

**ВПЛИВ ПАРЕКОКСИБУ ТА ОМНОПОНУ
НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ
ЗА ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ В ОНКОХІРУРГІЇ**¹Національний інститут раку (м. Київ)²Київський національний університет імені Тараса Шевченка (м. Київ)

creatogen@gmail.com

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку за темою «Вдосконалення показання та методики органозберігаючих оперативних втручань при нирково-клітинному раку на основі вивчення морфофункціональних змін в нирках». УДК № 616.61-006.6-089 № державної реєстрації: 0112U000019. 2012-2014 р.

Вступ. Провідним чинником, що обумовлює адекватну реабілітацію після хірургічної операції, є повноцінність функціонування імунної системи організму, особливо при оперативному втручанні у онкологічних хворих. На сьогодні не викликає сумніву той факт, що імунна система онкологічних хворих скомпрометована супресорним впливом з боку пухлини [1,3]. Комплексна дія періопераційних стресових факторів (хірургічна травма, загальна анестезія, гостра крововтрата, інтенсивна терапія тощо) поглиблює дисфункцію імунної системи онкологічних хворих, тим самим збільшуючи ризик розвитку рецидивів, метастазування та післяопераційних ускладнень [6]. Періопераційний стрес негативно впливає на функціональну активність макрофагів, природних кілерних клітин (ПКК) та цитотоксичних Т лімфоцитів (ЦТЛ), посилює апоптоз лімфоцитів та індукцію імунних клітин із супресорними функціями (регуляторних Т-клітин та супресорних клітин мієлоїдного походження), що сприяє пригніченню протипухлинної імунної відповіді [6,10].

Останнім часом активно досліджується вклад опіоїдних анальгетиків, які широко застосовуються для знеболення в онкохірургії, у розвиток періопераційної імуносупресії. На сьогодні встановлено, що опіоїдні рецептори експресуються не лише на клітинах нервової системи, де вони опосередковують анальгезуючий ефект, а й на клітинах імунної системи – моноцитах, дендритних клітинах, Т- і В-клітинах [2,9]. Діючи безпосередньо на клітини імунної системи або ж опосередковано через нейро-гуморальний вплив [12], опіоїди здатні пригнічувати хемотаксис та функціональну активність нейтрофілів і макрофагів, значно знижувати цитотоксичну активність природних кілерних клітин

(ПКК) та синтез прозапальних цитокінів [9,11]. Тому в сучасній анестезіологічній практиці формується концепція так званої «безстресової анестезії», одним із аспектів якої є зниження застосування опіоїдів у періопераційному періоді [6]. Як альтернатива розглядається застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) – селективних чи неселективних інгібіторів циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2). Особливо актуальним цей підхід є в онкохірургії, оскільки ЦОГ-2 залучена у формування пухлиноасоційованої імуносупресії [4]. Разом з тим, вплив інгібіторів ЦОГ-2, що застосовуються в періопераційному знеболенні, на стан імунної системи пацієнтів з онкопатологією є мало вивченим.

Виходячи з цього, **метою дослідження** було порівняти вплив періопераційного знеболювання опіоїдним анальгетиком омнопон та селективним інгібітором ЦОГ-2 парекоксибом на деякі показники, що характеризують стан клітинної ланки імунної системи у хворих на рак нирки.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження було проведено в науково-дослідній лабораторії експериментальної онкології спільно з відділенням пластичної та реконструктивної онкоурології та науково-дослідним відділенням анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку. Всього у дослідження було включено 38 хворих нирковоклітинним раком I-II стадії, яким проводилась резекція нирки у відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології. У кожного пацієнта було отримано письмову згоду на участь у дослідженні.

