**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВʼЯ УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙМЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*Кваліфікаційна наукова*

*праця на правах рукопису*

**Шульга Микола Вікторович**

УДК: 618.19-006.04-089.163/.168.1-039.74:612.015.11

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПЕРІОПЕРАЦІЙНА КОРЕКЦІЯ ОКИСНО-ВІДНОВНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ   
НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**14.01.30 — анестезіологія та інтенсивна терапія**

**Медицина**

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_М. В. Шульга

Науковий керівник Хижняк Анатолій Антонович, д. мед. н., професор

Харків — 2017

**SUMMARY**

Shulga N. V. Perioperative correction of oxidative-reduction metabolism in complex treatment of patients with breast cancer. —Qualification scientific study in form of manuscript.

Dissertation on competition of the scientific degree of candidate of medical sciences by speciality 14.01.30 "Anesthesiology and intensive therapy". — Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2017.

In the prospective randomized controlled research that included 126 patients with breast cancer the role and realization mechanisms of oxidative stress have been studied in the complex treatment, particularly in anaesthesiological provision of surgical treatment and intensive care.

Following aspects have been studied: metaboliс changes connected with amount and duration of neoadjuvant therapy which define the peculiarities of pre-operational and intraoperational intensive care and are conditioned by clinico-functional state of different components of pro- and antioxidant defense of patients. This serves as a factor of clinical individualization of antioxidant correction.

Methods of control (monitoring) and regulation of main vital functions affected under the influence of the disease, operational trauma etc. have been improved in complex treatment of breast cancer with surgical operations in form of quadrantectomy of breast with lymphodissection.

A novel approach has been developed in securing of patients and compensation of organism’s vital functions affected by the disease, operational trauma etc. on the stages of complex treatment of breast cancer with surgic invasion in form of breast quadrantectomy with lymphodissection.

The state of oxidative homeostasis in the stages of complex treatment of breast cancer at the level of peroxidation of lipids, under antioxidant agents used is characterized by the 2nd day and 1st week (in the rank sequence): by decrease in the content of diene conjugates and an increase in the content of metabolites; an increase in the content of α-tocopherol acetate, superoxide dismutase, glutathione peroxidase. Oxidative homeostasis at the stages of complex treatment of breast cancer at the level of oxidative modification of proteins and nucleic acids in the case of the use of antioxidant preparations is characterized by a steady reduction of aldehyde and carbonyl products; on the 2nd day of reduction of the number of small protein fragments both in spontaneous reactions and in induced states. The energy processes at the stages of complex treatment of breast cancer are inherent in the 2nd day of reduction of lactate content; at the 1st week further decrease in the content of lactate. Under the influence of treatment with ontoxidant agents, energy cell parameters change, in particular, the content of adenosine monophosphate decreases against adenosine triphosphate and adenosine diphosphate increases. The prognostic discriminant model of expediency of the use of additional metabolic therapy in patients with breast cancer with surgical intervention in the form of quadrantectomy of the breast with lymph node dissociation and the protocol of the prognostic evaluation of the effectiveness of the complex treatment of patients in this contingent, which ranked the indicators with the greatest power of influence: breast cancer history, breast cancer metastasis, ECOG-WHO scores, nucleic acids, aldehyde pr ucts oxidative modification of proteins in spontaneous reactions aldehyde products of oxidative protein modifications induced reactions of carbonyl products in induced reactions, oxidative modifications of small proteins found in induced reactions, secondary oxidative modifications of proteins found in induced reactions. Clinical efficacy of pathogenetically individualized intensive care and its means of monitoring and prognosis in the system of monitoring of oxidative homeostasis at the stages of complex treatment of breast cancer with surgical intervention in the form of quadrantectomy of the breast with lymphadiosection is established: for the predictive discriminatory model, the sensitivity is 89.3 %, the specificity is 75.0 %, positive predictive value 75.8 %, negative predictive value 88.9 %; For the protocol of the predictive assessment of the effectiveness – sensitivity 96.6 %, specificity 82.6 %, positive predictive value of 87.5 %, negative predictive value of 95.0 %. Thanks to the use of perioperative support therapy, it was possible to shorten the term of postoperative wound healing, to reduce the time of lymphorrhoea after surgery, which facilitated the earlier initiation of adjuvant treatment.

Key words: breast cancer, oxidative stress, cognitive function, metabolism, treatment.

**АНОТАЦІЯ**

Шульга М. В. Періопераційна корекція окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». —Харківський національний медичний університет, Харків, 2017.

В проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 126 пацієнток з раком грудної залози вивчено роль та механізми реалізації оксидативного стресу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози, зокрема за анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування та проведення інтенсивної терапії з урахуванням стану когнітивної функції, віку та схеми застосування засобів для наркозу.

Досліджено метаболічні зміни, пов’язані з обсягами та тривалістю неоад’ювантної терапії і які визначають особливості доопераційної та інтраопераційної інтенсивної терапії та визначаються клініко-функціональним станом різних ланок про- й антиоксидантного захисту хворих, що є передумовою клінічної гетерогенності та індивідуалізації антиоксидантної корекції.

Удосконалено методи контролю (моніторингу) і регуляції основних життєвих функцій організму, порушених під впливом захворювання, операційної травми тощо на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Розроблено новітній підхід до забезпечення безпеки пацієнток і компенсацію життєво важливих функцій організму, порушених під впливом захворювання, операційної травми тощо на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Стан окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози на рівні перекисного окислення ліпідів за умови застосування антиоксидантних засобів характеризується на 2-у добу та 1-й тиждень (у ранговій послідовності): зменшенням вмісту дієнових кон’югатів та зростанням вмісту метаболітів; зростанням вмісту α-токоферолу ацетата, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази. Окиснювальному гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози на рівні окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот у випадку застосування антиоксидантних засобів властиві стале зменшення альдегідних та карбонільних продуктів; на 2-у добу зменшення кількості дрібних білкових фрагментів як у спонтанних реакціях, так і при індукованих станах. Енергетичним процесам на етапах комплексного лікування раку грудної залози притаманні на 2-у добу зменшення вмісту лактату; на 1-му тижні подальше зменшення вмісту лактату. Під впливом лікування з онтиоксидантних засобів змінюються показники енергетики клітин, зокрема зменшується вміст аденозинмонофосфату на тлі підвищення аденозинтрифосфату та аденозиндифосфату. Розроблено та обґрунтовано прогностичну дискримінантну модель доцільності застосування додаткового метаболотропного лікування у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією та протокол прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток цього контингенту, в якому ранжовано показники із найбільшою силою впливу: рак грудної залози в анамнезі, метастазування раку грудної залози, кількість балів за шкалою ECOG-ВООЗ, нуклеїнових кислот, альдегідних продуктів окиснювальної модифікації білку в спонтанних реакціях, альдегідних продуктів окиснювальної модифікації білку в індукованих реакціях, карбонільних продуктів в індукованих реакціях, дрібних окисних модифікацій білків, виявлених у індукованих реакціях, середніх окисних модифікацій білків, виявлених у індукованих реакціях. Встановлено клінічну ефективність патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії та засобів її моніторингу й прогнозування в системі моніторингу окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією становить: для прогностичної дискримінантної моделі — чутливість 89,3 %, специфічність 75,0 %, позитивна передбачувальна цінність 75,8 %, негативна передбачувальна цінність 88,9 %; для протоколу прогностичної оцінки результативності — чутливість 96,6 %, специфічність 82,6 %, позитивна передбачувальна цінність 87,5 %, негативна передбачувальна цінність 95,0 %. Завдяки використанню періопераційної терапії підтримки вдалося скоротити строки загоєння післяопераційної рани, зменшення часу лімфореї після операцій, що сприяло більш ранньому початку ад’ювантного лікування.

