

ФАКТОРЫ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ СУБКОМПЕНСИРОВАННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Бондаренко Е.С.¹, Златник Е.Ю.¹, Симоненко Н.И.², Максимов А.Ю.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону;

²ГБУ РО «Онкодиспансер» г. Шахты МЗ РО, Каменск-Шахтинский, e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Цель работы: оценка влияния субкомпенсированной кишечной непроходимости у больных раком ободочной кишки на факторы клеточного и гуморального иммунитета и состав ряда интерлейкинов крови. В крови больных местно-распространенным раком левого фланга ободочной кишки с субкомпенсированной кишечной непроходимостью (n=40), вызванной опухолью, и без явлений непроходимости (n=40) определяли уровни провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов основных классов методом иммуноферментного анализа, лимфоцитов различных субпопуляций и функционально активных нейтрофилов методом проточной цитометрии. Показатели исследованы до и после хирургического лечения. До лечения у больных с кишечной непроходимостью отмечены более высокие уровни фактора некроза опухоли-альфа, иммуноглобулина М, регуляторных Т-клеток и более низкие – лимфоцитов основных Т-клеточных субпопуляций, натуральных киллеров, функционально активных нейтрофилов. После лечения часть этих различий сохраняется: уровни фактора некроза опухоли-альфа, иммуноглобулина М, Т-хелперов, регуляторных Т-клеток, натуральных киллеров, функциональная активность нейтрофилов; дополнительно развиваются снижение уровня активированных Т-лимфоцитов, повышение сывороточных интерлейкинов 1β, 6, 8. Такие межгрупповые различия и изменения в динамике говорят о неблагоприятном состоянии врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы вследствие развития системного воспаления у больных раком ободочной кишки, осложненным кишечной непроходимостью. Выявленные изменения показателей врожденного и адаптивного иммунитета, а также цитокинового состава крови при субкомпенсированной кишечной непроходимости у больных раком ободочной кишки с локализацией в ее нисходящей части, селезеночном изгибе, сигмовидной кишке, ректосигмоидном соединении характеризуют выраженный воспалительный процесс, который может отягощать течение основного заболевания, вследствие чего представляется необходимым сопровождение хирургического лечения коррекцией иммунного статуса и микробиоты.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, кишечная непроходимость, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, цитокиновый состав сыворотки, воспаление.

FACTORS OF SYSTEM IMMUNITY IN COLON CANCER PATIENTS WITH AND WITHOUT BOWEL OBSTRUCTION

Bondarenko E.S.¹, Zlatnik E.Y.¹, Simonenko N.I.², Maksimov A.Y.¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don;

² GBU RO «Oncological Dispensary» of Shakhty MZ RO; Rostov region, Kamensk-Shakhtinsky, e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

The aim of the study was to assess the influence of subcompensated bowel obstruction on cell-mediated and humoral immunity and blood cytokines of colon cancer patients. Before and after surgery of left-side colon cancer patients with (n=40) and without (n=40) subcompensated bowel obstruction blood levels of pro-inflammatory cytokines and immunoglobulins of main classes (IgG, IgA, IgM) were measured by ELISA, active neutrophils and lymphocytes` subsets – by flow cytometry (FACS CantoII). Before the surgery in patients with obstruction higher levels of TNF-α, IgM, Tregs and lower levels of CD3+, CD4+, CD8+, NK cells and active neutrophils were noted. This difference partly persisted after treatment concerning TNF-α, IgM, CD3+, CD4+, Tregs, NK cells, active neutrophils; moreover, increase of serum IL-1β, IL-6, IL-8 and decrease of CD3+HLA-DR+ lymphocytes was observed. Such difference between two groups of patients in the dynamics indicate the unfavorable state of innate and adaptive immunity because of system inflammation in colon cancer patients complicated by subcompensated bowel obstruction. The observed changes of the studied indices of innate and adaptive immunity as well as levels of blood cytokines in left-side colon cancer patients with subcompensated bowel obstruction characterize marked inflammation which may complicate the course of the disease; that's why the additional therapy aimed to immunocorrection and microbiota normalization seems to be necessary.

Keywords: colon cancer, bowel obstruction, innate immunity, adaptive immunity, serum cytokines, inflammation.