Хворі були розділені на дві групи: пацієнтам першої групи (n = 20) для премедикації ввечері і вранці перед операцією застосовували 2% розчин опіоїдного анальгетика омнопон в об'ємі 1 мл внутрішньом'язево, який продовжували вводити для післяопераційного знеболювання в дозі 1 мл 4 рази на добу на протязі 3 діб. У другу групу (n = 18) були включені хворі, яким для премедикації ввечері і вранці використовували нестероїдний анальгетик парекоксиб в дозі 40 мг внутрішньом'язево, а для післяопераційного знеболювання – в дозі 40 мг 2 рази на добу.

За основними клінічними критеріями, об'ємом операції, гендерній і віковій ознакам групи були репрезентативними. Середній вік складав: в групі омнопону – $55 \pm 2,8$ років, у групі парекоксибу – $57 \pm 2,6$ ($p > 0,05$).

Матеріалом для дослідження слугувала венозна кров, забір якої проводили у трьох часових точках: 1) за добу до операції; 2) наприкінці оперативного втручання; 3) на 3 добу після операції.

Кількісну оцінку популяційного складу лімфоцитів периферійної крові проводили методом протокової цитометрії з використанням мічених флуорисцеїном моноклональних антитіл («Beckman Coulter», США) до відповідних поверхневих маркерів CD3, CD4, CD8 та CD16.

Для визначення внутрішньоклітинної продукції INF- γ Т лімфоцитами використовували мононуклеарні лейкоцити периферійної крові (МНЛПК), виділені у градієнті щільності фікол-верографіну. Синтез цитокіну індукували форбол мірістат ацетатом у присутності іономіцину. Після фіксації параформальдегідом мембрану пермеабілізували розчином сапоніну та інкубували клітини з моноклональними антитілами до CD3-антигену та INF- γ , мічені флуоресцеїном та фікоеритрином відповідно («Beckman Coulter», США).

Для оцінки цитотоксичної активності (ЦА) як клітини-ефектори використовували МНЛПК, виділені у градієнті щільності фікол-верографіну, а як клітини-мішені – клітини пухлинної лінії K-562 (лінія клітин хронічного мієлоїдного лейкозу, що не експресують молекул головного комплексу гістосумісності I класу, МНС I) після 24 годин культивування (люб'язно надану Клітинним банком ліній з тканин людини та тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України). Клітини-ефектори та клітини-мішені інкубували у співвідношенні 25:1 в повному культуральному середовищі RPMI-1640 з додаванням ембріональної телячої сироватки та гентаміну протягом 12 годин при 5% CO₂. Кількість загинлих клітин-мішеней визначали за зв'язуванням з флуорохромом пропідій йодидом.

Аналіз зразків у всіх описаних методиках проводили на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur

(«Becton Dickinson», США) за допомогою програми CellQuest-PRO («Becton Dickinson», США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з допомогою програмного забезпечення «STATISTICA 8.0» (StatSoft.Inc., 2008) з використанням t-критерію Стьюдента. Статистично значимими вважали відмінності при вірогідності помилки 1-го роду менше 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Імунологічні зміни є однією з адаптаційних реакцій організму на стрес, у тому числі й на хірургічну травму, до якої додається вплив препаратів для анестезії та знеболення. Післяопераційні імунологічні зміни часто найбільш виразні в клітинній ланці і можуть проявлятися зменшенням як кількості Т- та НК- клітин, так і пригніченням їх функціональної активності [10].

При дослідженні популяційного складу лімфоцитів у хворих після оперативного втручання було відмічено зменшення кількості Т-клітин в обох досліджуваних групах, хоча ці зміни не були статистично достовірними. В той же час, абсолютна кількість Т-кілерів (CD8⁺ клітин) на третю добу після операції достовірно зменшилась на 28% у групі омнопону та на 30% у групі парекоксибу відносно значень до операції ($p < 0,05$), тоді як зміни в кількості Т-хелперів (CD4⁺ клітин) були незначними (рис. 1). Отримані результати співставні з даними дослідження Porta C. et al. [6], в якому вивчались післяопераційні зміни популяційного складу лімфоцитів у хворих на рак нирки в залежності від типу операції.