Ключові слова: рак грудної залози, окиснювальний стрес, метаболізм, когнітивна функція, лікування.

Список публікацій:

1. Шульга М. В. Корекція окислювального гомеостазу в системі інтраопераційної інтенсивної терапії: ферментативно-метаболічні особливості хворих на рак грудної залози / М. В. Красносельський, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — Т. 3, № 4 (115). — С. 150–155.

*Здобувач особисто забезпечував проведення лабораторних досліджень оксидативного статусу, аналіз літературних джерел щодо патогенетичної ролі оксидантних порушень, розробив схему застосування антиоксидантних засобів при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози, брав участь у статистичному обробленні та аналізі результатів.*

2. Шульга М. В. Інтенсивна інтраопераційна терапія хворих на рак грудної залози: стан окисної модифікації білків плазми як індикатор ефективності антиоксидантної протекції / А. А. Хижняк, М. В. Красносельський, М. В. Шульга // Вісник проблем біології і медицини, 2014. — Вип. 4. — Т. 4 (116). — С. 180–185.

*Здобувач брав участь у проведенні лабораторних досліджень окисної модифікації білків плазми, особисто розробив схему застосування антиоксидантних засобів при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози та динаміку показників окисної модифікації білків плазми при цьому, статистичний аналіз результатів.*

3. Шульга М. В. Інтраопераційна корекція біоенергетичного забезпечення окислювального гомеостазу хворих на рак грудної залози / М. В. Шульга // Світ медицини та біології. — 2015. — № 1 (48). — С. 94–98.

4. Shulga M. V. Mathematical reasoning of oxidative-reductive metabolism improvement in perioperative care for patients with breast cancer / M. V. Shulga // Yale Review of Education and Science. — 2016. — Vol. 6, No. 1 (16). — Р. 348–357.

5. Шульга М. В. Логіко-статистичне обґрунтування заходів поліпшення періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнтів з раком грудної залози / А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Медицина сьогодні і завтра. — 2016. — № 2–3.— С. 57–60.

*Здобувач особисто проводив періопераційну корекцію окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози, узяв участь у статистичному аналізі результатів дослідження.*

6. Шульга М. В. Засоби оцінки ефективності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнток з раком грудної залози / Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Медицина сьогодні і завтра. — 2016. — № 4. — С. 72-76.

*Здобувач особисто здійснював оцінку ефективності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнток з раком грудної залози, брав участь у статистичному аналізі результатів дослідження.*

7. Shulga N. V. Intraoperative intensive therapy system: enzymatic and metabolic characteristics of the patient with breast cancer / N. V. Shulga // Медицина XXIстоліття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 27 листопада 2014 р. — Харків, 2014. — С. 149–151.

8. Шульга М. В. Порівняльна ефективність впливу антиоксидантів на окислювальний гомеостаз при інтраопераційній інтенсивній терапії хворих на рак грудної залози / М. В. Шульга // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали VIII Науково-практичної конференції, Тернопіль, 1 лютого 2015 р. — Тернопіль, 2015. — С. 105–106.

9. Shulga N. V. Oxidative modification of plasma proteins as an indicator of the effectiveness of intraoperative antioxidant protection for patients with breast cancer / М. В. Шульга // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 16–17 жовтня 2015 р. — Одеса, 2015. — С. 47–50.

10. Shulga N. V. Enzymatic and metabolic characteristics of the patient with breast cancer in intraoperative intensive therapy system / М. В. Шульга // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Львів, 25–26 вересня 2015 р. — Львів, 2015. — С. 73–77.

11. Shulga N. V. Evaluation of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and education without borders – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Przemysl, Poland, December, 7th–15th, 2016. — Przemysl, 2016. — Р. 6–8.

12. Shulga N. V. Prognosis of results of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Perspective questions of world science – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Sofia, Bulgaria, December, 15th–22nd, 2016. — Sofia, 2016. — Р. 9–11.

13. Shulga N. V. Practical approbation of evaluation method for perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and education – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Praha, Czech Republic, December, 22nd–30th, 2016. — Praha, 2016. — Р. 3–5.

14. Shulga N. V. Results of practical approbation of an approach to prognosis of results of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and innovations – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Sheffield, Great Britain, December, 30th, 2016 – January, 7th, 2017. — Sheffield, 2016. — Р. 17–19.

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 12 |
| ВСТУП | 14 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ ТА ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ХІРУРГІЧНИМ ВТРУЧАННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 22 |
| 1.1. Стан антиоксидантної системи при формуванні патологічного процесу чи ракової трансформації клітини | 23 |
| 1.2. Основні напрямки лікування раку молочної залози, підхід до корекції змін окисно-відновної системи | 31 |
| 1.3. Обґрунтування актуальності періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу у пацієнтів з раком грудної залози та хірургічним втручанням | 41 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 54 |
| 2.1. Загальна характеристика контингенту | 54 |
| 2.2. Методи дослідження | 55 |
| РОЗДІЛ 3. КОРЕКЦІЯ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В СИСТЕМІ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ: ФЕРМЕНТАТИВНО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ | 63 |
| РОЗДІЛ 4. ІНТЕНСИВНА ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: СТАН ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ПЛАЗМИ ЯК ІНДИКАТОР ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ ПРОТЕКЦІЇ | 77 |

|  |  |
| --- | --- |
| РОЗДІЛ 5. ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ: ПЕРІОПЕРАЦІЙНА КОРЕКЦІЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ | 93 |
| РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ, ПСИХОЛОГІЧНИХ ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ В ДИНАМІЦІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ХІРУРГІЧНИМ ВТРУЧАННЯМ У ВИГЛЯДІ КВАДРАНТЕКТОМІЇ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ЛІМФОДИСЕКЦІЄЮ | 106 | |
| РОЗДІЛ 7. ЛОГІКО-СТАТИСТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ МОНІТОРИНГУ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ЙОГО ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ХІРУРГІЧНИМ ВТРУЧАННЯМ У ВИГЛЯДІ КВАДРАНТЕКТОМІЇ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ЛІМФОДИСЕКЦІЄЮ | 116 | |
| ЗАКЛЮЧЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | 135 | |
| ВИСНОВКИ | 154 | |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 156 | |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 158 | |