Введение

Кишечная непроходимость (КН) является нередким осложнением рака ободочной кишки, чаще встречающимся при локализации опухоли в ее левом фланге: нисходящей части ободочной кишки, селезеночном изгибе, сигмовидной кишке, ректосигмоидном соединении [1]. Согласно Клиническим рекомендациям 2023 г., КН принято подразделять на компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную в зависимости от выраженности нарушения пассажа кишечного содержимого, следствием чего являются накопление токсических продуктов, усиление воспалительных процессов, нарушение барьерных функций кишечной стенки, транслокация микробиоты [2]. Эта патология вызывает изменения в различных органах и системах организма (в частности, они не могут не затрагивать состояние иммунной системы, которое, в свою очередь, отражается на течении основного заболевания). Однако данные литературы по этому вопросу немногочисленны, хотя коррекция микробиоты и иммунной системы у онкологических больных признается актуальной проблемой [3]. В частности, показана депляция лимфоцитов при КН, однако не исследовано, за счет каких субпопуляций лимфоцитов это происходит и имеет ли какие-либо особенности при раке ободочной кишки [4].

Лечение КН при раке ободочной кишки является хирургическим, альтернативным вариантом служит использование металлических стентов. Авторами было высказано мнение, что мониторинг ответа на лечение КН в настоящее время недостаточен, и, если оценка его непосредственного эффекта основана на клинической динамике, то для отдаленного результата важно учитывать его действие на опухолевый рост, для чего авторы предлагают использовать динамику уровня циркулирующей ДНК [5, 6].

Целью данной работы явилась оценка влияния субкомпенсированной кишечной непроходимости у больных раком ободочной кишки на факторы клеточного и гуморального иммунитета и состав ряда интерлейкинов крови.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 2 группы больных местно-распространенным раком ободочной кишки с локализацией в ее нисходящей части, селезеночном изгибе, сигмовидной кишке, ректосигмоидном соединении: 40 больных без явлений непроходимости (1-я группа) и 40 больных с субкомпенсированной КН (2-я группа) (всего n=80). Исследование одобрено Комитетом по медицинской этике ФГБУ НМИЦ онкологии (выписка из протокола заседания № 2 от 22.01.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования. В каждой группе преобладали больные женского пола (54% и 56% соответственно), средний возраст составлял $64 \pm 5,5$ и $65 \pm 6,3$ года соответственно. По полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний значимых различий между группами не отмечено. Всем больным первым этапом лечения выполнены радикальные

оперативные вмешательства. Критериями исключения были наличие предоперационного медикаментозного лечения, наличие инфекционных осложнений и перитонита, декомпенсированная кишечная непроходимость. Диагноз КН, вызванной опухолью, устанавливали предоперационно клинически и рентгенологически.

Определение концентрации интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) и фактора некроза опухоли (TNF- α) проводили в сыворотках больных до операции, через 1 и 7 дней после нее иммуноферментным методом (ИФА) с тест-системами фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск), результаты выражали в пг/мл. Концентрации иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM) определяли также в ИФА с тест-системами фирмы «Вектор-Бест», результаты выражали в г/л. Уровни субпопуляций лимфоцитов в крови определяли до операции и через 7 дней после нее методом проточной цитометрии (FACS Canto II, BD) с помощью панели T-, B-, NK, результаты выражали в процентах. Оценивали также уровень Tregs (CD4+CD25+CD127dim), результаты выражали в процентах от CD4+ клеток. Функциональную активность гранулоцитов определяли с помощью проточной цитометрии с набором Phagotest.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 13.3 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение данных цитокинов не носило нормального характера, для их статистической обработки использовали непараметрические критерии: критерий Уилкоксона для оценки различий между двумя зависимыми группами при сравнении исходных и динамических показателей и критерий Манна–Уитни для оценки различий между двумя независимыми группами при сравнении показателей двух различных групп; количественные параметры представляли в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me; LQ; UQ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблицах 1–4.

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотках больных сравниваемых групп в динамике лечения приведено в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания цитокинов в сыворотках больных раком ободочной кишки с наличием и отсутствием КН, Me [LQ; UQ]

Образцы	Содержание цитокинов (пг/мл)							
	TNF- α		IL-6		IL-8		IL-1 β	
	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН
					Без КН			

До операции	3,5 [2,8; 3,9]	5,7● [4,3; 6,8]	7,2 [5,5; 8,9]	12,8 [9,3; 14,3]	24,4 [20,2; 29,6]	26,5 [22,4; 31,5]	1,9 [0,8; 2,4]	4,1 [2,9; 6,7]
1-е сутки после операции	4,8 [3,1; 5,2]	6,7● [5,4; 7,0]	6,2 [5,4; 7,1]	17,7* ● [14,5; 21,5]	30,2 [25,5; 33,4]	50,6* ● [42,6; 54,8]	5,5* [3,6; 6,7]	11,4*● [9,4; 14,5]
7-е сутки после операции	3,6 [2,5; 4,2]	6,2● [5,8; 7,1]	9,5 [6,9; 13,3]	16,3* ● [14,9; 18,5]	31,7 [26,5; 35,7]	90,6* ** ● [82,4; 101,7]	4,6* [3,5; 5,8]	12,6*● [10,1; 15,3]