Варто наголосити, що динаміка описаних вище змін у кількісних показниках не відрізнялась між групами пацієнтів, що отримували для знеболення омнопон або парекоксиб, і, очевидно, була зумовлена більшою мірою хірургічною травмою, ніж медикаментозним впливом.

В низці досліджень *in vitro* було показано, що опіодні пептиди інгібують NF- κ B сигналінг та активність Т-клітин, а також пригнічують синтез цитокінів Т-хелпер 1 (Th1) типу, зокрема INF- γ [7, 14].

INF- γ є одним з ключових цитокінів у протипухлинному імунному захисті. Він сприяє розвитку клітинної імунної відповіді, посилює активність ЦТЛ,

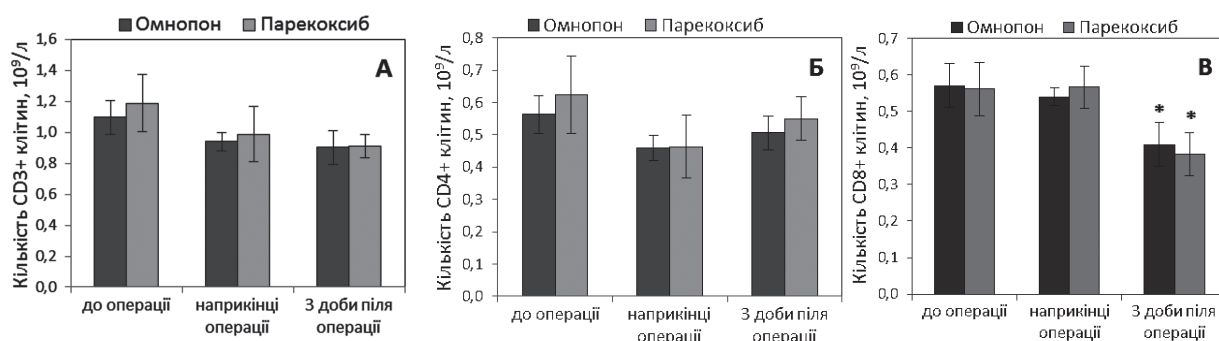


Рис. 1. Абсолютна кількість CD3+ (А), CD4+ (Б) та CD8+ (В) лімфоцитів в периферійній крові хворих на рак нирки (n=38) в динаміці периопераційного періоду.

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно зі значеннями до операції.

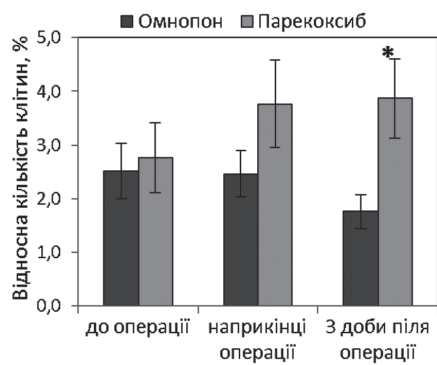


Рис. 2. Відносна кількість $INF\ \gamma^+CD3^+$ лімфоцитів периферійної крові у хворих на рак нирки (n=38) в динаміці периопераційного періоду.

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно зі значеннями в групі омнопону.

ПКК, антигенпрезентувальних клітин, посилює експресію молекул МНС I класу на пухлинних клітинах [1]. Виходячи з цього, нами було проведено оцінку продукції $INF\ \gamma$ Т-лімфоцитами периферійної крові хворих на рак нирки в динаміці периопераційного періоду.

Упродовж періоду спостереження у групі парекоксибу спостерігалась тенденція до зростання кількості $INF\ \gamma^+$ Т-клітин після хірургічного втручання, тоді як при анальгезії омнопонем спостерігалась тенденція до зменшення їх кількості (рис. 2). Таким чином, на третю добу після операції кількість $CD3^+INF\ \gamma^+$ клітин у хворих, що отримували парекоксиб, була в 2,2 рази вищою порівняно групою, що отримувала омнопон ($p < 0,05$).