**ПЕРЕЛІК УМОВ****НИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| 8-ГОГ | — 8-гідроксигуанін |
| АОЗ | — антиоксидантний захист |
| АОС | — антиоксидантна система |
| АДФ | — аденозиндифосфат |
| АМФ | — аденозинмонофосфат |
| АТФ | — аденозинтрифосфат |
| ВРО | — вільнорадикальне окиснення |
| ГПР | — глутатіонпероксидаза |
| ДК | — дієнові кон’югати |
| ЕНФ | — еозинофіли |
| ЗІАЗ | — загальний індекс активності запалення |
| ІАП | — альдегідні продукти окиснювальної модифікації білку в індукованих реакціях |
| ІД | — дрібні окисні модифікації білків, виявлені у індукованих реакціях |
| ІІП | — індекс інтоксикації простий |
| ІІТ | — інтраопераційна інтенсивна терапія |
| ІК | — крупні окисні модифікації білків, виявлені у індукованих реакціях |
| ІКП | — карбонільні продукти в індукованих реакціях |
| ІС | — середні окисні модифікації білків, виявлені у індукованих реакціях |
| Кат | — каталаза |
| КБМ | — клініко-біохімічний моніторинг |
| ЛІІ | — лейкоцитарний індекс інтоксикації |
| ЛІІК | — лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліф Я. Я. |
| ЛІІО | — лейкоцитарний індекс інтоксикації за Островським В. К. |
| ЛФЦ | — лімфоцити |
| МДА | — малоновий диальдегід |
| МНЦ | — моноцити |
| НК | — нуклеїнові кислоти |
| НЛК | — нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт |
| ОВМ | — окисно-відновний метаболізм |
| ОМБ | — окисна модифікація білків |
| ОМБ 254 | — дрібні окисні модифікації білків, виявлені у індукованих реакціях |
| ОМБ 270 | — середні окисні модифікації білків, виявлені у індукованих реакціях |
| ОМБ 280 | — крупні окисні модифікації білків, виявлені у індукованих реакціях |
| ОМБ 363 | — карбонільні продукти окиснювальної модифікації білку в спонтанних реакціях |
| ПОЛ | — перекисне окиснення ліпідів |
| ПЯН | — паличкоядерні нейтрофіли |
| РГЗ | — рак грудної залози |
| САП | — альдегідні продукти окиснювальної модифікації білку в спонтанних реакціях |
| СОД | — супероксиддисмутаза |
| СЯН | — сегментоядерні нейтрофіли |
| ТК | — триєнкетони |
| у. о. | — умовна одиниця |
| ШОЕ | — швидкість осідання еритроцитів |
| α-ТФА | — α-токоферолу ацетат |
| NO | — оксид азоту |

**ВСТУП**

**Актуальність теми!!!**

Рак грудної залози (РГЗ) є однією з найбільш частих причин смертності від раку в країнах Європи, в усьому світі від РГЗ щорічно вмирають понад 600 тис. жінок (Исмагилов А. Х. и др., 2016; Fernandez L. M. et al., 2017).

Основним методом ефективного лікування цієї патології є адекватне хірургічне втручання, при цьому, частота, вид та ступінь радикальності визначається зональною топографією пухлини й клінічною групою пацієнтів (Красносельський М. В. та ін., 2012).

Проблемою тактики анестезіологічного забезпечення є розробка системи корекції метаболічних порушень за рахунок випереджаючої інтенсивної терапії на етапах комплексного лікування (Хижняк А. А. та ін., 2010; Красносельський М. В. та ін., 2012; Nerich V. et al., 2016).

Окисно-відновний метаболізм при онкологічній патології досліджується достатньо активно (Hecht F. et al., 2016), оскільки його порушення, з одного боку, розглядаються у якості одного із патогенетичних механізмів формування та розвитку онкологічних захворювань, з іншого, – проведення неоад’ювантної терапії та радикальних хірургічних втручань самі по собі можуть бути тригерними факторами (Suman S. et al., 2016). Дослідженням метаболічних механізмів онкологічних захворювань доведено пригнічення антиоксидантної системи хворих, зокрема її ензимної та неензимної ланок, на тлі закономірних змін процесів вільнорадикального окиснення (ВРО), активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та деяких інших порушень метаболізму (Горошинская И. А., 2013).

У той же час, наявна обмаль даних щодо закономірностей когнітивної функції під час оперативних втручань у пацієнток з РМЗ у взаємозв’язку із особливостями окисної модифікації білків (ОМБ) та нуклеїнових кислот (НК), характеристики оксид азоту (NO) залежних метаболітів (Lee et al., 2017). Інтенсивна терапія хворих на РГЗ, насамперед на етапах його хірургічного лікування, має широкі перспективи оптимізації, насамперед в контексті корекції порушень у системі антиоксидантного захисту (АОЗ) хворих (Жуков В. І. та ін., 2012). До теперішнього часу не встановлено закономірності формування стану окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози (неоад’ювантна терапія, ранній та віддалений післяопераційний періоди). Відсутні дані щодо частоти та характеру метаболічних розладів окиснювального гомеостазу у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією. Відсутня доказова база для проведення патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії (антиоксидантних та деяких інших засобів) в системі моніторингу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією, що і визначає актуальність даного дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України за темами: «Інтенсивна терапія синдрому поліорганної дисфункції у хворих із сепсисом» (держ. реєстраційний номер 0112U002383), «Профілактика стрес-iндукованих уражень органів» (держ. реєстраційний номер 0113U002284).

**Мета дослідження** — підвищення ефективності терапії підтримки у хворих на рак грудної залози, що перенесли радикальне комплексне лікування, шляхом призначення додаткової періопераційної терапії для корекції окисно-відновного метаболізму з визначенням додаткових біохімічних критеріїв, оцінкою когнітивного стану пацієнтів з урахуванням їх віку.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні **завдання**:!!!

1. Вивчити стан окиснювального гомеостазу (енергетичних та вільнорадикальних процесів на рівні перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот) на хірургічному етапі комплексного лікування раку грудної залози (періопераційний період) в залежності від віку;

2. Визначити частоту, характер метаболічних розладів та обґрунтувати систему моніторингу окиснювального гомеостазу у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією у пацієнтів похилого і старечого віку;

3. Розробити та обґрунтувати критерії та алгоритми оцінки метаболічних уражень на рівні процесів пероксидації ліпідів мембран клітин, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот для індивідуалізації програм інтенсивної терапії;

4. Розробити шляхи оптимізації клінічної ефективності патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії (антиоксидантних та деяких інших засобів) в системі моніторингу окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією з метою більш раннього початку ад’ювантного лікування.

**Об’єкт дослідження:** рак грудної залози.!!!

**Предмет дослідження:** когнітивна функція пацієнтів у післяопераційному періоді, клінічна оцінка тяжкості стану, якість життя, пов’язаного зі здоров’ям, окисна модифікація білків, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів та енергетичні показники клітин і метаболічне забезпечення про-, антиоксидантного захисту у хворих на рак грудної залози до та після періопераційної корекції та індивідуалізованих програм інтенсивної терапії з метою корекції окисно-відновного метаболізму з урахуванням віку пацієнтів.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, психологічні, психосоціальні, біохімічні, колориметричні, спектрофотометричні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів**!!!

Розв’язання поставлених завдань надало змогу поглибити уявлення про механізми регуляції стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичних показників клітин, ферментативного ланцюга, метаболізму оксиду азоту у хворих на рак грудної залози з періопераційним курсом променевої терапії з наступним хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Вперше вивчено роль та механізми реалізації оксидативного стресу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози, зокрема за анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування та проведення інтенсивної терапії з урахуванням віку пацієнтів, їх когнітивної функції.

