

Динамика сывороточных цитокинов при резекционных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований легких

А. О. Соловьев^{1,3}, В. Т. Долгих², О. Н. Новичкова³,
Н. В. Говорова³, О. В. Леонов¹, О. В. Соколова¹

¹ Омский областной клинический онкологический диспансер Минздрава России,
г. Омск, 644000, ул. Завертьева, д. 9

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР
г. Москва, 107031, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

³ Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Омск, 644099, ул. Ленина, д. 12

Dynamics of Serum Cytokines During Resection Surgery for Malignant Neoplasms in the Lungs

Andrei O. Soloviev^{1,3}, Vladimir T. Dolgikh², Olga N. Novichkova³,
Natalya V. Govorova³, Oleg V. Leonov¹, Olga V. Sokolova¹

¹ Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary,
9 Zavertyaev Str., Omsk-13 644013, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

Резюме

Цель — провести сравнительную оценку выраженности воспаления на основании динамики содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов со злокачественными новообразованиями легких во время операции и в раннем послеоперационном периоде в условиях различных видов анестезии и аналгезии.

Материал и методы. Обследовали 24 пациента в возрасте от 45 до 50 лет, разделенных на 2 группы. Все пациенты имели впервые выявленные верифицированные злокачественные новообразования без достоверных признаков метастазирования. Разделение по морфологическим признакам опухолей не проводили, т. к. это не входило в план исследования. Перед хирургическим лечением пациенты не получали лучевой, химиотерапии. В I группе (основной, $n=12$) применяли мультимодальную сочетанную анестезию с последующей продленной эпидуральной аналгезией в послеоперационном периоде. Во II группе (сравнения, $n=12$) использовали комбинированную общую анестезию с искусственной вентиляцией легких с последующей аналгезией морфином. Определили 4 исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12, и 24 часа после операции.

Результаты. Через 12 часов после окончания операции содержание $TNF\alpha$ у пациентов основной группы было меньше на 57,1%, чем у пациентов группы сравнения; к концу первых суток оно уменьшился на 64,3%. В эти же сроки в обеих группах содержание IL-6 оказалось значительно выше верхних референсных значений. К концу первых суток содержание IL-6 у пациентов обеих групп несколько снизилось, но у пациентов группы сравнения этот показатель был выше на 15%, чем у пациентов основной группы. Показатели содержания в сыворотке IL-10 были в пределах референсных значений у пациентов обеих групп, однако через 1 час после операции этот показатель в обеих группах нарастал в виде геометрической прогрессии и многократно превышал верхние референсные значения; причем у пациентов основной группы содержание IL-10 было достоверно выше: разница составляла 35,6% процента.

Заключение. Таким образом, в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекционные операции на легких, имеются значимые изменения концентрации цитокинов, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. У пациентов, получавших эпидуральную аналгезию, воспаление было более выраженным, о чем свидетельствует более высокое содержание провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: обезболивание; резекция; злокачественные новообразования; легкие; воспаление; $TNF\alpha$; IL-6; IL-10

Адрес для корреспонденции:

Владимир Терентьевич Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir T. Dolgikh
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Summary

Purpose — to carry out a comparative assessment of inflammation based on evaluation of intraoperative and early postoperative dynamics of blood serum cytokines in pulmonary malignant neoplasm patients in different anesthesia and analgesia settings.

Material and methods. 24 patients of 45 to 50 years of age divided into 2 groups were examined. All patients suffered from verified new onset malignant neoplasms without true signs of metastases. Tumor differentiation by morphology was not undertaken since that was beyond the study design. Patients did not receive radio- or chemotherapy. In Group I (the main group, $n=12$), a multimodal combined anesthesia [1] followed by extended postoperative epidural analgesia was applied. In Group II (the comparison group, $n=12$), a combined general anesthesia including mechanical lung ventilation followed by morphine analgesia was used. 4 study points were determined: prior to induction, and one, 12, and 24 hours post-surgery.

Results. 12 hours after surgery completion, the concentration of TNF α in the main group was lesser by 57.1% vs. the comparison group; by the end of the first 24 hours, it fell down by 64.3%. Within the same period, in both groups IL-6 turned out to be significantly higher than the upper reference limit. By the end of the first 24 hours, IL-6 tend to decrease in both groups; however, in the comparison group, this parameter was 15% higher than in the main group. Serum IL-10 was within the reference range in both groups. One hour after surgery, concentration of IL-10 was exponentially growing in both groups and exceeded multifold the upper reference limit, whereas the content of IL-10 in the main group remained reliably higher: the difference amounted to 35.6% percent.

Conclusion. During the postoperative period, patients undergone lung resection displayed significant changes in cytokines concentrations demonstrating an inflammation reaction. Inflammation was significant in patients who received epidural analgesia as evidenced by an altered content of anti-inflammatory cytokines.

Keywords: analgesia; resection; malignant neoplasms; lungs; inflammation; TNF α ; IL-6; IL-10

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-12-21

Введение

В процессе эволюции сформировалась универсальная защитная реакция организма на повреждение, характерная для высших эукариотов. Одна часть этой реакции известна давно и была описана еще в трудах Уильяма Кэннона и Ганса Селье и известна как реакция «fight or fly» — адаптационный синдром или учение о стрессе и т. д. Эта часть реакции призвана максимально быстро удалять макроорганизм из места воздействия повреждающего фактора благодаря мгновенной мобилизации последнего (в условиях достаточной аналгезии, не считаясь с энергетическими затратами). Она реализуется благодаря активации симпатoadреналовой системы. В филогенетическом отношении это более «молодая» реакция.

Через 3–4 минуты в месте повреждения активируется другая часть универсальной реакции, задача которой состоит в оценке полученных повреждений и попытках их устранения. В реакции задействованы цитокины и белки «острой фазы» [1–3]. Эта более древняя реакция, берущая свое начало еще до Кембрийского «взрыва», которая стремится из ограниченной паракринной превратиться в общую эндокринную. Современный вариант этой реакции является эволюционным развитием врожденного иммунитета с включением в случае необходимости приобретенного на более поздних этапах. Естественным препятствием на пути генерализации этой реакции являются как основной катаболический гор-

Introduction

In the course of evolution, a universal defensive response of the body to damage typical for higher eukaryotes, has formed. One arm of this response was described by William Cannon and Hans Selye as the «fight or fly» response — the adaptation syndrome or stress doctrine. This arm is aimed at removing a macroorganism from the place exposed to a damaging factor as fast as possible thanks to instant mobilization of the latter (under sufficient analgesia regardless of energy expenditures). It is realized through sympathoadrenal system activation. In phylogenetic terms, this is a «younger» response.