Можливо, зростання кількості $INF\ \gamma^+CD3^+$ клітин у післяопераційному періоді пов'язане зі здатністю парекоксибу інгібувати синтез PGE_2 , що залучений у формування пухлиноасоційованої імуносупресії. Одним із ефектів PGE_2 на клітини імунної системи є пригнічення синтезу $Tx1$ -цитокінів, у тому числі $INF\ \gamma$ [1,4]. Можна припустити, що парекоксиб нівелює негативний вплив PGE_2 на секрецію $INF\ \gamma$ Т-клітинами і, відповідно, на розвиток клітинної імунної відповіді.

ПКК є одними з основних компонентів клітинної ланки імунної відповіді та важливим компонен-

том протипухлинного захисту, оскільки для кліногу трансформованих клітин, на відміну від ЦТЛ, не потребують участі МНС I класу [3]. Разом з тим, згідно літературних даних, у результаті операційного стресу найбільш помітні зміни спостерігаються саме в цій популяції клітин [10,13]. У нашому дослідженні було встановлено, що застосування опіоїдного анальгетику омнопону спричиняє більш виразні післяопераційні зміни в кількості та функціональній активності ПКК у порівнянні із застосуванням парекоксибу. Як видно з рис. 3, абсолютна кількість $CD16^+$ лімфоцитів у хворих, що отримували омнопон, наприкінці оперативного втручання не змінювалась, а на третю добу після операції знижувалась у два рази порівняно із передопераційним періодом, що також супроводжувалось зниженням їх відносної кількості з $(20,5 \pm 1,8)\%$ до $(13,0 \pm 1,2)\%$ ($p < 0,05$). У той же час, у пацієнтів, що отримували парекоксиб, відносна кількість $CD16^+$ клітин на 3 добу після операції практично не змінювалась, а їх абсолютна кількість знижувалась у 1,5 разів ($p < 0,05$).

Зниження кількості ПКК після операції супроводжувалося також значним пригніченням їх цитотоксичної активності (ЦА) (рис. 3, В). Так, ЦА ПКК у хворих, що отримували опіоїдний анальгетик омнопон, на 3-ю добу після оперативного втручання знижувалась в 2,9 разів, у той час як у групі, що отримувала парекоксиб, лише в 1,8 разів ($p < 0,05$).

Негативний вплив опіоїдної анальгезії на ПКК був продемонстрований також при порівнянні ефективності периопераційного знеболення морфіном і флурбіпрофеном у хворих на рак шлунку [5] та рак ший [8]. Механізм впливу опіатів на ПКК поки що недостатньо вивчений, оскільки експресію опіоїдних рецепторів на ПКК не описано. Можливо, ефект опіатів у цьому випадку опосередкований нейро-гуморальними механізмами. Так, на тваринних моделях було встановлено, що пригнічення активності ПКК під дією агоністів опіоїдних рецепторів опосередковується виділенням катехоламінів та активацією симпатичної нервової системи [12]. Так чи інакше, виразне пригнічення функціональної активності ПКК після операції може вплинути на подальший перебіг захворювання та ризик розвитку метастазів [3].