Вперше досліджено метаболічні зміни, пов’язані з обсягами та тривалістю неоад’ювантної терапії і які визначають особливості доопераційної та інтраопераційної інтенсивної терапії та визначаються клініко-функціональним станом різних ланок про- й антиоксидантного захисту хворих, що є передумовою клінічної гетерогенності та індивідуалізації антиоксидантної корекції у пацієнтів похилого і старчого віку.

Розроблено новітній підхід до забезпечення безпеки пацієнток і компенсацію життєво важливих функцій організму, порушених під впливом захворювання, операційної травми тощо на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією з метою скорочення післяопераційного періоду, більш раннього початку ад’ювантного лікування, зменшення лімфореї.

Наукову новизну отриманих результатів підтверджено заявкою на корисну модель (Спосіб прогнозування результативності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози / Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Заявка на корисну модель UA, G01N33/00; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — № а201607675; заявл. 12.07.2017.).

**Практичне значення отриманих результатів**!!!

Розроблено засоби ранньої діагностики ефективності періопераційного лікування, її прогнозування та запобігання інвалідизації хворих. Отримані дані можуть бути основою для формування групи ризику розвитку та прогресування порушень при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози.

Визначено інформативні показники оцінки стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичних показників клітин, ферментативного ланцюга, метаболізму оксиду азоту у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Обґрунтовано доцільність вивчення показників стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичних показників клітин, ферментативного ланцюга, метаболізму оксиду азоту з метою поліпшення периопераційної корекції при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози.

Уперше розроблено принцип визначення тактики інтенсивної терапії в періопераційному та інтраопераційному періоді щодо квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією із урахуванням стану окиснювального гомеостазу на рівні перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот і енергетичних процесів.

Встановлено шляхи дослідження та вивчення загальних питань інтенсивної терапії й анестезії в аспекті корекції метаболічних уражень.

Результати дослідження впроваджено в роботу клінік Державних установ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор’єва НАМН України», «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України», комунальних закладів охорони здоров’я «Харківська обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова», КНП «Обласний центр онкології», а також у навчальний процес і науково-дослідницьку діяльність на кафедрі медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, кафедрі онкології Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача**

Здобувач самостійно провів клінічне та інструментальне обстеження тематичних хворих і осіб групи порівняння, розробив формалізовану карту обліку обстежених хворих і заповнював первинну медичну документацію. Автор брав участь у визначені лабораторних маркерів стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, біоенергетики клітин, ферментативного ланцюга, NO-залежних метаболітів у сироватці крові, статистичній обробці й аналізі отриманих даних. Оформлював результати дослідження до публікацій, дисертаційної роботи і автореферату, виступав на конференціях. Здобувачем сформульовано основні положення дисертації, висновки і практичні рекомендації, апробовано і впроваджено отримані результати. Дисертантом особисто розроблено та обґрунтовано критерії та алгоритми оцінки метаболічних уражень на рівні процесів пероксидації ліпідів мембран клітин, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот для індивідуалізації програм інтенсивної терапії. Особисто здобувачем виконано дослідження, на яких базуються розділи дисертації, висновки і практичні рекомендації. Жодні результати досліджень та ідеї співавторів публікацій використано не було.

**Апробація матеріалів дисертації**

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наступних наукових форумах: VIII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2015 р.); науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2015 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (Львів, 2015 р.); XI Міжнародній науково-практичній конференції «Science and education without borders – 2016» (Przemysl, Poland, 2016); XI Міжнародній науково-практичній конференції «Perspective questions of world science – 2016» (Sofia, Bulgaria, 2016); XI Міжнародній науково-практичній конференції «Science and education – 2016» (Praha, Czech Republic, 2016); XI Міжнародній науково-практичній конференції «Science and innovations – 2016» (Sheffield, Great Britain, 2016).

**Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження і п’яти підрозділів власних спостережень, заключення, висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 19 таблицями (обсяг — 18 сторінок) і 22 рисунками (обсяг — 14 сторінок). Список використаної літератури містить 209 джерел, з яких 110 — кирилицею, 99 робіт — латиницею, що складає 28 сторінок.

**Публікації**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, з них 6 статей у фахових наукових виданнях (2 одноосібно), а також, 8 наукових праць у збірках матеріалів медичних науково-практичних конференцій з міжнародною участю.

**РОЗДІЛ 1**

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ   
ТА ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ   
ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ   
У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ   
ТА ХІРУРГІЧНИМ ВТРУЧАННЯМ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Проблема раку молочної залози (РМЗ), як і раніше, є актуальною, незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці і лікуванні цього розповсюдженого захворювання. В Україні РМЗ займає перше місце серед онкологічних захворювань у жінок. За даними канцерреєстру в Україні захворюваність на РМЗ сягає 58,8 на 100 тисяч жінок, смертність - 29,3, а відносний показник 5-річної виживаємості - 49,9 %. В структурі онкологічної патології злоякісні пухлини молочної залози є головною причиною смерті жінок від раку всіх локалізацій. Виживають протягом 10 років після встановлення діагнозу від 60,4 до 80,5 % хворих. Для удосконалення діагностики РМЗ актуальним є використання нових технологічних досягнень, що дозволяють виявляти пухлини на ранніх стадіях і прогнозувати особливості їх клінічного перебігу. Важливим напрямком онкології є розробка, удосконалення та індивідуалізація методів лікування хворих на РМЗ.

Ефективність лікування хворих на злоякісні новоутворення значною мірою залежить від біологічних особливостей неоплазій і стану захисних сил організму пухлиноносія. Сучасні принципи діагностики і лікування хворих на РМЗ ґрунтуються на концепції системності злоякісних новоутворень.

1.1. Стан антиоксидантної системи при формуванні патологічного процесучи ракової трансформації клітини

Рак молочної залози є найпоширенішим видом онкологічного процесу серед інших і посідає 1 місце в Україні у структурі онкологічної захворюваності в цілому, де, за інформацією у літературних джерелах, рівні захворюваності та смертності становлять по 20 % відповідно [33]. За даними ВООЗ рівні захворюваності на РМЗ досягають 99,4 на 100 тис. населення [114]. Такі показники можуть бути обумовлені тим, що більшість хворих звертаються до лікувальних закладів вже на пізніх стадіях захворювання. Вікові особливості РМЗ також можуть впливати на дані показники, адже за інформацією у літературі більше половини випадків РМЗ припадає на хворих віком від 65 років. Однією з важливих причин високої захворюваності може стати висока частота помилок діагностики при первинному зверненні пацієнта, нехтування їм стану свого здоров’я, чи інші соціально-побутові чи фінансові фактори, що впливають на можливість пройти обстеження. Це обумовлює необхідність вдосконалення як профілактичного, так і лікувального процесів.

