

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-24-31>

Метод стресс-протекции при хирургическом лечении больных раком области головы и шеи

Д.Н. Васильев¹, Д.Е. Кульбакин^{1, 2}, Е.Л. Чойнзонов^{1, 2}, С.В. Авдеев¹, Д.Ю. Азовская¹, А.А. Ли¹, Н.М. Хавкин¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

² ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники»; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 40

Контакты: Данил Николаевич Васильев anest.dara@gmail.com

Введение. Хирургический этап — важнейший компонент комбинированного метода лечения онкологических больных, однако он сопряжен с развитием ряда осложнений, вызванных стрессом. В связи с этим современная концепция анестезиологического пособия должна также быть нацелена на защиту организма от хирургического стресса, что требует поиска и разработки новых щадящих методов анестезии.

Цель — представить обзор современных методов стресс-протекции в анестезии, а также рассмотреть роль даларгина в связи с проведением предварительной углеводной нагрузки как компонента защиты от стресса в онкологической хирургии.

Материалы и методы. С использованием поисковых систем PubMed и eLIBRARY проведен обзор 147 научных трудов, опубликованных в последние 30 лет и содержащих доказательные экспериментальные и клинические сведения по применению даларгина в медицинской практике.

Результаты. Представлен систематический обзор методов стресс-протекции в анестезиологии. Показана роль даларгина в анестезиологической практике при проведении хирургического лечения у онкологических больных, в том числе при выполнении отсроченных реконструкций.

Заключение. Применение даларгина при использовании анестезиологического пособия у онкологических больных в сочетании с углеводной нагрузкой является обоснованным и требует дальнейшего подробного изучения. Способность стимулировать эндогенные опиоидные рецепторы и модулировать восприятие боли, а также органопротективные, противовоспалительные свойства и благоприятный профиль безопасности этого препарата делают его важным компонентом анестезии при хирургическом лечении пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: даларгин, мультимодальная анестезия, стресс-протекция, органопротекция, иммунитет, периоперационный период

Для цитирования: Васильев Д.Н., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л. и др. Метод стресс-протекции при хирургическом лечении больных раком области головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):24–31. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-24-31>

Stress protection method for surgical treatment of patients with head and neck cancer

D.N. Vasiliev¹, D.E. Kulbakin^{1, 2}, E.L. Choyazonov^{1, 2}, S.V. Avdeev¹, D. Yu. Azovskaya¹, A.A. Lee¹, N.M. Khavkin¹

¹ Scientific Research Institute of Oncology — branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Cooperative Lane, Tomsk 634009, Russia;

² Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; 40 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Danil Nikolaevich Vasiliev anest.dara@gmail.com

Introduction. The surgical stage of treatment is the most important component of the combined method of treatment in cancer patients. However, it is associated with the development of a number of complications caused by stress. In this regard, the modern concept of anesthesiological manual should also be aimed at protecting the body from surgical stress, which requires the search and development of new gentle methods of anesthesia.

Aim. To provide an overview of modern stress protection methods in anesthesia and consider the role of dalargin with carbohydrate loading as a component of stress protection in oncological surgery.

Materials and methods. Using the electronic resources of the PubMed and eLibrary search engines, a literary review of 147 scientific papers over the past 30 years has been conducted, which contain an evidence-based experimental and clinical base on the use of dalargin in medical practice.

Results. A systematic review of stress protection methods in anesthesiology is presented. The role of dalargin in anesthesiological practice during surgical treatment in cancer patients, including when performing delayed reconstructions, is shown.

Conclusion. The use of dalargin in combination with carbohydrate loading in cancer patients is justified and requires further detailed study. The ability to stimulate endogenous opioid receptors and modulate pain perception, its organoprotective and anti-inflammatory properties, as well as a favorable safety profile make dalargin a valuable addition to the tools for anesthesia in oncology.

Keywords: dalargin, multimodal anesthesia, stress protection, organoprotection, immunity, perioperative period

For citation: Vasiliev D.N., Kulbakin D.E., Choyzonov E.L. et al. Stress protection method for surgical treatment of patients with head and neck cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(3):24–31. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-24-31>

Введение

В настоящее время общепринятым стандартом лечения злокачественных опухолей области головы и шеи является комбинированный подход, который включает оперативное вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию в различной последовательности [21]. Тем не менее любой из видов лечения сам по себе является агрессивным фактором и приводит к развитию различных осложнений [2]. В связи с этим задачей врача-анестезиолога при выполнении хирургического этапа является защита организма пациента от воздействия нежелательных эффектов ранее проведенной терапии и операционной травмы посредством многокомпонентной сбалансированной анестезии.