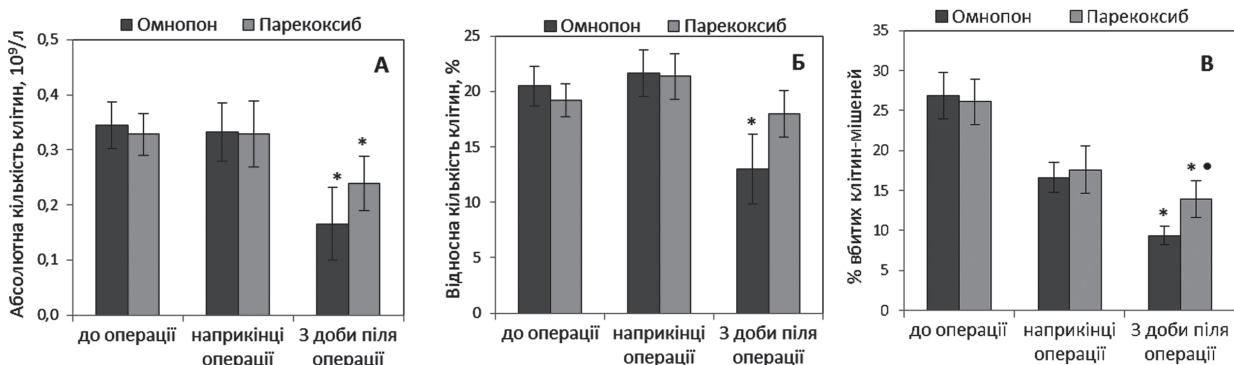


Рис. 3. Абсолютна (А) і відносна (Б) кількість природних кілерних клітин периферійної крові та їх цитотоксична активність (В) у хворих на рак нирки (n=38) в динаміці периопераційного періоду.

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно зі значеннями до операції; • – $p < 0,05$ порівняно зі значеннями в групі омнопону.

Висновок

При використанні для періопераційного знеболення парекоксибу імунологічні зміни після хірургічного втручання носять менш виразний характер, ніж при використанні омнопону, що проявляється більшою кількістю циркулюючих IFN- γ^+ Т клітин, природних кілерних клітин та їх вищою цитотоксичною активністю. Беручи до уваги те, що клітинна ланка імунної системи відіграє ключову роль у реалізації протипухлинної імунної відповіді, видається

перспективним застосування парекоксибу як альтернативи опіоїдним анальгетикам при періопераційному знеболюванні у онкологічних хворих.

Перспективи подальших досліджень

Оптимізація методів періопераційної аналгезії, спрямована на зменшення виразності післяопераційної імуносупресії, може знизити ризик розвитку метастазів і пухлинної прогресії у онкологічних хворих, а також зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

Література

1. Гриневич Ю. А. Новообразовательный процесс и стрессовая патология / Ю. А. Гриневич, В. А. Барабой. – Киев: Логос, 2010. – 155 с.
2. Feng Y. Current Research on Opioid Receptor Function / Y. Feng, X. He, Y. Yang et al. // *Curr Drug Targets*. – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 230-246.
3. Gutkin D. Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration / D. Gutkin, M. Shurin // *Cancer Immunol Immunother*. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 45-57.
4. Jiang J. Prostaglandin receptor EP2 in the crosshairs of anti-inflammation, anti-cancer, and neuroprotection / J. Jiang, R. Dingle // *Trends Pharmacol Sci*. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 413-423.
5. Jin-Chun S. Flurbiprofen improves dysfunction of T-lymphocyte subsets and natural killer cells in cancer patients receiving post-operative morphine analgesia / S. Jin-Chun, S. He-Liang, Z. Ming-Qiang [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. – 2014. – Vol. 52, № 8. – P. 669-675.
6. Kaye A. Effect of Opiates, Anesthetic Techniques, and Other Perioperative Factors on Surgical Cancer Patients / A. Kaye, N. Patel, F. Bueno [et al.] // *The Ochsner Journal*. – 2014. – Vol. 14, № 8. – P. 216-228.
7. Mizota T. Dual modulation of the T-cell receptor-activated signal transduction pathway by morphine in human T lymphocytes / T. Mizota, H. Tsujikawa, T. Shoda [et al.] // *J Anesth*. – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 80-87.
8. Narahara H. Comparative effects of flurbiprofen and fentanyl on natural killer cell cytotoxicity, lymphocyte subsets and cytokine concentrations in post-surgical intensive care unit patients: prospective, randomized study / H. Narahara, Y. Kadoi, H. Hinohara [et al.] // *J Anesth*. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 676-683.
9. Nikovic J. Role of the mu opioid receptor in opioid modulation of immune function / J. Nikovic, S. Roy // *Amino Acids*. – 2013. – Vol. 45, № 1. – P. 9-24.
10. Porta C. Immunological stress in kidney cancer patients undergoing either open nephrectomy or nephron-sparing surgery: an immunophenotypic study of lymphocyte subpopulations and circulating dendritic cells / C. Porta, L. Bonomi, B. Lillaz [et al.] // *Oncology Reports*. – 2008. – Vol. 20, № 6. – P. 1511-1519.
11. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression / P. Sacerdote // *Curr Opin Support Palliat Care*. – 2008. – Vol. 2, № 1. – P. 14-18.
12. Saurer T. Neuroimmune mechanisms of opioid-mediated conditioned immunomodulation / T. Saurer, S. Ijames, K. Carrigan [et al.] // *Brain Behav Immun*. – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 89-97.
13. Snyder G. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence / G. Snyder, S. Greenberg // *British Journal of Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 105, № 2. – P. 106-115.
14. Tabellini G. Effects of opioid therapy on human natural killer cells / G. Tabellini, E. Borsani, M. Benassi [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 169-174.
15. Tsujikawa H. Morphine induces DNA damage and P53 activation in CD3+ T cells / H. Tsujikawa, T. Mizota, T. Shoda [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2009. – Vol. 1790, № 8. – P. 793-799.