У наш час набувають актуальності нові аспекти діагностики різних патологічних станів. Розповсюдженість онкологічних процесів у світі та Україні обумовлює проведення досліджень з метою удосконалення діагностики на ранніх стадіях розвитку новоутворень. Різнобічне вивчення клінічних і біохімічних процесів як з боку етіології, так і з боку клінічного перебігу захворювання. Дослідження окисно-відновного стану організму в цілому та органу з пухлинним ростом стали докладно проводитися у останні півтора десятирічна. На даний момент, широко вивчаються різні процеси та стани антиоксидантної системи у клітинах з пухлинними змінами, зокрема індукція активними формами кисню реакцій перекисного окиснення ліпідів, що вважаються причиною канцерогенезу. Первинні трансформації супроводжуються відносною компенсацією антиоксидантних систем, але на пізніших стадіях маніфестує зрив компенсаторних механізмів, що викликає збільшення свобідного кисню та зниження якісного та кількісного складу АОС [64,]. Пухлинні клітини здебільшого знаходяться у постійному оксидантному стресі. Перебудова біохімічних процесів, направлена на виживання та адаптацію, направлена на вироблення додаткових протеїнів, що можуть виконувати функції знешкодження надлишкового кисню. Крім того слід зазначити, що поява малонового діальдегіду (МДА), як вторинного продукту перекисного окиснення ліпідів, є негативним фактором завдяки його властивості порушувати цілісність клітинної мембрани шляхом взаємодії з основними її сполуками. Тому є актуальним дослідження рівнів МДА в якості маркеру зриву АОС та початку формування вторинних патологічних процесів [].

Важливим аспектом є практична значимість показників антиоксидантної системи у діагностичному та лікувальному процесі [123, 136]. Це пояснюється тим, що необхідні характеристики антиоксидантної системи активно змінюються під час патологічного процесу. Поряд з продукцією ферментних, протеїнових комплексів, було відмічено, що велика частина активного кисню продукується не тільки мітохондріями, а й лізосомами, пероксисомами, протеосомами та іншими органелами клітини. Активний аналіз концентрації ферментів-антиоксидантів дозволяє з практичної точки зору оцінювати не тільки стан клітинного гомеостазу в цілому, а й ефективність лікування, оскільки при патологічних станах, здебільшого, маніфестує оксидантний стрес різного рівня прояву.

У проаналізованих нами літературних джерелах зазначено, що окиснювально-відновна система організму є важливим етапом регуляції не тільки репаративних, а й адаптаційних процесів, зміни яких корелюють із важкістю та ступенем патологічного процесу. Це може бути прояснено тим, що активність окисного процесу, його якісний склад та можливість вільного переміщення між клітинами, може запускати каскадний процес у інших клітинах, що може призводити до різкої активації усіх шляхів біохімічної регуляції гомеостазу та, безумовно, до виснаження антиоксидантної системи та репаративного потенціалу клітини. Останнє може викликати ускладнення основного захворювання, що з’являються під час лікування чи після оперативного втручання, а також стати причиною злоякісного перетворення здорової клітини. Тому постає питання екзогенної корекції відновного потенціалу клітини препаратами, для лікування вже існуючих ускладнень чи можливих після масивного хірургічного втручання або об’ємного патологічного процесу.

Діагностична значимість окисно-відновного стану клітини пояснюється тим, що оцінка останнього дає розуміння щодо наявності прогресу в лікуванні, визначенні здатності клітини до самовідновлення та схильності її до розвитку раку наступних стадій. Визначення редокс-стану та імунної відповіді постає актуальним у прийнятті рішення щодо наступних етапів лікування. Адекватна корекція після первинного хіміотерапевтичного чи іншого лікування істотно зменшує потенція АОС, що при подальших необхідних курсах терапії може призвести до формування ускладнень та зниження ефективності хіміотерапії.

Важливою ланкою окисно-відновного процесу є концентрація активного кисню. Надмірна його концентрація є тригерним фактором у запуску генів клітинної загибелі. Крім цього, його внутрішньоклітинні рівні відрізняються у різних видах тканин, що може свідчити про його участь у процесах репарації, адаптації та диференціації клітин. У літературних даних описується його роль у процесі загибелі клітини під час формування оксидантного стресу при недостатності АОС, коли активне окиснення клітинних елементів та вихід активного кисню назовні призводить до ланцюгових реакцій загибелі клітин (апоптозу, аутолізу та некрозу). Одним з шляхів є активація активними формами кисню (АФК) генів апоптозу; відповідно, чим більша буде його концентрація, тим більшою буде експресія відповідного гену, що прискорить деструктивні процеси. Стосовно також змін у співвідношенні перекисного окиснення ліпідів (ПОК) та стану АОС існує думка, що в разі настання дисбалансу у цій системі, наростаюче накопичення продуктів перекисного ушкодження клітини та сторонніх продуктів розпаду речовин, призводить до швидкого старіння та появи патологічних процесів на клітинно-тканинному рівні чи ракової трансформації.

Актуальним також залишається визначення низки маркерів, що точно та специфічно відображають стан внутрішньоклітинного гомеостазу та можуть слугувати індикаторами можливої ракової трансформації чи індикаторами пронозу відносно ефективності протипухлинної терапії.

Стосовно маркерів трансформації, увагу приділяють не тільки основним антиоксидантним системам, як загальним індикаторам порушення гомеостазу, а й окремим речовинам, що іноді більш специфічно реагують при онкотрансформації різних типів органів. Так, одним з перспективних досліджень редокс-дисбалансу та несприятливого прогнозу раку молочної залози є вивчення маркеру людського ендоплазматичного оксиредуктину 1-α (hERO1-L α). Як відомо, прогресування пухлинного процесу призводить до порушення балансу окисних та відновних сполук, в перевагу перших. У відповідь на гіпоксичний стан, в котрому знаходиться ракова клітина, виникає компенсаторне підвищення оксиредуктину у відповідь на недостачу кисню. Аналіз екскреції оксиредуктину 1-α показав прямі кореляційні взаємозв’язки між його концентрацією та несприятливим перебігом раку, зокрема молочної залози, що доводить можливість його використання як маркера динаміки онкопроцесу.

Також одним з перспективних досліджень є вивчення участі активних форм кисню у етіології раку та його вплив на лікування та формування ускладнень. Розуміння етіології онкологічної трансформації веде до аналізу стану окисно-відновної системи клітини, до вимірювання співвідношення відновлених та окиснених сполук, ступеню впливу та пошкодження ДНК клітин малоновим діальдегідом та активним киснем. Незворотні пошкодження ДНК призводять до зриву контролю поділу клітини, що веде до неконтрольованого росту. Також призводить до трансформації органел та зміни базових функцій клітин, блокуючи можливість репараційних процесів та апоптозу, таким чином захищаючи себе. Можливість вільно радикального окиснення ДНК та подальша взаємодія з окногенами вільного кисню та продуктів окисної трансформації призводить до перебудови клітини та стимулюючи її неконтрольований поділ.

Дослідження, описані у літературі, показують, як вже вище зазначено, суттєві зміни у окиснювально-відновних процесах організму при патологічних процесах, в залежності від їх тяжкості перебігу. Так, істотні зміни відмічають у активності перекисного окиснення ліпідів під час формування оксидантного стресу [18,40,48,66]. Виснаження антиоксидантних систем клітини відмічається при підвищенні концентрації токсичних продуктів розпаду ліпідів. Збільшення побічних продуктів розпаду є зворотно пропорційним показникам окисно-відновних ферментів. В деяких дослідженнях окисна модифікація протеїнів є показником активності проліферативних процесів. Зміна білків та ліпідів у клітині під дією АФК порушує її функціональність та є, на думку авторів, одним із показників патологічних змін у тканинах.

Це також може бути підкріпленим дослідженням щодо блокаторів SH груп, наприклад, N-етилмалеіміду. Відновлення окиснених форм тіолових сполук до суттєвих змін у глутатіоновій системі. Зменшення концентрації активного кисню призводило до відновлення репаративних процесів, а у випадку їх недоцільності (надмірні порушення гомеостазу клітини) – до активації клітинної загибелі [180].