3–4 minutes later, at the site of a damage, the other arm of the universal response responsible for liquidation of the damage is activated. The response involves cytokines and «acute phase» proteins [1–3]. It is considered as a more ancient response rooted before the Cambrian explosion, which endeavors to switch limited paracrine reactions in main endocrine responses. The contemporary version of this responses represent a form of the evolutionary developed innate immunity. A natural obstacle on the path of this response generalization include the main catabolic hormone cortisol, and «fine instruments» — anti-inflammatory interleukines (particularly, IL-10), insulin, etc.

Interaction of these two arms in response to any damage would determine metabolic responses, which, in turn, may result in successful completion or failure of the healing.

We assume that patients who underwent resection surgery for pulmonary malignant neoplasms

мон кортизол, так и более «ювелирные инструменты» — противовоспалительные интерлейкины (в частности IL-10), инсулин и т.д.

Взаимодействие этих двух частей ответа на любое повреждение будет определять выраженность метаболической реакции, которая, в свою очередь, и определит успех или неуспех всего лечения.

Мы предполагаем, что у пациентов, перенесших резекционные вмешательства по поводу злокачественных новообразований легких, в ответ на повреждение имеется воспалительная реакция, причем выраженность ее различна в изученных группах пациентов [5, 6]. Являясь маркером оценки полученных повреждений, сывороточная концентрация про- и противовоспалительных интерлейкинов меняется в раннем послеоперационном периоде более значимо, нежели в процессе самого оперативного вмешательства. Подобная «отсрочка» объясняется тем, что для активации этой реакции необходим последовательный ряд событий, требующий некоторого временного промежутка. Для запуска реакции воспаления необходим «стартер», роль которого в случае отсутствия бактериального или иного инфекционного повреждения играют ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны DAMP (Damage Associated Molecular Patterns), или «образы повреждения» [6]. Этими молекулами являются различные белки, которые не должны находиться за пределами ядра или за пределами цитозоля [7, 8]. Это и есть так называемые «сигналы 0», которые связывают специфические рецепторы на поверхности клеток врожденной иммунной системы, изначально идентифицированных как pattern recognition receptors — PRR (распознающие паттерны рецепторы, или рецепторы, распознающие образы) [9, 10]. DAMP могут локализоваться в ядре или цитозоле (амфотерин high — mobility group B1), только в цитозоле (белки S100), экзосомах (белки теплового шока HSP) и т. д. Примером небелковых DAMP могут быть АТФ, РНК, ДНК, гепаринсульфат и т. д. Именно эти паттерны стимулируют выработку цитокинов макрофагами, связываясь с PRR (Toll-, NOD-, RIG-I-, AIM-2-подобными и особенно RAGE-рецепторами) [11].

В интраоперационном периоде начинает формироваться воспаление. Возникновение выраженной иммунной реакции после хирургического лечения в отсутствие патогена также можно объяснить теорией Р. Matzinger [12]. Автор предположил, что иммунная система «озабочена» не столько обеспечением безопасности макроорганизма по типу определения «свой — чужой» или «измененный свой», сколько определением вероятности наличия

have an inflammatory response to damage, its prominence being different in the groups of patients analyzed [5, 6]. Concentration of quantitative marker of the damage assessment, pro- and anti-inflammatory interleukines in the serum, is most significantly altered during the early postoperative period. It could be explained that activation of this response requires time. For the inflammatory response to start, a «starter» element is required, the role of which, in the absence of bacterial or other infection damage, is performed by Damage Associated Molecular Patterns (DAMP), or «damage patterns» [6]. Such molecules are various proteins that should not be located outside the nucleus or outside the cytosol [7, 8]. These are the so-called «0 signals» that bind specific receptors on the cell surface of the innate immune system well-known as pattern recognition receptors (PRR) [9, 10]. DAMP may be located in the nucleus or cytosol (high — mobility group B1 amphoterine), only in cytosol (S100 proteins), exosomes (heat shock proteins (HSP)), etc. Examples of non-protein DAMP are ATP, RNA, DNA, heparin sulfate, and so on. These are these patterns that stimulate production of cytokines by macrophages by binding with PRR (Toll-, NOD-, RIG-I-, AIM-2-like, and especially RAGE-receptors) [11].

Inflammatory reaction starts during the intraoperative period. Emergence of a prominent immune response after surgery in the absence of a pathogen has been explained by the Р. Matzinger's theory [12]. The author surmised that the immune system rather cares on the possibility of getting damaged due to hazard appearance than ensuring macroorganism safety through 'self-non-self' or 'modified self' discrimination, wherein any pattern (whether it is pathogen-dependent or independent) that might lead to tissue damage is a hazard [13, 14]. The number of such patterns and profiling of post-transcription signaling will determine the cell fate: either preserving cell viability through regulation of any autophagy mechanisms, or initiating the cell suicide program [15]. It would be logical to assess the inflammatory responses in dynamics by establishing the concentration of its oppositely directed participants (including cytokines) [6] in blood serum at different study points.

Materials and Methods

Two groups of patients who underwent surgery for malignant neoplasms in the lungs by lobectomy were studied. Despite small number of patients, the groups formed were relatively homogenous. The inclusion criteria included: man gender, 45–50 years of age, requirements for lobectomy due to lung cancer. Female patients and patients with concomitant pathologies such as diabetes mellitus, IHD, who received β -blockers, and whose blood loss exceeded 500 ml were excluded from the study. In Group I (main group, $n=12$), multimodal combined anesthesia [16–18] with subsequent extended epidural analgesia during the postoperative period was

опасности и возможности получения ущерба, а опасность представляет любой паттерн (патогензависимый либо независимый), который может привести к повреждению тканей [13, 14]. Количество подобных паттернов, оценка выраженности сигнала после транскрипции будет определять дальнейшую судьбу клетки: либо какой-то из трех вариантов аутофагии, призванной сохранить жизнеспособность клетки, либо старт суицидальной клеточной программы [15]. Реакцию воспаления на различных этапах ее развития и формирования логично оценивать, определяя концентрацию ее разнонаправленных участников (в т. ч. цитокинов) [6] в сыворотке в различных исследовательских точках.