Лекарственные средства, входящие в состав анестезиологических пособий, помогают решить данную задачу. Тем не менее до сих пор ведется поиск препаратов — компонентов общей анестезии, которые одновременно и малотоксичны, и способны обеспечить надежную защиту больного во время длительного оперативного вмешательства при опухолях головы и шеи. С этой позиции перспективным становится использование синтетического регуляторного пептида даларгина, который оказывает неспецифическое защитное действие на организм путем регулирования механизмов, повышающих устойчивость к стрессу.

Цель исследования — представить обзор современных методов стресс-протекции в анестезии, а также рассмотреть роль даларгина с проведением предварительной углеводной нагрузки как компонента защиты от стресс-реакции при хирургическом лечении онкологических больных.

Материалы и методы

С использованием поисковых систем PubMed и eLIBRARY проведен обзор 147 научных трудов, опубликованных в последние 30 лет и содержащих доказательные экспериментальные и клинические сведения по применению даларгина в медицинской практике.

Влияние оперативного вмешательства на онкологические результаты лечения

Хирургический этап лечения является важнейшим компонентом комбинированной терапии пациентов с опухолями головы и шеи, однако само оперативное вмешательство вызывает стресс-реакцию, проявляющуюся метаболическими сдвигами, активацией гемостаза, газообмена и гиперкатаболизма [2]. Данные изменения гомеостаза при чрезмерной выраженности и угнетении механизмов ауторегуляции могут стать самостоятельными патогенетическими механизмами,отягощающими течение периоперационного периода.

Следует отметить, что отдаленные результаты оперативного лечения местно-распространенных злокачественных новообразований не всегда являются удовлетворительными в связи с невозможностью достижения функциональных и косметических результатов посредством одного этапа хирургического вмешательства. Вследствие этого требуются отсроченные реконструкции для достижения более высокого качества жизни пациентов [3]. Проведение подобных реконструкций сопряжено с дополнительной травматизацией и риском послеоперационных осложнений. С учетом сложной клинической ситуации этих больных, обусловленной интенсивным болевым синдромом из-за наличия остеомиелита на опилах, развившегося остеорадионекроза, хронического мукозита и дефицита мягких тканей, необходимы тщательное планирование предоперационной подготовки и разработка новых органопротективных анестезиологических методик [4, 5]. Ожидается, что подобный подход позволит уменьшить пребывание пациента в палате интенсивной терапии, будет способствовать более раннему началу периода реабилитации, снизит риск послеоперационных осложнений, что даст возможность своевременно спланировать адъювантный курс лечения (при необходимости). Отсроченная адъювантная лучевая/химиотерапия, обусловленная задержками в послеоперационном восстановлении, оказывает пагубное влияние на прогноз [4]. Кроме того, клинические исследования подтвердили, что хирургическое

вмешательство может быть одним из факторов риска возникновения отдаленных и регионарных метастазов при сниженной реактивности иммунитета пациента [6]. В свою очередь, метастазирование опухолей, по некоторым данным, является причиной летальных исходов в 90 % случаев [7].

Компоненты анестезии при выполнении хирургических операций за счет возможного влияния на иммуносупрессию, воспалительную реакцию и ангиогенез способны повышать риск развития рецидивов злокачественных новообразований [8].

Лечение рецидива заболевания после хирургического этапа является сложной задачей. Варианты терапии включают удаление рецидивной опухоли, проведение лучевой терапии, химиотерапии, комбинацию этих методов или паллиативную помощь. Большинство специалистов по опухолям головы и шеи сходятся во мнении, что хирургическое вмешательство обеспечивает наилучшие шансы на долгосрочный контроль за заболеванием и возможное излечение пациентов с резектабельными рецидивирующими видами рака [9]. Однако последующая реконструкция сопряжена с рядом технических трудностей, обусловленных предыдущим лечением, наличием множественной сопутствующей патологии, послеоперационной инфекции и неудовлетворительным общим состоянием больных [10]. Это также диктует необходимость разработки комплексного междисциплинарного подхода по ведению данной группы пациентов.

В периоперационный период высок риск развития местных и регионарных рецидивов [11]. Это связано с тем, что иммунитет, который является первым барьером в борьбе против раковых клеток, в данный период находится в состоянии подавленности. Депрессия иммунитета развивается с момента начала анестезиологического пособия, сопровождает все время операции, а также несколько часов после ее выполнения. При этом тяжесть иммуносупрессии зависит от степени травматизма, вызванного хирургическим вмешательством, его длительности [12] и выбранной методики анестезиологического пособия.