Примечание: * – статистически значимые отличия от показателей до лечения; ** – статистически значимые отличия от показателей 1-х суток ($p < 0,05$); ● – различия между группами ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 1, до лечения межгрупповые различия были выявлены по уровню трех из четырех исследуемых цитокинов: у больных с КН отмечены статистически значимо более высокие уровни TNF- α (в 1,6 раза), IL-6 (в 1,8 раза) и IL-1 β (в 2,2 раза) по сравнению с теми, у кого она не наблюдалась.

В динамике наблюдения происходит статистически значимое увеличение уровней всех исследованных цитокинов, причем преимущественно у больных с КН. Так, при наличии КН уровень TNF- α на 1-е сутки после операции был выше, чем у больных без КН, в 1,4 раза, а на 7-е сутки – в 1,7 раза. При КН содержание IL-6 в сыворотке на 1-е сутки послеоперационного периода возрастает в 1,6 раза по сравнению с исходным, а на 7-е сутки – в 1,5 раза. В группе с КН его количество оказалось в 2,8 раза выше на 1-е сутки и в 1,7 раза выше на 7-е сутки, чем без КН. Сходные различия (как в динамике, так и межгрупповые) отмечены и по уровню IL-8, а именно повышение на 1-е сутки в 1,9 раза и в 3,4 раза на 7-е сутки после операции по сравнению с исходным. Количество этого цитокина на 1-е сутки в 1,7 раза, а на 7-е – в 2,9 раза превышало соответствующие значения у больных без КН. Уровень IL-1 β возрастал статистически значимо у больных обеих групп, но при отсутствии КН это возрастание составляло 2,8 раза по сравнению с исходным на 1-е сутки и 2,5 раза на 7-е сутки, а у больных с КН – в 5,4 и 5,9 раза соответственно.

В сыворотках отдельных больных сравниваемых групп выявлены разнонаправленные изменения уровней исследованных цитокинов. Так, в группе без КН количество больных со снижением уровней IL-6 и IL-8 на 1-е сутки послеоперационного периода составляло 16 и 15 больных соответственно из 40, а нарастание этих цитокинов выявлено у 10 и 14 больных

соответственно. При наличии КН у половины больных (20 из 40) наблюдалось нарастание уровней этих цитокинов. Уровни TNF- α на 1-е сутки после операции снижались у 18 больных с КН и у 14 без КН; для IL-1 β эти показатели составляли 22 и 8 соответственно. На 7-е сутки после операции произошло снижение уровня IL-6 у 19 больных без КН и только у 5 с КН; для IL-8 показатели составили 22 и 9 соответственно, для IL-1 β – 16 и 4 соответственно, для TNF- α – 15 и 7 соответственно.

Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета у больных сравниваемых групп до и после лечения представлена в таблицах 2–4. Как видно из приведенных в них данных, отмечен ряд статистически значимых изменений между показателями содержания исследованных иммунологических факторов как до, так и после лечения.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей адаптивного клеточного иммунитета в крови больных раком ободочной кишки с наличием и отсутствием КН, Me [LQ; UQ]

Образцы	Лимфоциты, %									
	CD3+		CD4+		CD8+		CD4+CD25+C D127dim		CD3+HLA- DR+	
	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН
До лечения	64,7 [60,1; 71,6]	55,3● [44,5; 57,0]	35,2 [31,1; 39,2]	27,7● [25,6; 30,0]	28,5 [25,4; 33,7]	23,2● [19,5; 24,1]	5,2 [4,9; 5,3]	7,4● [6,7; 7,6]	8,2 [6,7; 11,0]	10,1 [7,4; 12,5]
После лечения	69,1 [64,0; 73,6]	60,2● [54,2; 62,3]	43,4* [40,5; 49,7]	32,3● [28,5; 36,0]	26,0 [21,1; 30,2]	25,6 [20,1; 27,6]	5,5 [5,0; 5,8]	8,5*● [7,9; 8,7]	14,0* [11,8; 15,9]	8,2● [6,7; 9,8]