Материал и методы

Обследовали 2 группы больных, перенесших операции по поводу злокачественных новообразований легких в объеме лобэктомии. Ввиду малочисленности группы формировали максимально однородными. Критерии включения: мужской пол, возраст 45–50 лет, объем операции не более лобэктомии. Из исследования исключили пациентов женского пола, а также пациентов, имевших сопутствующую патологию в виде сахарного диабета, ИБС, принимавших β -блокаторы, с кровопотерей более 500 мл. В I группе (основной, $n=12$) применяли мультимодальную сочетанную анестезию [16–18] с последующей продленной эпидуральной анальгезией в послеоперационном периоде. В этой группе индукцию проводили последовательным внутривенным введением фентанила (0,001 мг/кг) и пропофола (2,14 мг/кг). Перед индукцией проводили пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th5–Th6. Через катетер калибра 18 G проводили постоянное непрерывное введение трехкомпонентной смеси (ропивакаин 0,2% + фентанил 2 мкг/мл + адреналин 2 мкг/мл). Анестезия также включала в себя искусственную вентиляцию легких с контролем по объему и ингаляцией севофлюрана (МАК 0,7–0,9). Внутривенно фентанил повторно вводили только на разрез кожи. Скорость введения трехкомпонентной смеси варьировали от 10 до 4 мл/час. В послеоперационном периоде введение этой смеси в эпидуральное пространство продолжали с той же скоростью. Во II группе (сравнения, $n=12$) использовали комбинированную общую анестезию с искусственной вентиляцией легких. Индукция в анестезию была аналогичной I группе. В дальнейшем на фоне ингаляции севофлюрана (МАК 0,7–1,0) дробно внутривенно вводили фентанил (0,004–0,005 мг/кг). В послеоперационном периоде анальгезию проводили постоянным внутривенным введением морфина (0,42–0,57 мг/кг/сут). Уровень боли по визуальной — аналоговой шкале не превышал 2–3 баллов. На следующий день пациентов обеих групп перевели в профильное отделение. Определили 4 исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12, и 24 часа после операции. В эти сроки оценивали содержание в сыворотке крови TNF α , IL-6 и IL-10 количественным

employed. In this group, induction was carried out by consistent intravenous infusion of Phentanyl (0.001 mg/kg) and Propofol (2.14 mg/kg). Prior to induction, the epidural space was punctured and catheterized at the level of Th5–Th6. Constant continuous infusion of the three-component mixture (Ropivacaine 0.2% + Phentanyl 2 μ g/ml + Adrenaline 2 μ g/ml) was performed via 18G catheter. Anesthesia also included volume-controlled artificial lung ventilation and Sevoflurane (MAC 0.7–0.9) inhalation. I/v Phentanyl was repeated only to cut the skin. The three-component mixture infusion rate was varied between 10 and 4 ml/hr. Postoperative infusion of this mixture into the epidural space continued at the same rate. In a Group II (the comparison group, $n=12$), a combined general anesthesia with artificial lung ventilation was employed. The induction was similar to Group I. Later, at a background of Sevoflurane (MAC 0.7 — 0.9) inhalation, pulsed intravenous infusion of Phentanyl (0.004–0.005 mg/kg) was carried out. Postoperative analgesia was performed by continuous intravenous infusion of morphine (0.42–0.57 mg/kg/day). Pain score according to the Visual Analog Scale was not higher than 2–3. On the following day, patients of both groups were transferred to the specialized unit. 4 study points were determined: prior to induction, and 1, 12, and 24 hours after surgery. At those time points, blood serum TNF α , IL-6, and IL-10 were quantitatively assessed with the aid of 3-stage sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay using mono- and polyclonal antibodies (ZAO Vektor – BEST, Russia). During the second study point, all patients were in ICU, had been weaned from the ventilator, and did not have endotracheal tubes.

Testing of statistical hypotheses was carried out using nonparametric (rank) analytic methods. For pairwise comparison of variables between two points, Wilcoxon's test (dependent variables) was used. Differences between Groups I and II were evaluated by Mann-Whitney test (independent variables). The null hypothesis was discarded at $P<0.05$. The findings were presented as $Me \pm (Q1-Q3)/2$, which is median $\pm$ half of interquartile range.

Results and Discussion

The findings are presented in table.

During analysis of anti-inflammatory cytokine TNF α dynamics it was noted that in patients of either group the values did not exceed reference ones at any study point. There was no reliable difference in TNF concentration prior to surgery (the 1st study point) vs. one hour after surgery completion (the 2nd study point) in either group. 12 hours after completion of the surgery (the 3rd study point), significant difference was observed between the groups. Blood serum TNF α values in patients of the first group were 57.1% lower than in patients of the comparison group. By the end of the first 24 hours (the 4th study point), the difference between the groups was significant amounting to 64.3%.

Dynamic analysis of interleukine IL-6 found no reliable intergroup difference at the first two study points. At the 3rd study point, serum IL-6 in patients of the comparison group was 13.6% higher than that in patients of the main group. In both

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов на стадиях исследования, $Me \pm (Ql - Qu)/2$. Dynamics of serum cytokine values in patients at the study points, $Me \pm (Ql - Qu)/2$.

Study points	Groups	Values of indices by groups		
		TNF α , pg/ml	IL-6, pg/ml	IL-10, pg/ml
Before surgery	I (n=12)	1.33 $\pm$ 0.41	3.99 $\pm$ 0.83	12.81 $\pm$ 1.45
	II (n=12)	1.69 $\pm$ 0.38	15.26 $\pm$ 2.80 <i>P</i> =0.01*	5.08 $\pm$ 0.70 <i>P</i> =0.01*
1 hour after surgery	I (n=12)	2.77 $\pm$ 0.49 <i>P</i> =0.01#	41.40 $\pm$ 6.45 <i>P</i> =0.0001#	134.26 $\pm$ 25.5 <i>P</i> =0.0001#
	II (n=12)	2.52 $\pm$ 0.65 <i>P</i> =0.03#	48.91 $\pm$ 7.20 <i>P</i> =0.001#	84.8 $\pm$ 13.40 <i>P</i> =0.001*, <i>P</i> =0.0001#
12 hours after surgery	I (n=12)	1.65 $\pm$ 0.54	121.57 $\pm$ 22.20 <i>P</i> =0.0001#	47.6 $\pm$ 6.75 <i>P</i> =0.001#
	II (n=12)	3.47 $\pm$ 0.71 <i>P</i> =0.04#	142.12 $\pm$ 27.50 <i>P</i> =0.0001#	19.52 $\pm$ 2.90 <i>P</i> =0.01*, <i>P</i> =0.001#
24 hours after surgery	I (n=12)	1.62 $\pm$ 0.28	104.87 $\pm$ 19.65 <i>P</i> =0.0001#	39.67 $\pm$ 7.20 <i>P</i> =0.001#
	II (n=12)	4.17 $\pm$ 0.95 <i>P</i> =0.03*, <i>P</i> =0.01#	122.54 $\pm$ 23.45 <i>P</i> =0.0001#	39.16 $\pm$ 6.85 <i>P</i> =0.001#