Иммуносупрессия развивается из-за негативного влияния нейроэндокринных и воспалительных компонентов стресс-реакции, а также в связи с отрицательным воздействием некоторых препаратов, используемых в ходе анестезии и послеоперационной аналгезии. Боль как мощный стрессовый фактор является важным звеном в развитии иммуносупрессии. Это подчеркивает значимость адекватного обезболивания в онкологии. Острая боль подавляет активность естественных киллеров (natural killer, NK), что может способствовать прогрессии опухолевого процесса [13]. Периоперационное повышение биомаркеров стресса, включая адреналин и норадреналин, также считается фактором, благоприятствующим прогрессированию злокаче-

ственных новообразований [14]. Полагают, что это связано с взаимодействием катехоламинов с β -адренорецепторами раковых клеток. Катехоламины также могут увеличивать продукцию фактора роста эндотелия сосудов и влиять на миграцию различных типов опухолевых клеток.

Во время операции любая рана подвергается бактериальной контаминации, и велика вероятность развития воспалительной реакции, как местной, так и системной, которая зависит от иммунного статуса пациента. Однако критический период, в котором возникает риск инфекции, ограничен интраоперационным этапом и несколькими часами после операции [15]. В данный период отмечается существенное снижение продукции противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-2, интерлейкина-10 и интерферона γ , которые играют большую роль в клеточном иммунитете. Количество циркулирующих NK-клеток, цитотоксичных Т-лимфоцитов и клеток Т-хелперов также уменьшается. Увеличение количества провоспалительных цитокинов (главным образом интерлейкина-6 и интерлейкина-8) и простагландинов способствует развитию и прогрессированию злокачественных опухолей путем иммуносупрессии, формированию резистентности к апоптозу и активации ангиогенеза. Считается, что описанные выше реакции приводят к глубокой супрессии цитотоксической активности [16].

Иммуносупрессия также может отягощаться проведенной ранее химиолучевой терапией [17] и нутритивной недостаточностью, которая характерна для пациентов с опухолями головы и шеи [18].

Влияние анестезии на онкологические результаты лечения

Анестезия, так же как и оперативное вмешательство, потенциально способна повлиять на развитие локальных и отдаленных метастазов несколькими способами [8]. Во-первых, воздействие препаратов — компонентов анестезиологического пособия — может привести к изменениям в иммунной системе, таким как снижение активности NK-клеток, и негативно повлиять на способность организма распознавать и уничтожать раковые клетки [19, 20]. Во-вторых, анестезия также благоприятствует ангиогенезу, росту новых кровеносных сосудов, что имеет решающее значение для распространения раковых клеток [21]. Наконец, использование определенных анестетиков, таких как опиоиды, может непосредственно стимулировать пролиферацию и миграцию раковых клеток [22]. Поэтому для снижения риска рецидива рака и метастазирования во время хирургических вмешательств необходим тщательный выбор анестезирующих средств и методик.

Методы стресс-протекции в анестезии

Существуют различные методы защиты от стресса во время проведения хирургических вмешательств

вообще и в онкологии в частности. Эти методы воздействуют на различные звенья гомеостаза.

Боль является одним из главных стрессовых факторов [23]. Соответственно, одна из задач анестезиологического пособия — предотвращение ее появления или снижение интенсивности.

Неадекватное обезболивание отрицательно влияет на качество жизни пациентов, функции органов и систем и функциональное восстановление, увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и хронической послеоперационной боли [24]. Особенно сложно достичь адекватной анальгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства в области головы и шеи. В частности, операции по поводу опухолей орофарингеальной и челюстно-лицевой областей с реконструктивным компонентом и без него характеризуются значительными объемом, продолжительностью и травматичностью вмешательства, что приводит к развитию болевого синдрома.

В настоящее время «золотым стандартом» лечения боли является применение опиоидов, которые по-прежнему широко используются для периоперационного обезболивания в большинстве зарубежных и отечественных клиник. Однако они имеют ряд недостатков, описанных выше, которые следует учитывать при использовании в онкологической практике. Помимо иммуносупрессии препараты данной группы вызывают такие осложнения, как опиоид-индуцированная гиперальгезия и констипация [25], что сказывается на возможности ранней активизации пациента и протекании восстановительного периода [26].