УДК: 616-006/08:57.04

ВПЛИВ ПАРЕКОКСИБУ ТА ОМНОПОНУ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ КЛІТИНОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЗА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ В ОНКОХІРУРГІЇ

Сидор Р. І., Лісний І. І., Храновська Н. М., Стаховський Е. О., Сквівка Л. М.

Резюме. Метою даної роботи було порівняння показників клітинної імунної відповіді у хворих на рак нирки в динаміці періопераційного періоду при використанні знеболювання омнопонем (опіоїдний анальгетик) і парекоксибом (селективний інгібітор циклооксигенази 2 типу). При аналгезії омнопонем кількість природних кілерів (ПК) на 3 добу після операції достовірно знижувалася в порівнянні з вихідним значенням з (20,5 \pm 1,8)% до (13,0 \pm 1,2)%, а їх цитотоксична активність знижувалася в 2,9 разів. У хворих, яким проводили знеболення парекоксибом, кількість ПК змінювалася незначно, а цитотоксична активність зменшувалася в 1,8 разів. Кількість Т-клітин, що продукують IFN- γ , у хворих на 3 добу після операції була у 2,2 рази вищою при знеболюванні парекоксибом. Таким чином, при використанні парекоксибу післяопераційна імуносупресія носить менш виразний характер, ніж при використанні омнопону.

Ключові слова: омнопон, парекоксиб, імунна система, нирковоклітинний рак.

УДК: 616-006/08:57.04

ВЛИЯНИЕ ПАРЕКОКСИБА И ОМНОПОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИМУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ОБЕЗБОЛИВАНИИ В ОНКОХИРУРГИИ

Сидор Р. И., Лесной И. И., Стаховский О. Э., Храновская Н. Н., Сквивка Л. М.

Резюме. Целью данной работы было сравнение показателей клеточного иммунного ответа у больных раком почки в динамике периоперационного периода при использовании обезболивания омнопонем (опи-

оидный анальгетик) и парекоксибом (селективный ингибитор циклооксигеназы 2 типа). При анальгезии омнопоном количество естественных киллеров (ЕК) на 3 сутки после операции достоверно снижалось по сравнению с исходным значением с $(20,5 \pm 1,8)\%$ до $(13,0 \pm 1,2)\%$, а их цитотоксическая активность уменьшалась в 2,9 раза. У больных, которым проводили обезбоживание парекоксибом, количество ЕК изменялось незначительно, а цитотоксическая активность уменьшалась в 1,8 раза. Количество IFN- γ -продуцирующих Т-клеток у больных на 3 сутки после операции было в 2,2 раза выше при обезболивании парекоксибом. Таким образом, при использовании парекоксиба послеоперационная иммуносупрессия носит менее выраженный характер, чем при использовании омнопона.