Note. * — the differences between groups are statistically significant (Mann–Whitney test); # — versus preoperative values (Wilcoxon's test) at $P < 0.05$. *Me* is the median, *Ql* is the lower and *Qu* is the upper quartiles.

Примечание. Study points — стадии исследования; Before/after surgery — до/после операции; hour(s) — час(ы); Values of indices by groups — значения показателей в группах. * — различия статистически значимы между группами (критерий Манна–Уитни); # — в сравнении с дооперационными значениями (критерий Вилкоксона) при $p < 0,05$. *Me* — медиана; *Ql* — нижний; *Qu* — верхний квартили.

методом при помощи 3-стадийного «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (ЗАО «Вектор-БЭСТ» Россия). Во второй исследовательской точке все пациенты находились в ОРИТ, они были отлучены от ИВЛ и не имели эндотрахеальных трубок.

Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрических (ранговых) методов анализа. Для парного сравнения переменных между двумя точками использовали критерий Вилкоксона (зависимые выборки). Различия между группами I и II оценивали с помощью критерия Манна–Уитни (независимые выборки). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Материал представили как $Me \pm (Ql - Qu)/2$ — медиана $\pm$ половина межквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представили в таблице.

При изучении динамики концентрации провоспалительного цитокина TNF α отметили, что у пациентов обеих групп ни в одной исследовательской точке она не превышала референсных значений. Перед оперативным вмешательством (1-я исследовательская точка), через час после окончания хирургии (2-я исследовательская точка) достоверной разницы по этому показателю в обеих группах не выявили. Через 12 часов после окончания оперативного вмешательства (3-я исследовательская точка) имелась достоверная разница в группах. Значения содержания в сыворотке крови TNF α у пациентов основной группы были меньше на 57,1%, чем у пациентов группы сравнения. К концу первых суток (4-я исследовательская точка)

groups concentration of IL-6 was significantly above the upper reference value. By the end of the first 24 hours, serum IL-6 tended to decrease in both groups, though still being beyond the upper reference value. In patients of the comparison group, this parameter was 15% higher.

Serum content of another anti-inflammatory interleukine — IL-10 — was within the reference range in the patients of both groups; however, as early as 1 hour after completion of surgery, the level of IL-10 exponentially increased in both groups, exceeding multifold the upper reference value; at that, in patients of the main group, IL-10 was significantly (35.6%) higher.

Rendering of the findings is presented as a block diagram (fig.).

TNF α is a pleiotropic cytokine synthesized by different cells of the body. It is produced mainly by monocytic cells: macrophages, astroglia and microglia, Langerhans and Kupffer cells [8, 19, 20]. TNF α is a potent anti-inflammatory cytokine, one of early tissue mediators of inflammation that regulates multiple functions of macrophages. TNF α plays a key role in the initiation of pro- and anti-inflammatory cytokine cascade. TNF α is known for its ability to maintain inflammation by forming the so-called autocrine loop (or 'feedforward' loop), which essentially consists in stable production of IFN- β .

Higher TNF α measures, however, within the upper reference range, in patients who did not receive postoperative sympathetic block might be judged either as a more prominent signal to start the cell suicide program following either the external path of apoptosis or the internal path by activating macrophage production of anti-inflammatory cytokines, in particular, IL-1 β [19, 21]. It is known that

разница в группах была более выражена и составила уже 64,3%.

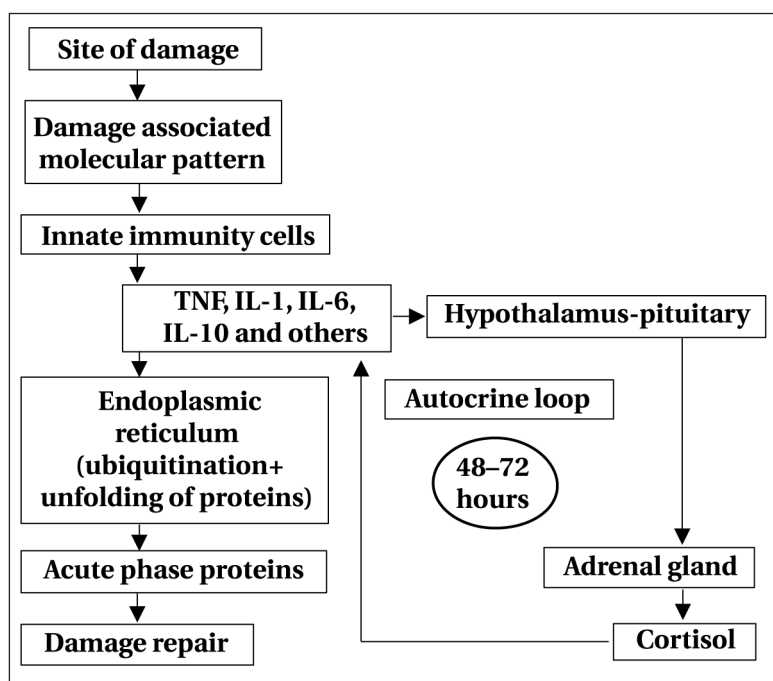
При изучении динамики концентрации провоспалительного интерлейкина IL-6 в обеих группах пациентов в первых двух исследовательских точках достоверной разницы не отметили. В 3-й исследовательской точке значение содержания сывороточного IL-6 у пациентов группы сравнения превышало аналогичный показатель у пациентов основной группы на 13,6%. В обеих группах этот показатель значительно превышал верхние референсные значения. К концу первых суток сывороточные значения IL-6 у пациентов обеих групп несколько снизились, но находились за пределами верхних референсных значений. У пациентов группы сравнения этот показатель был выше на 15%.