Опиоиды оказывают негативное влияние на активность NK, продукцию иммуностимулирующих цитокинов и антител, активность фагоцитов, подавляют продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и угнетают транскрипцию интерлейкина-2 в активированных Т-лимфоцитах [7]. В одном из исследований была продемонстрирована способность фентанила активировать канцерогенез [27].

Еще одним вариантом защиты пациентов от хирургического стресса является регионарная анестезия. При использовании данного метода прерывается проведение нервных импульсов от периферии к спинному мозгу и в обратном направлении, т. е. останавливается трансмиссия. Регионарная анестезия играет большую роль в клинической практике анестезиологов. Многие преимущества связаны с лучшим контролем за послеоперационной болью, меньшей потребностью в использовании системных опиоидов. Но выполнение данной методики сопряжено с большим риском развития осложнений при оперативном вмешательстве в области головы и шеи [28].

Различные периферические нервы в организме различаются анатомией, расположением, структурой и чувствительностью к возможным повреждениям.

Проводниковая анестезия как разновидность регионарного метода анестезии может вызвать различные виды повреждений, включая механические травмы, ишемию, токсическое воздействие местных анестетиков и воспалительные реакции. Описанные в литературе случаи неврологических осложнений, которые могут возникнуть в результате проводниковой анестезии, существенно различаются, и их интерпретация затрудняется из-за разных методов исследования и различий в зафиксированных неврологических исходах [29].

Положительный эффект в противоопухолевом лечении также демонстрируют ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ). В исследованиях некоторых авторов было показано, что опухолевые клетки производят простагландины, что может быть одним из факторов, препятствующих естественному механизму противоракового иммунитета [30]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продолжительное применение морфина вызывает усиленную экспрессию ЦОГ-2 опухолевыми клетками, усиление производства простагландинов, усиление болевого синдрома, активацию опухолевого ангиогенеза, прогрессирование опухолевого роста, метастазирование и увеличение летальности [31]. Исследования также продемонстрировали, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают противоопухолевыми и антиангиогенными свойствами [32]. Этот эффект может быть связан с индукцией апоптоза, снижением уровня ангиогенных факторов и уменьшением микроваскуляризации опухоли. Однако, несмотря на это, данная стратегия лечения требует дальнейших исследований, поскольку механизмы действия ингибиторов ЦОГ-2 в комбинации с опиоидными анальгетиками на иммунную систему остаются недостаточно понятными. Кроме того, хотя экспериментальные и клинические данные указывают на противоопухолевые и антиангиогенные свойства ингибиторов ЦОГ-2, эффекты их применения в лечении рака могут варьировать в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания. Также есть вероятность, что использование данных препаратов может сопровождаться нежелательными побочными эффектами [33].

В последнее время все чаще в практике анестезиологов-реаниматологов используется внутривенное введение местного анестетика лидокаина. Некоторые авторы отмечают его противовоспалительный и противоопухолевый эффекты [34, 35]. Однако данные исследования немногочисленны, в некоторых из них применялась концентрация лидокаина выше, чем та, которая используется в клинической терапии. В этих дозировках лидокаин способен оказывать цитотоксическое действие [36]. Следовательно, клиническое применение данного препарата в дозировках, полученных в ходе экспериментального исследования, может оказаться нецелесообразным.

Периоперационное голодание приводит к истощению запасов гликогена в печени, усилению глюконеогенеза

и резистентности к инсулину. Хирургический стресс-ответ мобилизует энергетические и пластические резервы, что еще больше усугубляет инсулинорезистентность [37]. У таких больных в послеоперационном периоде увеличиваются частота развития инфекционных осложнений, длительность нахождения в стационаре, чаще встречаются синдром гиперметаболизма—гиперкатаболизма и системная воспалительная реакция [38]. Мерой, позволяющей минимизировать данные проявления, является предоперационная углеводная нагрузка. Чувствительность к инсулину будет более высокой, если это делается до хирургической травмы. Такая предоперационная модификация метаболизма оказывает определенное положительное влияние на реакцию организма в ответ на хирургическое вмешательство [39].

Применение даларгина в клинической практике

В настоящее время применение препаратов пептидной природы может быть одним из перспективных методов стресс-протективной терапии в периоперационном периоде при хирургических вмешательствах в области головы и шеи, в том числе при отсроченных реконструктивных операциях в челюстно-лицевой области. В клинической практике используют аналог лей-энкефалина — даларгин. Этот препарат оказывает периферическое действие на опиоидные рецепторы организма, преимущественно на δ -рецепторы и в меньшей степени на μ -рецепторы [40]. Однако до конца механизм действия данного лекарственного средства не выяснен. В настоящее время ведутся различные отечественные и зарубежные исследования по изучению молекулы даларгина и механизмов его действия [41, 42].