Швидке виснаження резервів окисно-відновної системи клітини, на думку багатьох авторів, є тригерним фактором запуску апоптозу, у зв’язку з неможливістю виконання внутрішнього репаративного механізму клітини. Більшість авторів представляють схожі дані, щодо активності окисно-відновних процесів у різних стадіях патологічного процесу. Слід відмітити, що в начальну фазу захворювання визначається максимальна компенсаторна напруженість та активація АОС, у подальшому, починає наростати дисбаланс між системами, та виснаження АОС, що може призводити до виникнення ускладнень [48, 49, 72]. Так, загальновідомо, що хворі на рак різної локалізації, можуть презентувати, серед інших ускладнень лікування, тромботичні процеси. У літературі описують дослідження АОС тромбоцитів таких хворих, та зазначають, що однією з основних причин виникнення тромбозів може бути різка зміна у кількості вільного кисню, що визначалось підвищенням активності супероксиддисмутази (СОД) та малонового діальдегіду (МДА) та подальшої активації апоптозу тромбоцитів. Одним із показників негативного прогнозу може бути зміна у глутатіон/глутатіондисульфідному співвідношенню (GSH/GSSG). Різке зниження рівню глутатіону прогностично інформує про активацію механізму апоптозу чи зриву АОС. Генетично детерміновані зміни у системі глутатіону, що пов’язані з вродженим порушенням продукції глутатіон-трансфераз збільшують вірогідність виникнення ракової трансформації.

На теперішній час серед основних ускладнень лікування онкологічної патології слід виділити формування нечутливості до хіміопрепаратів, що в значній мірі ускладнює лікування. На думку деяких авторів, це також може пояснюватися дією окисно-відновних систем – глутатіонової, тіоредоксиновою та іншими системами. Це пояснюються блокуванням активності прооксидантних ефектів деяких груп хіміопрепаратів, та інгібування здатності до активації генів апоптозу, що можна розглядати як адаптивний механізм при хіміотерапії. При цьому активуються механізми антиоксидантної системи та змінюється співвідношення глутатіону/глутатіону дисульфіду у сторону глутатіону, що означає активацію антиоксидантних функцій клітини.

Контрольована інгібуюча дія на тіоредоксин у злоякісній клітині призводить до появи його зворотних ефектів. Якщо основний напрямок тіоредоксину полягає в усуненні оксидативного стресу, то пряме його інгібування прямим та непрямим шляхами призводить до переоксидації клітини та активації апоптозу. Одним з напрямків такої протипухлинної дії є використання партеноліду. За своєю дією він дезактивує цитозольну та мітохондріальну тіоредоксин редуктазу. Його селективна дія у відношенні різних типів раку може аргументувати подальше вивчення його як одно з напрямків антиоксидантної протиракової терапії [201].

Генетична причина виникнення раку молочної залози має у своєму складі, поряд з мутаціями інших генів, мутації генів ферментів детоксикації. У даному випадку розглядаються мутаційні процеси у глутатіон-S-трансферазі (GST). Мутації цього ферменту у різних варіантах маніфестує з різними функціями. Однією з них є зниження ефективності GST у процесі регуляції перекисного окиснення ліпідів. В інших варіантах проявляється підвищена чутливість до хіміопрепаратів, але поряд з цим знижується переносимість онкологічного процесу [53, 151, 175]. Також зазначають що наявність подібних мутацій може слугувати індикатором можливості вибору хіміопрепаратів та визначення шансу появи РМЗ.

Неоднозначні дані приводяться щодо рівнів основних ферментів АОС, таких як СОД, глутатіону, глутатіонтрансферази, каталази та інших. У деяких джерелах повідомляється про закономірно вищій рівень цих сполук у хворих з онкологічними процесами, в тому числі на рак молочної залози, за рахунок змін у АОС клітин. Інші автори знаходять збільшені рівні цих елементів АОС при таких само онкологічних процесах [64]. Це може бути пов’язано з нестабільністю обмінних процесів пухлини та різними фазами процесу, оскільки у здорової людини концентрація цих речовин є відносно стабільна, а при злоякісній трансформації неоднорідні морфологічні зміни можуть впливати на ступінь їх продукції. Поліморфізм генів глутатіон-трансфераз (GSTM1, GSTT1 та GSTP1) також може стати причиною виникнення множинних чи білатеральних форм раку молочної залози [153, 154]. Літературні дані підтверджують важливість вивчення стану системи глутатіону для прогнозування розвитку раку та ефективності лікування. Дані описують значні зміни експресії глутатіону та глутатіон-пероксидази в залежності від обраного лікування та чутливості клітин новоутворення до жіночих гормонів. Так, у клітинах, чутливих до естрогену, закономірно була підвищена експресія глутатіону, в той же час, у чутливих до прогестерону — глутатіон-пероксидази [151].

Неоднозначної думки дотримуються автори у різних джерелах, щодо додавання до терапії антиоксидантні препарати. Дослідження вказують, що у високих дозах антиоксидантні препарати зменшують виживаємість пацієнтів, хоча інші дослідження ілюструють, що не тільки збільшувався ефект від хіміотерапії, а й зменшувалися побічні ефекти від проведеного лікування. Як неоднозначний висновок формується думка, що висока активність глутатіону та антиоксидантної системи в цілому під час лікування раку асоціюється з високим ризиком смертності, хоча, з іншої сторони, така її активність навпаки сприятливо впливає на зменшення побічної дії хіміотерапії та може її.

1.2. Основні напрямки лікування раку молочної залози, підхід до корекції змін окисно-відновної системи

Корекція окисно-відновного потенціалу (ОВП), як один із шляхів запобігання появі ускладнень, на нашу думку повинна проводитись на етапах не тільки первинного звернення, а й у комплексі лікування. Ми також вважаємо необхідним проводити передопераційну корекцію можливих змін ОВП, у зв’язку із запобіганням післяопераційних ускладнень чи виникнення невідкладних станів. Вагомий вплив порушень АОС у розвитку вторинної патології є, на нашу думку, аргументованим для вивчення шляхів корекції.

Відомо, що ракова клітина постійно знаходиться у стані оксидантного стресу, що спричинений перебудовою енергетичних та відновних процесів клітини. Ці два взаємопов’язані процеси викликають підвищення кислотності внутрішньоклітинного середовища за рахунок виділення лактату з процесу анаеробного гліколізу та вільних форм кисню. Використання цих процесів є захисним механізмом ракової клітини, що формує розповсюдження онкологічного процесу на оточуючі клітини шляхом міжклітинного сигналінгу [120]. Основною метою корекції на цьому етапі постає реактивація енергопродукції клітини на аеробне дихання з метою зменшення індукції лактату та вільного кисню, як основних окиснювачів у внутрішньоклітинному просторі. Але важливим є те, що ця міра буде ефективною лише у тих пухлинах, де ці процеси маніфестують у своїй більшості. Це може не зменшити швидкість росту та проліферації пухлини, але зробити її більш чутливою до хіміотерапії та лікування в цілому [120]. Важливо досліджувати різні типи пухлин на вплив вільних форм кисню у їх життєдіяльності, оскільки блокування вивільнення кисню в одних може тільки збільшити процеси проліферації та малігнізації у інших типах раку.