Сывороточные содержание другого противовоспалительного интерлейкина IL-10 было в пределах референсных значений у пациентов обеих групп, но уже через 1 час после окончания хирургического лечения этот показатель в обеих группах увеличивался в геометрической прогрессии и многократно превышал верхние референсные значения; причем у пациентов основной группы значения IL-10 были достоверно выше — разница составляла 35,6%.

Трактовку полученных данных представили в виде блок — схемы (рис.).

TNF α — это плейотропный цитокин, синтезируемый различными клетками организма. Основными его продуцентами являются клетки моноцитарной линии: макрофаги, астроглия и микроглия, клетки Лангерганса и Купфера [8, 19, 20]. Это мощный провоспалительный цитокин, который является одним из ранних тканевых медиаторов воспаления и регулирует многие функции макрофагов. TNF α играет ключевую роль в организации провоспалительного цитокинового каскада. Известна способность TNF α к поддержанию воспаления путем формирования так называемой аутокринной петли (она же петля «прямой связи»), суть которой заключается в устойчивой продукции интерферона IFN- β .

Более высокие значения TNF α , но не выходящих за пределы верхних референсных значений у пациентов, не имевших симпатической блокады в послеоперационном периоде, могут быть расценены либо как более выра-



Блок-схема вероятной реализации воспаления в ответ на повреждение [2, 9–11].

Block diagram of the likely occurrence of inflammation in response to damage [2, 9–11].

Примечание. Site of damage — место повреждения; damage association molecular pattern — молекулярная модель, ассоциированная с повреждениями; innate immunity cells — клетки врожденного иммунитета; and others — и др.; endoplasmic reticulum (ubiquitination+unfolding of proteins) — сеть эндоплазматического ретикулума (убиквитинирование+разворачивание белков); acute phase proteins — белки острой фазы; damage repair — устранение полученных повреждений; hypothalamus-pituitary — гипоталамо-гипофизарная зона; autocrine loop — аутокринная петля; hours — часов; adrenal gland — надпочечники.

TNF α -stimulation leads to fast expression of inflammatory genes due to stimulation of mitogen-activated protein kinases (including the ancient C-JunN-terminal kinase), shifting the macrophage response balance towards inflammation.

It has been established that TNF α acts via two transmembrane receptors: TNFR1 and TNFR2, with the former expressed in all tissues of mammals and associated with 'death domains' activation [22, 23]. In contrast to TNFR1, TNFR2 is mainly expressed in the immune system cells. Presumably, the TNF α action via two membrane receptors explain multiple effects of the cytokine. The double action of TNF α in breast cancer cells has been described: from one side, the cytokine provides antineoplastic activity promoting apoptosis and preventing angiogenesis, however, facilitates tumor dissemination through tumor invasion and early metastasis, from another side.

Another important participant of inflammation — IL-6 — reached its maximum 12 hours after surgery in both groups of patients. Obviously, during this period the damage-induced production of acute phase proteins required to repair the damage occurs. Presumably, at this time the metabolic reaction in response to damage starts. All other ana-

женный сигнал к запуску суицидальной клеточной программы по внешнему пути апоптоза, либо по внутреннему пути посредством активации выработки макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β [19, 21]. Известны работы, в которых было отмечено, что TNF α –стимуляция приводит к быстрой экспрессии воспалительных генов за счет стимуляции митоген-активируемых протеинкиназ (включая древнейшую C-JunN-терминальную киназу), сдвигая баланс ответа макрофагов в направлении воспаления.

Установлено, что TNF α действует через два трансмембранных рецептора: TNFR1 и TNFR2, причем TNFR1 активируется во всех тканях млекопитающих, и именно с его активацией связаны основные функциональные свойства TNF α — а именно, активация «доменов смерти» [22, 23]. В то же время экспрессия TNFR2 строго регулируется и обычно происходит в клетках иммунной системы. Именно реализация действия TNF α через два мембранных рецептора, возможно, объясняет его двойное действие. Двойное действие TNF α описано при раке молочной железы. Он, как один из основных провоспалительных цитокинов, имеет антиопухолевую активность, способствуя апоптозу и препятствуя ангиогенезу, но в то же время способствует инвазии опухоли и раннему метастазированию.

Еще один из важных участников воспаления — IL-6 в обеих группах пациентов имел максимальные значения через 12 часов после оперативного лечения. Очевидно, что в этот период происходит окончательная оценка полученных повреждений и определяется количество белков острой фазы, необходимых для устранения полученных повреждений. Вероятно, это и есть момент начала метаболической реакции в ответ на повреждение. Все другие анаболические процессы в организме значительно сокращаются. Указанному увеличению содержания IL-6 в сыворотке крови соответствуют максимальные значения основного противовоспалительного интерлейкина IL-10 в первый час после операции.

Характерно, что у пациентов, имевших в составе анестезии-аналгезии симпатическую блокаду, более высокие значения IL-10 через один час после операции сочетались с меньшими значениями IL-6 через 12 часов. Возможно, более высокие значения IL-10 в этой исследовательской точке связаны с выходом за пределы цитозоля интерлейкинов, ранее содержащихся в фагоцитах, подвергшихся апоптозу, либо некрозу. Ситуация у пациентов, где применялась системная аналгезия, была диаметрально противоположна.

Таким образом, складывается впечатление, что цитокиновая реакция у пациентов

бolic processes in the body are considerably diminishing. The above-mentioned increases in blood serum IL-6 matches the maximum values of the main anti-inflammatory interleukine — IL-10 — during the first hour after surgery.

Typically, patients who received sympathetic block as a part of anesthesia-analgesia had higher IL-10 one hour after surgery, which was associated with lower IL-6 in 12 hours. Higher IL-10 at this study point might be associated with release from cytosol of interleukines contained earlier in phagocytes that were subjected to apoptosis or necrosis. There was an exactly opposite situation in patients when systemic analgesia was used.