Ключевые слова: омнопон, парекоксиб, иммунная система, почечноклеточный рак.

UDC: 616-006/08:57.04

INFLUENCE OF PERIOPERATIVE ANALGESIA WITH PARECOXIB AND OMNOPON ON SOME PARAMETERS OF CELL-MEDIATED IMMUNITY IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Sydor R. I., Lisnyy I. I., Stakhovsky E. A., Khranovska N. M., Skivka L. M.

Abstract. Adequate recovery after surgical procedure requires normal functionality of the patient's immune system. Experimental and clinical studies have brought evidence that surgical trauma and other perioperative stress factors markedly affect the immune system, inhibiting cell-mediated response in the first place. Opioid drugs are often used for perioperative analgesia and cancer pain relief. However, opioids can depress the immune system, thus contributing to the perioperative immune suppression and potentially promoting cancer recurrence and metastasis. On the other hand, novel cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors can promise an alternative to opioid drugs for cancer surgery analgesia.

Aim: To investigate the influence of perioperative analgesia with COX-2 inhibitor parecoxib and opioid drug omnopon on some indices of cell-mediated immune response in renal cancer patients after surgical procedure.

Materials and methods: After informed consent had been obtained, 38 patients with stage I-II renal cell carcinoma undergoing partial nephrectomy were prospectively allocated into 2 groups. Patients of the first group received opioid drug omnopon for perioperative analgesia (1 ml of 2% solution intramuscularly: 2 times before surgery and 4 times a day during 3 days for postsurgical pain relief), while patients of the second group received cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib (40 mg intramuscularly: 2 times before surgery and 2 times a day during 3 days for postsurgical pain relief). Quantity of peripheral blood lymphocyte populations (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ cells), CD3+IFN γ + cells and cytotoxic activity of natural killer (NK) cells were assessed a day before surgery, at the end of the surgical procedure and 3 days after the surgery using flow cytometry methods.

Results: It is known from in vitro studies that opioids can directly affect T cells via opioid receptors. In our study, absolute number of peripheral blood T lymphocytes (CD3+ cells) was lowered after the surgery, though there was no difference between two study groups. On the other hand, postoperative changes in IFN- γ synthesis by T-cells showed opposite tendencies in omnopon and parecoxib groups. Quantity of CD3+IFN γ + cells in the omnopon group slightly decreased after the surgery, while in the parecoxib group postoperative quantity of these cells had a tendency to increase. Thus, the number of CD3+IFN γ + cells on day 3 after the surgery was 2,2 times higher in patients received parecoxib compared to those received omnopon ($p < 0,05$).

Relative quantity of NK cells (CD16+ cells) in the peripheral blood of patients who received omnopon significantly decreased from $(20,5 \pm 1,8)\%$ to $(13,0 \pm 1,2)\%$ on day 3 after the surgery, whereas their cytotoxic activity against K-562 tumor cell line was lowered 2,9 times ($p < 0,05$) in comparison with the preoperative level. At the same time, only insignificant decrease of postoperative NK cells relative quantity was observed in parecoxib group, while NK cell cytotoxic activity was lowered 1,8 times ($p < 0,05$) as compared to preoperative values. Taking to account, that NK cells doesn't express opioid receptors, we could presume that the effect of omnopon on NK cells was mediated by the neuro-humoral response or by the influence on immune cells which express opioid receptors.

Conclusion: Perioperative analgesia with cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib results in less severe immunosuppression after the surgery as compared to analgesia with opioid drug omnopon. Thus, parecoxib in perspective could be used as an alternative to opioid analgesia in cancer surgery.

Keywords: omnopon, parecoxib, immune system, renal cell carcinoma.

Рецензент – проф. Гарманчук Л. В.

Стаття надійшла 03.02.2016 року