Примечание: * – статистически значимые отличия от показателей до лечения; ● – статистически значимые различия между показателями сравниваемых групп больных ($p < 0,05$)

Так, до лечения наблюдались статистически значимые межгрупповые различия по уровням лимфоцитов, опосредующих адаптивный иммунитет: CD3+, CD4+, CD8+ (табл. 2), а также клеток врожденного иммунитета: NK-клеток, активных гранулоцитов (табл. 3); перечисленные показатели у больных с КН были ниже, чем у больных без данного осложнения. При этом исходное содержание Tregs при КН было выше, а различий среди остальных исследованных показателей не выявлено.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика показателей врожденного иммунитета в крови
больных раком ободочной кишки с наличием и отсутствием КН, Me [LQ; UQ]**

Образцы	Клетки (%)			
	NK (CD16/56+)		Нейтрофилы (Phagotest)	
	Без КН	КН	Без КН	КН
До лечения	18,0 [16,5;22,0]	13,9 • [11,6;15,6]	67 [58;69]	56,3 • [53,4;57,8]
После лечения	18,2 [15,8;21,4]	13,3 • [10,2;14,0]	76 * [70;82]	61,1 • [57;67]

Примечание: * – статистически значимые отличия от показателей до лечения; • – статистически значимые различия между показателями сравниваемых групп больных ($p < 0,05$)

Наблюдалась благоприятная динамика факторов клеточного иммунитета после лечения у больных без КН: у них происходило статистически значимое повышение уровней CD4+ лимфоцитов без возрастания уровня Tregs, увеличивались количество активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR (табл. 2), а также фагоцитарная активность нейтрофилов; содержание естественных киллеров оставалось на высоком уровне (табл. 3). У больных с КН статистически значимых изменений параметров иммунного статуса не отмечено, кроме возрастания уровня Tregs (табл. 2).

Таблица 4.

**Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета в крови
больных раком ободочной кишки с наличием и отсутствием КН, Me [LQ; UQ]**

Образцы	CD19+, %		Иммуноглобулины, г/л					
			IgG		IgA,		IgM	
	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН
До лечения	15 [10,0; 17,3]	21,6• [18,0; 23,3]	12 [9,1; 13,5]	14,9 [12,7; 16,5]	2,7 [2,3; 2,8]	3,0 [2,9; 3,3]	1,8 [1,0; 2,0]	2,4• [2,1; 2,5]
После лечения	13,2 [10,1; 15,1]	20,2• [17,7; 21,7]	14,2 [10,2; 15,3]	15,1 [12,3; 16,8]	3,1* [3,0; 3,4]	3,5 [3,1; 3,6]	1,2 [0,9; 1,3]	2,3• [1,9; 2,4]

Примечание: * – статистически значимые отличия от показателей до лечения; • – статистически значимые различия между показателями сравниваемых групп больных ($p < 0,05$)

Таким образом, после операции ряд различий исследованных факторов врожденного и адаптивного иммунитета у больных сравниваемых групп продолжал сохраняться. Так, у больных с исходно диагностированной КН и после операции уровни CD3+, CD4+, NK-клеток оставались ниже, чем у больных без осложнений, кроме того, у них отмечен более низкий

уровень фагоцитарной активности нейтрофилов, активированных Т-лимфоцитов и более высокий – Tregs.

Показатели гуморального звена иммунитета также имели ряд межгрупповых различий. Как видно из таблицы 4, до лечения у больных с КН отмечен более высокий уровень В-лимфоцитов (CD19+) и IgM при отсутствии различий уровней иммуноглобулинов классов А и G. Сохранение после лечения повышенного уровня IgM в группе с КН по сравнению с больными без КН говорит о продолжающемся воспалении и логически дополняет вышеописанное высокое содержание провоспалительных цитокинов у больных с КН. В отличие от них, больные с отсутствием КН демонстрируют повышение уровня IgA в динамике лечения, что может быть связано с восстановлением локального иммунитета.