На даний час широкого значення набувають дослідження з використання антиоксидантів у корекції редокс-балансу при лікуванні онкологічних процесів, зокрема раку молочної залози [204]. Багаторічні дослідження підтверджують значні зміни у редокс-системі та їх взаємозв’язок з процесами малігнізації та презентацією ускладнень після лікування. Безсумнівно, дисбаланс окисно-відновної системи, як то порушення транспорту оксиду азоту чи недостача тіолових груп, призводить до розвитку важких дегенеративних процесів, що значно ускладнюють перебіг основного захворювання [81]. Постає питання у своєчасній корекції окисно-відновного потенціалу, що виникає на різній стадії процесу. Незважаючи на це фундаментальні досліди щодо корекції окисно-відновного стану у комплексному лікуванні онкологічних процесів показують різні результати. Остаточного рішення щодо ефективності корекції окисно-відновного потенціалу та позитивного впливу на профілактику чи лікування раку не досягнуто. Дослідники отримують різні дані щодо доцільності використання антиоксидантів [114]. Наприклад, виявлено, що у комплексному лікування порушень окисно-відновного балансу використання N-ацетилцистеїну, вітаміну Е та С, як розповсюджених антиоксидантів, навпаки прискорювало процеси канцерогенезу на передракових та ранніх стадіях. Інша група досліджень взагалі не виявила суттєвих змін у перебігу онкологічного процесу при застосуванні цих препаратів та препаратів селену та вітаміну Е [142]. Вивчення впливу вітаміну С на рівень окисно-відновного потенціалу клітини показав, що, незважаючи на розповсюджену думку, вітамін С збільшує внутрішньоклітинну кількість перекисних сполук та призводить до розбалансування системи їх утилізації, що у клініці онкологічної трансформації прискорює її вже на ранніх етапах [173]. Літературні джерела вказують, що корекція окисно-відновного балансу призводить чи до незначного зменшення показників відносного ризику захворювання, чи зовсім не дає ефекту в плані покращення прогнозу онкологічного процесу. Крім цього слід зазначити, що результати деяких досліджень свідчать про протилежний ефект щодо використання антиоксидантів, що полягає у прискоренні злоякісної трансформації. Такі неоднозначні дані досліджень, та їх недостатня кількість зокрема у вивченні раку молочної залози, безумовно, аргументує подальше вивчення тематики.

Ще одним питанням необхідності корекції оксидантного стресу є вплив хіміотерапевтичних препаратів, зокрема поява непрямих окиснених метаболітів. Останні, в своїй більшості, першочергово впливають на гематологічний профіль даних пацієнтів. Виявлено зв'язок між появою гематологічних порушень в еритроцитах, з розвитком анемії, та системи згортання, з розвитком тромбозів. У цих випадках відмічалася поява вторинного оксидантного стресу переважно у клітинах крові, що було підтверджено зниженням основних відновних систем (глутатіону, каталази) та підвищенням вмісту оксиду азоту та ПОЛ [129].

Менеджмент стану АОС потребує чіткого контролю не тільки на етапі лікування, а й на етапах діагностики та профілактики. Ми проаналізували сучасні методи моніторингу стану АОС, описані у літературі. Окрім вимірювання системи глутатіону відмічено, що доцільно використовувати й інші показники. Так, зазначено моніторинг стану активності каталази щодо пероксиду водню [185]. Вимірювання активності каталаз високо специфічно демонструє стан антиоксидантної системи. Можливість ефективної дезактивації перекисних молекул у ракових клітинах збільшує резистентність до оксидантного стресу. Тому доцільно використовувати рівень каталази як маркер оксидантного стресу, та застосовувати екзогенну каталазу в якості корекції підвищеного перекисного стану та підвищення резистентності клітин до цитотоксичної дії перекисних йонів [173].

Серед іншого, дані літератури свідчать про вагому роль окисних порушень естрогеніндукованого ґенезу у розвитку онкологічного процесу молочної залози. Контроль за рівнем естрогену та окисно-відновним станом клітини може бути ефективним у прогнозуванні розвитку раку молочної залози та лікування його на ранніх етапах [140, 151, 204]. Внутрішньоклітинні порушення окисного гомеостазу були закономірно більшими у тих тканинах, на які має вплив естроген. Тому досліджено, що оксидантний стрес, викликаний дією естрогену, має найбільшу активність на ранніх стадіях онкологічного процесу молочної залози. Активні форми кисню та інші метаболіти реагують з ДНК клітин молочної залози та призводять до збільшення мутацій, що в свою чергу є основою процесу малігнізації.

На даний момент вивчається ефективність різних антиоксидантів, екзогенної суплементації відновних ферментів, і ступінь їх активності при різній патології. Так, у літературі описується різний досвід використання екзогенного глутатіону у корекції оксидантного стресу при патологічних станах. Було виявлено, що ефективність дії екзогенного глутатіону була різною в залежності від форми введення його до організму. При оральному прийомі ефективність у порівнянні з групою контролю в плані відновлення редокс-балансу була відсутня, коли при сублінгвальному використання препарату ефективність була достовірно більша [144].

Аналіз літератури показав широку розповсюдженість досліджень щодо використання різних препаратів чи природних речовин з ціллю корекції окисно-відновного стану, зокрема при онкологічному процесі молочної залози. Вивчається використання багатьох природних сполук, отриманих з екстрактів трав. Наприклад, екстракт аронії ефективно регулює оксидантний та нітратний стрес у хворих на рак грудної залози не тільки у складі комплексної терапії. Його стабілізуючий ефект досліджували на різних етапах онкологічного процесу, хірургічного лікування та хіміотерапії. Як вже було зазначено, зміни гемо статичного компоненту дуже часто ускладнюють ракову патологію, в даному випадку, екстракт аронії ефективно знизив оксидантний стрес та гемостатичні зміни у даних хворих [129]. Зниження оксидантного стресу в цьому випадку було реалізовано шляхом впливу на стан глутатіонової системи, корегуючи тіоловий дисбаланс. Хоча отримані дані не були статистично значимими, дослідники зауважують потенціальний позитивний ефект на усунення дії редокс-стресу при раку молочної залози при різних етапах та видах лікування [128, 129].

Серед іншого вивчається активність вітамінів та вітамінних комплексів щодо корекції окисно-відновної рівноваги при онкологічних процесів. Було проведено багато досліджень щодо вивчення активності різних вітамінів у комбінації з хіміопрепаратами. Однозначних висновків, нажаль, зробити не вдається. Найбільш досліджені зараз є вітаміни А, Е, С та Q. Слід зазначити, що дослідники підтверджують ефективність вітаміну Е щодо знешкодження після хіміотерапевтичного окисного дисбалансу. А застосування вітаміну А навпаки корелювало зі збільшеним ризиком смертності від раку, незважаючи на зменшення побічної дії метотрексату (досліджувалися їх застосування у комбінації лікування лейкозів). Вітамін Q також проявляв незначну протективну дію, здебільшого зменшуючи побічні ефекти хіміопрепаратів. Застосування комплексів вітамінів здебільшого оказує превентивну дію, захищаючи порушення у структурі ДНК від дії хіміотерапевтичних препаратів. Проаналізувавши подібні літературні дані, ми можемо зробити висновок, що здебільшого антиоксидантна дія природних сполук (вітамінів, їх комплексів та ін.) має направлену дію на знешкодження побічних ефектів від використання хіміотерапії. Відмічають незначний вплив на якість та тривалість життя після лікування [141]. Незважаючи не сумнівну активність окремо, комбінація вітамінів С та Е при лікуванні раку молочної залози достатньо ефективно впливає на корекцію оксидантного стресу після проведення хіміотерапії та зменшує кількість порушень ДНК у таких хворих, що може аргументувати застосування цієї комбінації у лікуванні та профілактиці раку молочної залози. Крім того важливим моментом застосування антиоксидантів є те, що зменшення токсичності хіміотерапевтичних засобів за рахунок знешкодження побічних продуктів окисно-відновних процесів хіміо-індукованого оксидантного стресу, може сприяти зменшенню числа відмов від подальшого проходження курсу хіміотерапії.