Даларгин используется в различных областях медицины, включая анестезиологию, благодаря своим многочисленным положительным эффектам, главным из которых является антистрессовый [43]. Помимо этого, имеются данные об антиноцицептивном [44], антиишемическом [45], антигипоксическом [46], антиоксидантном [47], иммуномодулирующем [48] и органопротективном (кардиопротективном [49], пульмонопротективном [50], гастропротективном [51] и гепатопротективном [52], нефропротективном [53]) действиях [41]. Доказано его положительное влияние на показатели углеводного, липидного и водно-электролитного обмена [54].

Применение даларгина в онкологии

Клинический интерес представляет способность даларгина действовать в качестве компонента противоопухолевой терапии. Некоторые исследования показали, что этот препарат может оказывать противоопухолевое действие [55]. Все этапы представленных исследований были подтверждены лабораторно и клинически. Использование даларгина как компонента общей анестезии имело ряд преимуществ перед применением стандартного анестезиологического пособия у онкологических больных. При этом положительную роль сыграл тот факт, что данный препарат, являясь естественным метаболитом организма, практически лишен токсических свойств. Главным образом такой эффект связан со способностью даларгина подавлять рост клеток ряда злокачественных новообразований [56, 57] благодаря своей способности модулировать иммунную систему и ингибировать ангиогенез.

Результаты лечения больных раком гортани позволили сделать вывод, что даларгин оказывает иммуномодулирующее влияние [58], повышает противоопухолевую устойчивость организма больного, уменьшает частоту развития метастазирования и рецидивов заболевания, улучшает результаты лечения у больных с неблагоприятным прогнозом [59].

Заключение

В условиях развития иммуносупрессии (белково-энергетическая недостаточность, проведение неoadъювантной лучевой терапии и химиотерапии) после хирургических вмешательств при онкологических заболеваниях высок риск развития рецидивов злокачественных новообразований. Этому также способствуют применяемые препараты для обезболивания и анестезии, которые оказывают негативное влияние на иммунную систему организма, в частности, угнетая клеточный иммунитет.