При сравнении динамики иммунологических показателей больных обеих групп следует отметить, что количество больных, у которых при лечении происходят позитивные изменения Т-клеточного звена иммунной системы, было существенно выше при отсутствии КН. Так, у 25 больных 1-й группы (62,5%) происходило повышение уровня CD4+ клеток против 14 (35%) во 2-й группе; для CD3+ клеток эти значения составили 21 и 9 (52,5 и 22,5%) соответственно, а для Т-клеток, экспрессирующих HLA-DR, – 15 и 10 (37,5 и 25%) соответственно; наряду с этим содержание Tregs снижалось у 10 больных 1-й группы (25%) и только у 4 больных 2-й группы (10%), а возрастание количества этих клеток отмечалось у 5 (12,5%) и 20 (50%) больных соответственно. Частота возрастания показателей В-, НК-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы также была выше у больных без КН. Повышение уровня естественных киллеров (CD16/56+) клеток отмечено у 21 больного (52,5%) без КН против 12 (30%) с КН; для фагоцитарной активности нейтрофилов эти данные составили 20 (50%) и 11 (27,5%) больных соответственно. Среди иммуноглобулинов основных классов только уровень IgM снижается у большинства больных без КН в динамике лечения: 20 (50%) против 10 (25%) с наличием КН; напротив, повышение уровня этого иммуноглобулина отмечено у 8 больных без КН (20%) и у 20 (50%) с КН.

Итак, развитие субкомпенсированной кишечной непроходимости у больных раком ободочной кишки характеризуется изменениями исследованных показателей врожденного и адаптивного иммунитета, которые отмечаются до начала лечения и большей частью сохраняются после операции. По-видимому, это отражает более выраженный воспалительный процесс при КН, о чем говорят повышенный уровень таких маркеров воспаления, как провоспалительные цитокины, IgM, а также угнетение гранулоцитарного, Т- и НК-клеточного звеньев, что может негативно отразиться и на течении основного заболевания [7]. Так, в литературе отмечено, что высокие сывороточные уровни цитокинов и хемокинов, особенно IL-6 и IL-8, характеризуют ухудшение прогноза при колоректальном раке (КРР) [8], при этом

подчеркивается роль IL-8 в стимуляции нейтрофилов N2 и угнетении N1, то есть его возрастание поддерживает субпопуляцию гранулоцитов с проонкогенными свойствами. У наблюдаемых больных раком ободочной кишки снижения этих и других факторов воспаления не произошло и после операции, хотя при КН, развивающейся у больных с неопухолевыми заболеваниями, например при остром аппендиците, описано снижение высокого уровня цитокинов, в частности IL-6, после успешного хирургического лечения [9].

Хроническое воспаление способствует аккумуляции моноцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, продуцирующих цитокины, стимулирующие опухолевый рост, ангиогенез и метастазирование [10], что наблюдалось и авторами при исследовании локального иммунитета у больных раком ободочной кишки [11]; такие изменения сопровождались нарушениями состава микробиоты не только в опухоли, но и в прилежащих тканях [12]. Из данной работы видно, что нарушения иммунологических факторов носят не только локальный, но и системный характер. В настоящее время термин «иммунотерапия злокачественных опухолей» связывается преимущественно с применением ингибиторов иммунных контрольных точек, роль которых в лечении данной патологии трудно переоценить. Однако в недавнем исследовании КН рассматривается как осложнение иммунотерапии пембролизумабом колоректального рака с дефектом репарации неправильно спаренных оснований [13]. В связи с этим у больных раком ободочной кишки с КН важным компонентом их лечения в послеоперационном периоде представляется применение иммунокоррекции, связанной не столько с прямой противоопухолевой направленностью, сколько со способностью восстанавливать баланс микробиоты, поскольку от ее состава, как и от состояния иммунной системы, во многом зависит ответ на противоопухолевое лечение [14]. Представленные результаты могут быть полезны для планирования подходов к лечению, включая иммунотерапию препаратами моноклональных антител, вакцинотерапию, цитокинотерапию, трансплантацию микробиоты [15].

Заключение. Изменения показателей врожденного и адаптивного иммунитета, а также цитокинового состава крови при субкомпенсированной кишечной непроходимости у больных раком ободочной кишки с локализацией опухоли в ее нисходящей части, селезеночном изгибе, сигмовидной кишке, ректосигмоидном соединении характеризуют выраженный воспалительный процесс, который может отягощать течение основного заболевания, вследствие чего представляется необходимым сопровождение хирургического лечения коррекцией иммунного статуса и микробиоты.