Thus, it seems that the cytokine response in thoracic surgical patients seems, firstly, less significant when compared to abdominal surgery patients and, secondly, capable of self-limitation. In our opinion, this is related to a smaller volume of injured tissues in these patients than in case of laparotomy. It is known that an increased level of anti-inflammatory cytokines initiates enhanced activation of anabolic processes in the endoplasmic reticulum. Increased ubiquitination marks proteins for the future enzyme-guided proteolysis, however, low proteolysis and accumulation of ubiquitinated proteins might promote unfolded protein response [6].

Proteins in the reticulum represent universal source of amino acids that provide necessary quantity of plastic material. Unfolding of a large number of protein results in unfolded protein response that might lead to endoplasmic reticulum damage. Similar process occurs in the inside mitochondrial environment, too. All these endoplasmic stress responses might activate the cell suicide program initiating the path of apoptosis.

According to published studies, the immune response due to thoracic surgery remains to be minimal [24]. There are quite a lot of papers dedicated to minimally invasive technologies in thoracic cancer surgery [23]. They observe that the technologies of mini-access, video-assisted thoracoscopy are similar in terms of cytokine expression. At the same time, a number of papers describe more significant inflammatory responses in patients subjected to upfront resective thoracic surgery [25, 26].

Different cytokines (especially IL-4 and IL-13) might be inducers of an alternative path of macrophage activation, which differs from the classic one that is caused by gamma-interferon. Until late 1980s, the main function of IL-4 was regarded as anti-inflammatory based on the capacity of the latter to suppress production of TNF α and IL-6. Further investigations demonstrated that Th2 cytokines not just slow down but modulate the function of macrophages.

Manifoldness of the effect of these anti-inflammatory cytokines is also determined by increased number of their producers. In addition to activated

торакального хирургического профиля, во-первых, менее выражена по сравнению с пациентами, например, абдоминальной хирургии, и, во-вторых, она способна к самоограничению. По нашему мнению, это связано с меньшим объемом травмированных тканей у этих пациентов, чем при лапаротомии. Как известно, повышенный уровень провоспалительных цитокинов приводит к большей активации процессов анаболизма в сети эндоплазматического ретикулума. Потребность в белковых субстратах обеспечивается за счет процессов анаболического убиликвирования. Если данного механизма недостаточно, то происходит так называемый «unfolded protein response» (ответ развернутого белка) [6].

Как известно в «сети» имеются универсальные аминокислотные цепи — «заготовки», которые находятся в свернутом состоянии и при необходимости могут восполнить необходимое количество пластического материала. Разворачивание большого количества белковых «заготовок» и есть «unfolded protein response», который может привести к повреждению эндоплазматического ретикулума. Подобная ситуация происходит и в митохондриальных структурах. Все это может привести к активации суицидальной клеточной программы, которая в данном случае будет проходить по пути апоптоза.

По мнению ряда авторов, иммунный ответ вследствие торакального хирургического вмешательства минимален [24]. Имеется немалое количество работ, посвященных малоинвазивным технологиям в торакальной онкохирургии [23]. В них отмечено, что технологии минидоступа, видеоторакоскопии схожи по степени цитокиновой экспрессии. В то же время в ряде работ описана более выраженная реакция воспаления у пациентов, перенесших открытую резекционную торакальную операцию [25, 26].

Различные цитокины (особенно IL-4 и IL-13) могут быть индукторами альтернативного пути активации макрофагов, отличного от классического, вызываемого гамма-интерфероном. До конца 80-х годов прошлого века основной функцией IL-4 считалась противовоспалительная, на основании способности последнего подавлять продукцию TNF α и IL-6. Последующие исследования показали, что Th2 цитокины не просто тормозят, а ювелирно моделируют функцию макрофагов.

Многообразие действия этих противовоспалительных цитокинов определяется также большим количеством их продуцентов. Помимо активированных Th2-клеток и В-клеток, их активно продуцируют эпителий и опухолевые клетки в тканях. IL-10, в частности, является мощным понижающим регулятором экспрес-

Th2-cells and B-cells, they are intensively produced by epithelium and tumor cells. In particular, IL-10 is a potent suppressor of macrophage functions that modulates production of gamma-interferon, IL-4 and IL-13, and simultaneously strengthening the alternative path of modulation. Interestingly, engagement of alternative paths of macrophages activation further promotes oncogenesis [25].

In case of more traumatic abdominal surgery, the level of IL-10 in blood serum increases, which might inhibit production of inflammatory cytokines shifting the immune response from type Th1 to type Th2 [25, 26]. The correlation between IL-10 and TNF α may presumably serve as a prognostic marker of postoperative complications in abdominal surgery. IL-10/TNF α ratio less than 30 was observed in 100% of patients with post-surgery complications and 64.5% of patients without complications [9]. Strong inflammatory response that manifests in increased expression of cytokines characterized by multidirectional effects seems to facilitate activation of apoptosis, acting via one of the two known paths of the «cell suicide program».

Conclusion

Hence, during the postoperative period, the patients who experienced resection surgery of the lungs have significant changes in the concentrations of cytokines, which might evidence presence of an inflammation reactions. Patients whose anesthesia/analgesia regimen included a sympathetic block (in the form of epidural analgesia) displayed higher blood serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines. Such differences might be explained by the absence of hypercortisolemia during the intraoperative period in multimodal anesthesia/analgesia patients, which promotes the increase in concentrations of anti-inflammatory interleukines. In our opinion, in the early postoperative setting, the main task is to reduce this response rather than provide «anti-stress defense» or «fight the surgical stress», which is physiologically hardly to perform.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

сии макрофагов, модулируя действие гамма-интерферона, IL-4 и IL-13 одновременно, усиливает альтернативный путь модуляции. Вместе с тем, активация альтернативных путей активации макрофагов способствует дальнейшему образованию опухолей [25].

При травматичных абдоминальных операциях уровень IL-10 в сыворотке крови повышается, что может ингибировать выработку провоспалительных цитокинов и сдвигать иммунный ответ от типа Th1 к типу Th2 [25, 26].

Соотношение IL-10 и TNF α может служить прогностическим фактором при возникновении послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. Отношение IL-10/TNF α менее 30 имели 100% больных с осложнениями и 64,5% — без осложнений [9]. Выраженная воспалительная реакция, проявляющаяся повышенной экспрессией цитокинов разнонаправленного действия, возможно, способствует активации апоптоза, действуя через один из двух известных путей запуска «cell suicide program».

