
15. Menziesbach A. Morphine inhibits complement receptor expression, phagocytosis and oxidative burst by a nitric oxide dependent mechanism / A. Menziesbach, J. Hirsch, R. Nöst [et al.] // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* – 2004. – Vol. 39(4). – P.204-11.
16. Fedorchuk O.G. Paraneoplastic syndrome in mice bearing high-angiogenic variant of Lewis lung carcinoma: relations with tumor derived VEGF / O.G. Fedorchuk, O.M. Pyaskovskaya, L.M. Skivka // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 57(1). – P.81-8
17. Shirzad H. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes in vivo / H. Shirzad, M. Shahrani, M. Rafieian-Kopaei // *Int Immunopharmacol.* – 2009. – Vol.9(7-8). – P.968-70.
18. Tanja C. The fundamental role of mechanical properties in the progression of cancer disease and inflammation / C. Tanja // *Reports on Progress in Physics.* – 2014. – Vol. 77(7). – P.121-126.
19. Silvestre-Roig C. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis / C. Silvestre-Roig, A. Hidalgo, O. Soehnlein // *Blood.* – 2016. – Vol. 127(18). – P.2173-81.
20. Medeiros A. Prostaglandin E2 and the suppression of phagocyte innate immune responses in different organs / A. Medeiros, C. Peres-

Buzalaf, V.F. Fortino, C.H. Serezani // Mediators Inflamm. – 2012. – Vol. 2012. – P.127-40.

#### References

1. Das J, Kumar S, Khanna S, Mehta Y. Are we causing the recurrence-impact of perioperative period on long-term cancer prognosis: Review of current evidence and practice. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2014;30(2):153-9.
2. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. Surg Today. 2010;40(9):793-808.
3. Wu Y, Zhou BP. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. Cell Cycle. 2009;8(20):3267-73.
4. Maskrey BH, Megson IL, Whitfield PD, Rossi AG. Mechanisms of resolution of inflammation: a focus on cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(5):1001-6.
5. Soehnlein O, Lindbom L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. Nat Rev Immunol. 2010;10(6):427-39.
6. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. Mutat Res. 2008;659(1-2):15-30.
7. Meserve JR, Kaye AD, Prabhakar A, Urman RD. The role of analgesics in cancer propagation. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2014 ;28(2):139-51.
8. Kaye AD, Patel N, Bueno FR, Hymel B, Vadivelu N et al. Effect of opiates, anesthetic techniques, and other perioperative factors on surgical cancer patients. Ochsner J. 2014;14(2):216-28.
9. Yiannakopoulou E. Targeting epigenetic mechanisms and microRNAs by aspirin and other non steroidal anti-inflammatory agents—implications for cancer treatment and chemoprevention. Cell Oncol (Dordr). 2014;37(3):167-78.
10. Harris RE. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. Inflammopharmacology. 2009;17(2):55-67.

11. Kurosawa S. Anesthetics, immune cells, and immune responses. J Anesth. 2008;22(3):263-77.

12. Xie R, Gao C, Li W, Zhu J, Novakovic V, et al. Phagocytosis by macrophages and endothelial cells inhibits procoagulant and fibrinolytic activity of acute promyelocytic leukemia cells. Blood. 2012 8;119(10):2325-34.
13. Bronte V. The spleen in local and systemic regulation of immunity. Immunity. 20130;39(5):806-18.
14. Stefano GB, Kream RM, Mantione KJ, Sheehan M, Cadet P, Zhu W, Biffinger TV, Esch T. Endogenous morphine/nitric oxide-coupled regulation of cellular physiology and gene expression: implications for cancer biology]. Semin Cancer Biol. 2008 ;18(3):199-210. German.
15. Menzebach A, Hirsch J, Nöst R, Mogk M, Hempelmann G, Welters ID. [Morphine inhibits complement receptor expression, phagocytosis and oxidative burst by a nitric oxide dependent mechanism. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2004;39(4):204-11.
16. Fedorchuk OG, Pyaskovskaya OM, Skivka LM, Gorbik GV, Trompak OO, Solyanik GI. Paraneoplastic syndrome in mice bearing high-angiogenic variant of Lewis lung carcinoma: relations with tumor derived VEGF. Cytokine. 2012 Jan;57(1):81-8.
17. Shirzad H, Shahrani M, Rafeian-Kopaei M. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes in vivo. Int Immunopharmacol. 2009 ;9(7-8):968-70.
18. Tanja C. The fundamental role of mechanical properties in the progression of cancer disease and inflammation. Reports on Progress in Physics. 2014;77(7):121-126.
19. Silvestre-Roig C, Hidalgo A, Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. Blood. 2016;127(18):2173-81.
20. Medeiros A, Peres-Buzalaf C, Fortino Verdan F, Serezani CH. Prostaglandin E2 and the suppression of phagocyte innate immune responses in different organs. Mediators Inflamm. 2012;2012:327568.