С учетом вышесказанного изучение совместного использования углеводной нагрузки и даларгина в качестве компонента защиты от стресса в онкологической хирургии является актуальным и имеет научно-клинический потенциал для улучшения выживаемости онкологических больных. Дальнейшее детальное изучение молекулярных и клеточных механизмов защитной роли углеводной нагрузки и даларгина в регуляции иммунного ответа может привести к разработке новых стратегий повышения стрессоустойчивости у онкологических больных, перенесших хирургическое вмешательство.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Pfister D.G., Spencer S., Adelstein D. et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(7):873–98. DOI: 10.6004/jncn.2020.0031
2. Горобец Е.С., Свиридова С.П. Проблемы и достижения анестезиологии и реаниматологии в современной онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология* 2002;5:29–33. Gorobets E.S., Sviridova S.P. Problems and achievements of anesthesiology and resuscitation in modern oncosurgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation* 2002;5:29–33. (In Russ.).
3. Stranix J.T., Stern C.S., Rensberger M. et al. A Virtual surgical planning algorithm for delayed maxillomandibular reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(4):1197–206. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005452
4. Won H.R., An J.Y., Lee J.J. et al. The effectiveness of an enhanced recovery after surgery protocol in head and neck cancer surgery with free-flap reconstruction. *Ann Surg Treat Res* 2019;97(5):239–44. DOI: 10.4174/astr.2019.97.5.239
5. Dort J.C., Farwell D.G., Findlay M. et al. Optimal perioperative care in major head and neck cancer surgery with free flap reconstruction: a consensus review and recommendations from the enhanced recovery after surgery society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(3):292–303. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.2981
6. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psycho-neuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003;17(Suppl. 1):S27–36. DOI: 10.1016/S0889-1591(02)00063-6
7. Gupta G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006;127(4):679–95. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001
8. Овечкин А.М. Анестезия и анальгезия в онкологии: чем обусловлен выбор? Регионарная анестезия и лечение острой боли 2012;6(2):5–15. Ovechkin A.M. Anesthesia and analgesia in oncology: what determines the choice? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli = Regional anesthesia and acute pain treatment* 2012;6(2):5–15. (In Russ.).
9. Tan H.K., Giger R., Auperin A. et al. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas – stratification for postsalvage survival. *Head Neck* 2010;32(2):139–47. DOI: 10.1002/hed.21159
10. Kim H.S., Chung C.H., Chang Y.J. Free-flap reconstruction in recurrent head and neck cancer: A retrospective review of 124 cases. *Arch Craniofac Surg* 2020;21(1):27–34. DOI: 10.7181/acfs.2019.00738
11. Yeager M.P., Rosenkranz K.M. Cancer recurrence after surgery: a role for regional anesthesia? *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(6):483–4. DOI: 10.1097/aap.0b013e3181fa11a9
12. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. и др. Послеоперационные осложнения реконструктивно-восстановительных операций у больных опухолями головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал* 2021;20(1):53–61. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61 Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R. et al. Postoperative complications of reconstructive and reconstructive operations in patients with head and neck tumors. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2021;20(1):53–61. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61
13. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspani L. et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90(6):1411–4. DOI: 10.1097/0000539-200006000-00028
14. Page G.G., Blakely W.P., Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001;90(1–2):191–9. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00403-6
15. Snyder G.L., Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010;105(2):106–15. DOI: 10.1093/bja/aeq164
16. Goldfarb Y., Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis* 2006–2007;26:99–114. DOI: 10.3233/bd-2007-26109
17. Eskander A., Kang S., Tweel B. et al. Predictors of complications in patients receiving head and neck free flap reconstructive procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;158(5):839–47. DOI: 10.1177/0194599818757949
18. Aahlin E.K., Tranø G., Johns N. et al. Risk factors, complications and survival after upper abdominal surgery: a prospective cohort study. *BMC Surg* 2015;15:83. DOI: 10.1186/s12893-015-0069-2
19. Marret E., Kurdi O., Zufferey P. et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102(6):1249–60. DOI: 10.1097/0000542-200506000-00027
20. Singleton P.A., Mirzapioazova T., Hasina R. et al. Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth* 2014;113(Suppl. 1):i103–8. DOI: 10.1093/bja/aeu165
21. Lennon F.E., Moss J., Singleton P.A., Riou B. The μ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology* 2012;116(4):940–5. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824b9512
22. Jarzyna D., Jungquist C.R., Pasero C. et al. American Society for Pain Management Nursing guidelines on monitoring for opioid-induced sedation and respiratory depression. *Pain Manag Nurs* 2011;12(3):118–45.e10. DOI: 10.1016/j.pmn.2011.06.008
23. Карелов А.Е. Современные представления о механизмах боли. *Анестезиология и реаниматология* 2020;6(2):88–95. Karelov A.E. Modern ideas about the mechanisms of pain. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation* 2020;6(2):88–95. (In Russ.).
24. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97(2):534–40. DOI: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E
25. Sultana A., Torres D., Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31(4):547–60. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.11.002
26. Coyne K.S., LoCasale R.J., Datto C.J. et al. The burden of opioid-induced constipation: discordance between patient and health care provider reports. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(3):236–45.
27. Shavit Y., Ben-Eliyahu S., Zeidel A. et al. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004;11(4):255–60. DOI: 10.1159/000078444
28. Hutton M., Brull R., Macfarlane A.J.R. Regional anaesthesia and outcomes. *BJA Educ* 2018;18(2):52–6. DOI: 10.1016/j.bjae.2017.10.002
29. Brull R., McCartney C.J., Chan V.W. et al. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg* 2007;104(4):965–74. DOI: 10.1213/01.ane.0000258740.17193.ec

30. Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors. *Invest New Drugs* 2003;21(1):21–32. DOI: 10.1023/a:1022951824806
31. Farooqui M., Li Y., Rogers T. et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer* 2007;97(11):1523–31. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604057
32. Leahy K.M., Ornberg R.L., Wang Y. et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells *in vivo*. *Cancer Res* 2002;62(3):625–31.
33. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhalal N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
34. Zhang C., Xie C., Lu Y. Local Anesthetic Lidocaine and Cancer: Insight Into Tumor Progression and Recurrence. *Front Oncol* 2021;11:669746. DOI: 10.3389/fonc.2021.669746
35. Sakaguchi M., Kuroda Y., Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg* 2006;102(4):1103–7. DOI: 10.1213/01.ane.0000198330.84341.35
36. Xing W., Chen D.T., Pan J.H. et al. Lidocaine induces apoptosis and suppresses tumor growth in human hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and in a xenograft model *in vivo*. *Anesthesiology* 2017;126(5):868–81. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001528
37. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20(3):429–38. DOI: 10.1016/j.bpa.2006.02.004
38. Lobo D.N., Gianotti L., Adiamah A. et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr* 2020;39(11):3211–27. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.038
39. Gustafsson U.O., Scott M.J., Hubner M. et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 2019;43(3):659–95. DOI: 10.1007/s00268-018-4844-y
40. Белоусова Е.А., Булгаков С.А. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. *Фарматека* 2011;2:26–31. Belousova E.A., Bulgakov S.A. Drugs – ligands of opiate receptors and their use in gastroenterology. *Farmateka = Pharmateka* 2011;2:26–31. (In Russ.).
41. Garmayeva D.V. Effect of leu-enkephalin analogue on the myeloid compartment of the blood system in hypothyroid white rats under stress conditions. *Bull Exp Biol Med* 2022;173(1):1–4. DOI: 10.1007/s10517-022-05479-2
42. Migone C., Mattii L., Giannasi M. et al. Nanoparticles based on quaternary ammonium chitosan-methyl-β-cyclodextrin Conjugate for the Neuropeptide Dalargin Delivery to the central nervous system: an *in vitro* study. *Pharmaceutics* 2020;13(1):5. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010005
43. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А. Влияние структурной модификации молекулы даларгина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе. *Фундаментальные исследования* 2011;12:704–7. Bebyakova N.A., Levitsky S.N., Shabalina I.A. The effect of structural modification of the dalargin molecule on the vasoactive effect of the peptide under acute stress. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research* 2011;12:704–7. (In Russ.).
44. Шлозников Б.М., Донич С.Г., Гребенчиков О.А. Изучение антиноцицептивных свойств даларгина в качестве средства анестезиологической защиты. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1990;3:272–4. Shloznikov B.M., Donich S.G., Grebenchikov O.A. Study of the antinociceptive properties of dalargin as a means of anesthetic protection. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1990;3:272–4. (In Russ.).
45. Чесноков Д.Н., Чурляев Ю.А., Денисов Э.Н. и др. Использование даларгина для интраоперационной защиты головного мозга при нейрохирургических вмешательствах. *Анестезиология и реаниматология* 2000;6:21–2. Chesnokov D.N., Churlyayev Yu.A., Denisov E.N. et al. The use of dalargin for intraoperative protection of the brain during neurosurgical interventions. *Anesteziology i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation* 2000;6:21–2. (In Russ.).
46. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотноков Е.Ю. и др. Механизмы фармакологического прекодиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология* 2012;8(6):37–42. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Yu. et al. Mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and comparative efficacy of glycogen synthetase-kinase-3 beta inhibitors of direct and indirect action (experimental study). *Общая реаниматология = General Resuscitation* 2012;8(6):37–42. (In Russ.).
47. Sazonova E.N., Lebed'ko O.A., Pinaeva O.G. et al. Role of amino acid arginine and nitric oxide in mechanisms of cytoprotective effect of non-opiate leu-enkephalin analogue *in vitro*. *Bull Exp Biol Med* 2021;172(2):270–5. DOI: 10.1007/s10517-021-05374-2
48. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины* 2019;47(3):228–35. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026 Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Kosov A.A. et al. Synthetic leu-enkephalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(3):228–35. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026
49. Лихванцев В.В. Интраоперационная органопротекция как необходимый компонент сбалансированной анестезии. М., 1990. Likhvantsev V.V. Intraoperative organoprotection as a necessary component of balanced anesthesia. Moscow, 1990. (In Russ.).
50. Слепушкин В.Д. Использование даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии* 1996;1:7–8. Slepushkin V.D. The use of dalargin in anesthesiology and intensive care. *Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care* 1996;1:7–8. (In Russ.).
51. Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. М., 2008. 49 с. Bulgakov S.A. Dalargin in gastroenterology. Moscow, 2008. 49 p. (In Russ.).
52. Шлозников Б.М., Короткина Р.Н., Бабкина Н.В. и др. Влияние даларгина на некоторые показатели перекисного окисления липидов в печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1990;110(12):609–10. (In Russ.). Shloznikov B.M., Korotkina R.N., Babkina N.V. et al. The effect of dalargin on some indicators of lipid peroxidation in the liver. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1990;110(12):609–10. (In Russ.).
53. Гребенчиков О.А., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. и др. Новые направления в профилактике и лечении острой почечной недостаточности. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2014;11(4):43–51. Grebenchikov O.A., Cherpakov R.A., Likhvantsev V.V. et al. New directions in the prevention and treatment of acute renal failure. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation* 2014;11(4):43–51. (In Russ.).
54. Заболотских И.Б., Малышев Ю.П. Оптимизация анестезиологического обеспечения сложных длительных операций в брюшно-полостной хирургии: пособие для врачей. Краснодар, 1996. 25 с.