Список литературы

1. Grigorean V.T., Erchid A., Coman I.S., Lițescu M. Colorectal cancer – the “parent” of low bowel obstruction // *Medicina*. 2023. Vol. 59(5), P. 875. DOI: 10.3390/medicina59050875.
2. Ачкасов С.И., Багателяя З.А., Багненко С.Ф., Беляев А.М., Геворкян Ю.А., Денисенко В.Л., Затевахин И.И., Каприн А.Д., Карачун А.М., Кит О.И., Мамедли З.З., Москалев А.И., Назаров И.В., Ревешвили А.Ш., Сажин А.В., Стилиди И.С., Сушков О.И., Тимербулатов В.М., Тотиков В.З., Трифонов В.С., Тягунов А.Е., Хатьков И.Е., Шабунин А.В., Шельгин Ю.А., Ярцев П.А. Клинические рекомендации. Острая толстокишечная непроходимость опухолевой этиологии (K56.6; C18, C19, C20), взрослые // *Колопроктология*. 2023. Т. 22, № 2. С. 10–31. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-10-31.
3. Харченко Е.П., Соловьев И.А. Микробиота, иммунная система и колоректальный рак // *Онкологическая колопроктология*. 2017. № 4. С. 11-19. DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-4-11-19.
4. Lin Y-M., Hegde S., Cong Y., Shi X-Z. Mechanisms of lymphoid depletion in bowel obstruction // *Front. Physiol.* 2022, Vol. 13:1005088. DOI: 10.3389/fphys.2022.1005088.
5. Rajan R., Clark D.A. Current management of large bowel obstruction: a narrative review // *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Society*. 2022. Vol. 7. DOI: 10.21037/ales-21-45.
6. Yoo R.N., Cho H.M., Kye B.H. Management of obstructive colon cancer: current status, obstacles, and future directions // *World J. Gastrointest Oncol.* 2021. Vol. 13(12) P. 1850-1862. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i12.1850.
7. Borowczak J., Szczerbowski K., Maniewski M., Kowalewski A., Janiczek-Polewska M., Szyłberg A., Marszałek A., Szyłberg Ł. The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of colorectal carcinoma-recent findings and review // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10(7). P. 1670. DOI: 10.3390/biomedicines10071670.
8. Li W., Chen F., Gao H., Xu Z., Zhou Y., Wang S., Lv Z., Zhang Y., Xu Z., Huo J., Zhao J., Zong Y., Feng W., Shen X., Wu Z., Lu A. Cytokine concentration in peripheral blood of patients with colorectal cancer // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1175513.
9. Ding H., Li H., Yu H., Zhang W., Li S. Cytokines in abdominal exudate and serum predict small bowel obstruction following appendectomy // *ANZ J Surg.* 2020. Vol. 90(10). P. 1991–1996. DOI: 10.1111/ans.16241.
10. Shi H., Jiang Y., Cao H., Zhu H., Chen B., Ji W. Nomogram based on systemic immune-inflammation index to predict overall survival in gastric cancer patients. // *Disease Markers*. 2018. Vol. 2018(1):1787424. DOI: 10.1155/2018/1787424.
11. Златник Е.Ю., Симоненко Н.И., Дженкова Е.А., Шульгина О.Г., Максимов А.Ю., Маслов А.А., Снежко А.В. Коррекция локального иммунитета и состава тканевых цитокинов с помощью препарата антител у больных раком ободочной кишки // *Современные проблемы*

науки и образования. 2023. № 3. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32541> (дата обращения: 15.11.2024). DOI: 10.17513/spno.32541.

12. Симоненко Н. И., Златник Е. Ю., Панова Н. И., Шульгина О. Г., Максимов А. Ю. Микробиоценоз ткани аденокарциномы ободочной кишки в зависимости от варианта предоперационной подготовки больных // Южно-Российский онкологический журнал 2023. Т. 4. № 4. С. 23-31. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-4-3.

13. Platt J.R., Allotey J., Alouani E., Glasbey J., Intini R., Lonardi S., Mazzoli G., Militello A.M., Modest D.P., Palle J., Pietrantonio F., Riyad K., Samuel L., Schulze A.V., Shiu K.K., Taieb J., Tolan D.J.M., West N.P., Westwood A.C., Williams C.J.M., Seligmann J.F. Risk of bowel obstruction in patients with colon cancer responding to immunotherapy: an international case series // ESMO Open. 2024. Vol. 9(9). DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103698.

14. Panebianco C., Andriulli A., Pazienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies // Microbiome. 2018. Vol. 6. P. 92. DOI: 10.1186/s40168-018-0483-7.

15. Кит О.И., Кириченко Е.Ю., Новикова И.А., Максимов А.Ю., Филиппова С.Ю., Гранкина А.О., Златник Е.Ю. Иммуноterapia колоректального рака: современное состояние и перспективы (обзор) // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. №3. С.138-150. URL: <https://www.stm-journal.ru/en/numbers/2017/3/1378> (дата обращения: 20.12.2024). DOI: 10.17691/stm2017.9.3.18.