Заключение

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекционные операции на легких, имеются значимые изменения концентраций цитокинов, что может свидетельствовать о наличии процесса воспаления. У пациентов, имевших в схемах

анестезии/аналгезии симпатическую блокаду (в виде эпидуральной аналгезии) отметили более высокие концентрации в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов. Подобные различия могут быть обусловлены отсутствием гиперкортизолемии в интраоперационном периоде у пациентов с мультимодальной анестезией/аналгезией, что способствует повышению концентрации противовоспалительных интерлейкинов. По нашему мнению, в условиях раннего послеоперационного периода основная задача заключается именно в уменьшении этой реакции, а никак не в «антистрессовой защите» или «борьбе с хирургическим стрессом», что вряд ли является физиологичным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Шен С.Ф., Гуан В.С., Ду Дж.Ф., Пузырева Л.В. Нарушение апоптоза нейтрофилов при сепсисе. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8 (2): 119–126. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-119-126.
2. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (1): 89–98. DOI:10.15789/1563-0625-2019-1-89-98
3. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (6): 797–806. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
4. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464: 104–108. DOI: 10.1038/nature08780.
5. Вaryushina E.A., Kotov A.Yu., Pigareva N.V., Sineva S.A., Demyanov A.V., Minaeva E.N., Timchuk L.E., Simbircev A.S. Изучение особенностей продукции цитокинов и функций нейтрофилов в очаге воспаления при хроническом гнойном риносинусите. *Цитокины и воспаление*. 2018; 17 (1–4): 102–107.
6. Potapnev M.P. Иммуные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 5: 312–317.
7. Potapnev P.M. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание «своего» и «чужого». *Иммунология*. 2014; 2: 95–103.
8. Kearney C.J., Cullen S.P., Tyman G.A., Henry C.M., Clancy D., Lavelle E.S., Martin S.J. Necroptosis suppresses inflammation via termination of TNF- or LPS-induced cytokine and chemokine production. *Cell Death Dif.* 2015; 22 (8): 1313–1327. DOI: 10.1038/cdd.2014.222.
9. Tang D., Kang R., Berghe T., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.* 2019; 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5
10. Лежнин Ю.Н., Христиченко А.Ю., Ратникова Н.М., Кравченко Ю.Е., Чумаков С.П. Клеточная иммунотерапия — современный подход к лечению онкологических заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (3): 313–340. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-313-340
11. Степанова М.Л., Халикова Л.В., Жабина А.С., Моисеенко Ф.В. Эволюция лекарственной терапии рака легкого ингибиторами EGFR: новые аспекты. *Практическая онкология*. 2019; 20 (1): 52–63. DOI: 10.31917/2001052
12. Волков Н.М. Иммуноотерапия рака. *Практическая онкология*. 2018; 19 (1): 38–45. DOI: 10.31917/1901038
13. Tang D., Kang R., Coyne C., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: Signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev.* 2012; 249 (1): 158–175. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x
14. Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии. *Практическая онкология*. 2019; 20 (4): 261–273. DOI: 10.31917/2004261
15. Самойленко И.В., Жуликов Я.И., Демидов Л.В. Перспективы иммунотерапии вирус-ассоциированных опухолей. *Практическая онкология*. 2018; 19 (4): 334–347. DOI: 10.31917/1903334
16. Баландин В.В., Горобец Е.С. Опыт мультимодальной безопиоидной аналгезии после высокотравматичных онкологических операций в области головы и шеи. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 2: 70–73.

References

1. Shen S.F., Guan V.S., Du Dzh.F., Puzireva L.V. Violation of neutrophil apoptosis in sepsis. *Infektsiya i immunitet* 2018; 8 (2): 119–126. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-119-126 [In Russ.].
2. Trushina E.Yu., Kostina E.M., Molotilov B.A., Tipikin V.A., Baranova N.I. The role of the cytokines IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya*. 2019; 21 (1): 89–98 [In Russ.]. DOI:10.15789/1563-0625-2019-1-89-98
3. Voronina E.V., Lobanova N.V., Yakhin I.R., Romanova N.A., Seregin Yu.A. The role of tumor necrosis factor-alpha in the immunopathogenesis of diseases of various etiologies and its significance in the development of anticytokine therapy with monoclonal antibodies. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018; 20 (6): 797–806 [In Russ.]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
4. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464: 104–108. DOI: 10.1038/nature08780.
5. Varyushina E.A., Kotov A.Yu., Pigareva N.V., Sineva S.A., Demyanov A.V., Minaeva E.N., Timchuk L.E., Simbircev A.S. Study of the features of cytokine production and neutrophil function in the focus of inflammation in chronic suppurative rhinosinusitis. *Citokiny i vospalenie*. 2018; 17 (1–4): 102–107 [In Russ.].
6. Potapnev M.P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 5: 312–317 [In Russ.].
7. Potapnev P.M. Autophagy, apoptosis, cell necrosis, and immune recognition of «one's own» and «another's». *Immunologiya*. 2014; 2: 95–103 [In Russ.].
8. Kearney C.J., Cullen S.P., Tyman G.A., Henry C.M., Clancy D., Lavelle E.S., Martin S.J. Necroptosis suppresses inflammation via termination of TNF- or LPS-induced cytokine and chemokine production. *Cell Death Dif.* 2015; 22 (8): 1313–1327. DOI: 10.1038/cdd.2014.222.
9. Tang D., Kang R., Berghe T., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.* 2019; 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5
10. Lezhnin Yu.N., Khristichenko A.Yu., Ratnikova N.M., Kravchenko Yu.E., Chumakov S.P. Cellular immunotherapy is a modern approach to the treatment of cancer. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018; 20 (3): 313–340 [In Russ.]. DOI:10.15789/1563-0625-2018-3-313-340
11. Stepanova M.L., Halikova L.V., Zhabina A.S., Moiseenko F.V. The evolution of drug therapy for lung cancer with EGFR inhibitors: new aspects. *Prakticheskaya onkologiya*. 2019; 20 (1): 52–63 [In Russ.]. DOI: 10.31917/2001052
12. Volkov N.M. Cancer immunotherapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2018; 19 (1): 38–45 [In Russ.]. DOI: 10.31917/1901038
13. Tang D., Kang R., Coyne C., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: Signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev.* 2012; 249 (1): 158–175. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x
14. Imanyitov E.N. The role of molecular genetic diagnostics in practical oncology. *Prakticheskaya onkologiya*. 2019; 20 (4): 261–273 [In Russ.]. DOI: 10.31917/2004261
15. Samojlenko I.V., Zhulikov Ya.I., Demidov L.V. Prospects for immunotherapy of virus-associated tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2018; 19 (4): 334–347 [In Russ.]. DOI: 10.31917/1903334
16. Balandin V.V., Gorobec E.S. Experience of multimodal non-opioid analgesia after highly traumatic oncological operations in the head and neck. *Vestnik intensivnoj terapii* [In Russ.]. 2016; 2: 70–73.

17. Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., Светлов В.А. Роль методов визуализации для обеспечения безопасности пациента в анестезиологической практике (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 80–94. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-80-94
18. Алиев В.А., Яворский А.Г., Шапошников А.А., Лория И.Ж., Ветшева М.С. Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной эндартерэктомии. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (1): 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38
19. Byun J.S., Gardner K. Wounds that will not heal. *Am. J. Pathol.* 2013; 182 (6): 1055–1064. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.009.
20. Панасьян А.У., Кобыakov Д.С., Авдальян А.М., Иванов А.А., Бакарев М.А., Лазарев А.Ф. Взаимосвязь экспрессии белков ALK, HER2 и амплификации гена HER2 с пролиферативной активностью и выживаемостью при аденокарциноме легкого I–II стадии. *Российский онкологический журнал*. 2017; Т.22 (4): 209–219.
21. Machaladze Z.O., Chekini A.K., Davydov M.M., Polojtskiy B.E., Tabolinovskaya T.D. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей легких (часть I). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2018; 29 (1–2): 4–11.
22. Andersson B., Ansan D., Norden M., Nilsson J., Andersson R. Surgical stress response after colorectal resection. *Int. Surg.* 2013; 98 (4): 292–299. DOI: 10.9738/INTSURG-D-12-00009.1.
23. Nakano T., Endo S., Endo T., Otani S., Tsubochi H., Yamamoto S., Tetsuka K. Surgical Outcome of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs. Thoracotomy for Primary Lung Cancer >5 cm in Diameter. *Ann. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2015. 21 (5): 428–434. DOI: 10.5761/atcs.0a.15-00014.
24. Menna C., De Falco E., Teodonino L., Andreotti C., Maurizi G., Ciccone A.M., D'Andrilli A., Cassiano E., Vanni C., E Baccarini A., Rendina E. A., Ibrahim M. Surgical wound — side inflammation: video — assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Int. Cardiovascular and Thor. surg.* 2019; 28 (2): 240–246. DOI: 10.1093/icvts/ivy231. PMID: 30060100
25. Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Аллахвердиев А.К., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Лактионов К.К., Мещерякова Н.А., Маринов Д.Т. Тереоотоксическая гипофракционная радиотерапия в лечении больных раком легкого с клинической стадией I-PA стадией (опыт НМИЦ им. Н. Н. Блохина). *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (2): 71–78.
26. Добнер С.Ю., Тузиков С.А., Агеев Т.С., Самцов Е.Н., Дубаков А.В., Синилкин И.Г., Добродеев А.Ю. Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация больных раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19 (1): 111–118. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118
27. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and function. *Immunity*. 2010; 32: 593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
17. Zaitsev A.Y., Dubrovin K.V., Svetlov V.A. Contribution of Imaging Techniques for Patient's Safety in Anesthesiology Practice (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 80–94. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-80-94
18. Aliev V.A., Yavorovskii A.G., Shaposhnikov A.A., Loria I.Z., Vetsheva M.S. Comparative Evaluation of Modern Inhalation Anesthetics in Carotid Endarterectomy. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2019; 15 (1): 27–38. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38
19. Byun J.S., Gardner K. Wounds that will not heal. *Am. J. Pathol.* 2013; 182 (6): 1055–1064. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.009.
20. Panasyan A.U., Kobayakov D.S., Avdalyan A.M., Ivanov A.A., Bakarev M.A., Lazarev A.F. Interrelation of ALK, HER2 protein expression and HER2 gene amplification with proliferative activity and survival in stage I-II lung adenocarcinoma. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal*. 2017; 22 (4): 209–219 [In Russ.]
21. Machaladze Z.O., Chekini A.K., Davydov M.M., Polojtskiy B.E., Tabolinovskaya T.D. Modern aspects of diagnosis and treatment of neuroendocrine lung tumors (part I). *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN*. 2018; 29 (1–2): 4–11 [In Russ.]
22. Andersson B., Ansan D., Norden M., Nilsson J., Andersson R. Surgical stress response after colorectal resection. *Int. Surg.* 2013; 98 (4): 292–299. DOI: 10.9738/INTSURG-D-12-00009.1.
23. Nakano T., Endo S., Endo T., Otani S., Tsubochi H., Yamamoto S., Tetsuka K. Surgical Outcome of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs. Thoracotomy for Primary Lung Cancer >5 cm in Diameter. *Ann. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2015. 21 (5): 428–434. DOI: 10.5761/atcs.0a.15-00014.
24. Menna C., De Falco E., Teodonino L., Andreotti C., Maurizi G., Ciccone A.M., D'Andrilli A., Cassiano E., Vanni C., E Baccarini A., Rendina E. A., Ibrahim M. Surgical wound — side inflammation: video — assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Int. Cardiovascular and Thor. surg.* 2019; 28 (2): 240–246. DOI: 10.1093/icvts/ivy231. PMID: 30060100
25. Borisova T.N., Nazarenko A.V., Allahverdiev A.K., Tkachev S.I., Aliyeva S.B., Trofimova O.P., Glebovskaya V.V., Laktionov K.K., Meshcheryakova N.A., Marinov D.T. Stereotoxic hypofractional radiotherapy in the treatment of patients with lung cancer with a clinical stage I-IIA stage (experience of the NN Blokhin Research Center for Nuclear Medicine). *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal*. 2018; 23 (2): 71–78 [In Russ.]
26. Dobner S.Yu., Tuzikov S.A., Ageev T.S., Samcov E.N., Dubakov A.V., Sinilkin I.G., Dobrodeev A.Yu. Preoperative preparation and postoperative rehabilitation of patients with lung cancer in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2020; 19 (1): 111–118 [In Russ.] DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118
27. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and function. *Immunity*. 2010; 32: 593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.

Поступила 02.11.19

Received 02.11.19