Надійшла до редколегії 13.06.16

Н. Храновская, канд. биол. наук, О. Скачкова, канд. биол. наук  
Национальный институт рака, Киев,  
Р. Сидор, асп., Л. Скивка, д-р биол. наук  
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина, Киев

### ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ ОМНОПОНА И ДЕКСКЕТОПРОФЕНА НА ЭНДОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА МОДЕЛИ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ

Целью данного исследования было сравнить влияние обезболивания с применением опиоидного анальгетика омнопона и неселективного ингибитора ЦОГ-2 декскетопрофена на эндоцитарную активность фагоцитов различной локализации на модели хирургического удаления опухоли. В исследовании было использовано 50 мышей линии C57/black, которым перевивали карциному легких Льюис в подушечку задней лапы. На 22 сутки лапу с опухолью ампутировали. Анальгетики (омнопон в дозе 10 мг / кг, декскетопрофен – 20 мг / кг) вводили за 30 мин до операции и 1 раз в сутки в течение 3 дней после операции. Оценку эндоцитарной активности фагоцитов проводили методом проточной цитометрии за сутки до, на 1 и 3 сутки после операции. Было установлено, что применение декскетопрофена способствует поддержанию эндоцитарной активности фагоцитов крови и селезенки в послеоперационном периоде. На 3 сутки после операции в группе животных, получавших для обезболивания декскетопрофен, фагоцитарная активность гранулоцитов крови и селезенки были выше по сравнению с группой, получавшей опиоидную анальгезию, на 70% и 86% соответственно. Фагоцитарные индексы моноцитов крови и селезенки также были выше в 2 раза при обезболивании декскетопрофеном. Таким образом, при анальгезии декскетопрофена активность фагоцитов крови и селезенки мышей после операции сохраняется на более высоком уровне по сравнению с применением омнопона.

Ключевые слова: фагоцитарная активность, периоперационная анальгезия, ингибиторы циклооксигеназы-2, опиоидные препараты.

N. Khranovska, PhD, O. Skachkova, PhD  
National cancer institute, Kyiv, Ukraine,  
R. Sydor, PhD stud., L. Skivka, DSc.  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

### THE EFFECT OF ANALGESIA WITH OMNOPON AND DEXKETOPROFEN ON THE ENDOCYTIC ACTIVITY OF PHAGOCYTES OF DIFFERENT LOCALISATION ON THE SURGICAL TUMOR RESECTION MODEL

We aimed to compare the effect of anesthesia with opioid analgesics omnopon and non-selective COX-2 inhibitor dexketoprofen on the endocytic activity of phagocytes of different localization sites on the model of surgical tumor removal. The study used 50 C57/black mice, which were transplanted with Lewis lung carcinoma in the hind paw pad. After 22 days the tumor paw was amputated. Analgesics (omnopon 10 mg/kg, dexketoprofen – 20 mg/kg) was administered 30 minutes before the operation and once per day for 3 days after surgery. Assessment of endocytic activity of phagocytes was performed by flow cytometry before the surgery, at days 1 and 3 after the surgery. It was found that dexketoprofen analgesia maintain the endocytic activity of blood and spleen phagocytes in the postoperative period. At day 3 postsurgery in dexketoprofen-treated animals phagocytic activities of blood and spleen granulocytes were higher compared to the group receiving opioid analgesia by 70% and 86% respectively. Phagocytic indices of blood and spleen monocytes were also 2 times higher at dexketoprofen-treated mice. Thus, dexketoprofen analgesia maintains the activity of blood and spleen phagocytes in mice after the surgical tumor removal at a much higher level as compared with the omnopon analgesia.

Keywords: phagocytic activity, perioperative analgesia, cyclooxygenase-2 inhibitors, opioid drugs.