- Zabolotskikh I.B., Malyshev Yu.P. Optimization of anesthesiological support for complex long-term operations in abdominal surgery: a manual for doctors. Krasnodar, 1996. 25 p. (In Russ.).
55. Слепушкин В.Д., Николаев А.А. Использование даларгина в отечественной онкологии. Паллиативная медицина и реабилитация 2004;1:5–10.
Slepushkin V.D., Nikolaev A.A. The use of dalargin in domestic oncology. Palliativnaya medicina i reabilitaciya = Palliative Medicine and Rehabilitation 2004;1:5–10. (In Russ.).
56. Horvat S., Mlinarić-Majerski K., Glavas-Obrovac L. et al. Tumor-cell-targeted methionine-enkephalin analogues containing unnatural amino acids: design, synthesis, and *in vitro* antitumor activity. J Med Chem 2006;49(11):3136–42. DOI: 10.1021/jm051026
57. Васильев А.В., Бухарова Т.Б., Волков А.В. и др. Влияние даларгина на пролиферацию мультипотентных мезенхимальных клеток дермальных фибробластов и клеток остеосаркомы человека *in vitro*. Гены и клетки 2014;9(4):76–80.
Vasilyev A.V., Bukharova T.B., Volkov A.V. et al. Effects of dalarginum on proliferation of multipotent mesenchymal stromal cells, dermal fibroblasts, and human osteosarcoma cells *in vitro*. Geny i kletki = Genes and Cells 2014;9(4):76–80. (In Russ.).
58. Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro*. Общая реаниматология 2018;14(2):60–8.
Grebenchikov O.A., Ovezov A.M., Skripkin Yu.V. et al. A synthetic analogue of ley-enkephalin prevents the development of endothelial dysfunction *in vitro*. Общая реаниматология = General resuscitation 2018;14(2):60–8. (In Russ.).
59. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А. и др. Фармакологическое preconditioning: роль опиоидных пептидов. Общая реаниматология 2012;8(3):5–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-51
Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A. et al. Pharmacological preconditioning: role of opioid peptides. Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology 2012;8(3): 5–15. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-51

Вклад авторов

Д.Н. Васильев: сбор данных, обработка полученных данных, написание текста статьи;
Д.Е. Кульбакин: сбор данных, анализ полученных данных;
Е.Л. Чойнзонов, С.В. Авдеев: анализ полученных данных, редактирование;
Д.Ю. Азовская: сбор данных, обработка полученных данных, написание текста статьи;
А.А. Ли, Н.М. Хавкин: сбор данных.

Author's contribution

D.N. Vasiliev: data collection, processing of the received data, article writing;
D.E. Kulbakin: data collection, analysis of the received data;
E.L. Choyznzonov, S.V. Avdeev: analysis of the received data, editing;
D.Yu. Azovskaya: data collection, processing of the received data, article writing;
A.A. Lee, N.M. Khavkin: data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Н. Васильев / D.N. Vasiliev: <https://orcid.org/0009-0008-0840-5324>
Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>
Е.Л. Чойнзонов / E.L. Choyznzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>
С.В. Авдеев / S.V. Avdeev: <https://orcid.org/0000-0002-4609-9187>
Д.Ю. Азовская / D.Yu. Azovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1733-4819>
А.А. Ли / A.A. Lee: <https://orcid.org/0009-0008-5812-6649>
Н.М. Хавкин / N.M. Khavkin: <https://orcid.org/0009-0000-0157-6712>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы Минобрнауки России по поддержке научных проектов, выполняемых коллективами молодежных научно-исследовательских лабораторий (FEWM-2020-0042, AAAA-A20-12011190016-9).

Funding. The work was carried out within the framework of the program of the Ministry of Science and Higher Education of the Russia to support scientific projects carried out by teams of youth research laboratories (FEWM-2020-0042, AAAA-A20-12011190016-9).

Статья поступила: 25.05.2023. **Принята к публикации:** 10.07.2023.

Article submitted: 25.05.2023. **Accepted for publication:** 10.07.2023.