У широкому колі джерел демонструють ефективність омега-3 жирних кислот у комплексному лікуванні різних видів раку та раку молочної залози зокрема. Показано значне підвищення якості життя та зменшення об’єктивних та суб’єктивних симптомів, пов’язаних з використанням хіміопрепаратів. Відмічають незначну різницю між результатами використання омега-3 жирних кислот у перед- та після лікувальному періоді, що може означати доцільність використання протягом всього періоду проведення хіміотерапії.

Застосування антиоксидантів природного походження сумісне з деякими труднощами, хоча в багатьох випадках вони набагато ефективніші за синтетичні. Декотрі з них потребують достатньо високого дозування, але проявляють токсичність (сполуки селену), інші недостатньо розчині (катехін). Їх широка антиоксидантна та інша активність роблять їх важливим аспектом у корекції АОС, але різні фармакокінетичні недоліки формують перешкоду щодо їх активного застосування.

Поява пухлинної трансформації активує прооксидантну систему, що у свою чергу запускає каскад процесів, які ланцюговою реакцією передаються до навколишніх клітин, впливаючи на швидкість злоякісної трансформації. Перекисне окиснення ліпідів грає важливу роль у цьому процесі, зокрема сприяючи рецидиву раку молочної залози після хірургічного лікування. Незалежно від того, що рак був вилікуваний хірургічно, оксидантний стрес не зменшився та підвищення перекисного окиснення ліпідів є присутнім, що може викликати повторні трансформації, що актуалізую перед- та післяопераційну метаболічну корекцію редокс-балансу.

Різнобічні дослідження щодо доцільності використання антиоксидантів ілюструють різну позицію. Одна позиція аргументує доцільність їх використання з боку активної протидії надлишковій оксидації та підсилення дії хіміопрепаратів. Інші вважають недоцільним, адже деякі досліди ілюструють кореляцію підвищеної смертності із застосуванням антиоксидантів. Але у більшості випадків все ж виявляються результати з ефективної комбінації використання хіміопрепаратів та антиоксидантів. Цікаво зазначити, що у літературі відмічають необхідність проведення подальших дослідів у цій темі, а зокрема знаходження ефективних схем, тобто точного виявлення конкретних препаратів для лікування. Існують джерела, в котрих наголошують, що саме використання вірних схем підібраних препаратів ґрунтує ефект від лікування при різних видах раку.

Можливість точного впливу на окисно-відновну систему клітини дозволяє не тільки виявити можливі перспективі тенденції до розвитку малігнізації, а й попередити ускладнення не тільки ракової трансформації, а й хіміотерапевтичного лікування. Але з іншої сторони, управління ОВС може допомогти у боротьбі з раком впливаючи на різні ланки окисно-відновного процесу. Основні завдання, що постають перед вченими та лікарями це, по-перше, як впливати на змінену антиоксидантну систему ракової клітини, та, по-друге, яким чином індукувати клітинну смерть шляхом активації вивільнення АФК. Змінена антиоксидантна система ракової клітини продукує інші антиоксидантні ферменти та білки, ніж нормальна клітина. Було встановлено, що одну з головних ролей грає гем-оксигеназа-1. Тому направлений вплив на її інгібування може стати вагомим етапом в антиоксидантному лікуванні раку [146]

Ми вважаємо, що невід’ємним етапом лікування онкологічного процесу має бути корекція порушень рівноваги системи глутатіону та запобігання розвитку апоптозу в результаті вільнорадикального пошкодження клітини. Отже корекція системи глутатіона може проходити шляхом екзогенної суплементації його, чи використання донорів тіолових груп, що будуть ендогенно відновлювати глутатіон з його окисленого стану. Хоча й досі є різні думки щодо не тільки доцільності екзогенної суплементації, а й використання антиоксидантів в цілому, корекція системи глутатіону вважається основним напрямком антиоксидантної корекції. Досвід використання препаратів-донорів сульфгідрильних груп більш ефективно впливає на баланс редокс-системи, відновлюючи саморегуляцію та активацію відновлення глутатіону. Екзогенна корекція відновлення глутатіону може зупиняти генну програму апоптозу при несумісних та незворотних пошкодженнях клітини. Тому ми бачимо необхідність вивчення ефективності використання донорів тіолових груп, у зв’язку з ілюстрацією їх активності у багатьох літературних джерелах.

Як було вище сказано, найчастіше встановлено ефективність використання антиоксидантів-донорів тіолових груп. Одним з таких є вітчизняний препарат тіотриазолін та інші донори сульфгідрильних груп. Основна дія їх направлена на відновлення окисленого глутатіону, та зсув внутрішньоклітинного балансу в сторону відновлених сполук. Оскільки GST є одним із основних маркерів редокс-системи, його вчасна корекція є пріоритетним напрямком досліджень.

Порушення рівноваги системи глутатіона призводить до зсуву АОС в сторону збільшення окиснених чи зв’язаних форм. Це в свою чергу є стимулом до накоплення низькомолекулярних тіолових сполук, тих, що мають у своєму складі NO-групу, та вільних йонів кисню. Визначено, що препарати-донори тіолових груп збільшують активність глутатіону та активують запальні медіатори відновлюючи внутрішньоклітинну відповідь на пошкодження та мобілізаційні можливості. При недостатньому відновленні глутатіону та досягненні певного ліміту запускається процес апоптозу у зв’язку з неможливістю проведення репарації. Оскільки можлива ланцюгова активація процесів руйнації клітин, це може призвести до тяжких вторинних пошкоджень навіть при адекватній терапії основного захворювання. Але існують декілька досліджень, що висувають гіпотезу щодо активного втручання до ракового антиоксидантного процесу шляхом інгібування глутатіону та подальшим накопиченням вільних форм кисню, тим самим провокуючи клітинну загибель. Це можна робити не тільки на ранніх етапах, а й на пізніх стадіях, коли можливе формування резистентності до хіміопрепаратів та появлення ускладнень. Точна індукція апоптозу у цих клітинах через блокування глутатіону є перспективним напрямком вивчення лікування [152].

Препарати групи тіотриазоліну мають властивість до зв’язування та дезактивації вільних радикалів, що зумовлює реактивацію власного потенціалу клітини, тим самим активуючи ферментну ланку АОС. У дослідженнях достовірно відзначено, що препарати цієї групи підтримують оптимальний рівень у системі глутатіону та NO-системі. Крім того, підвищення NO у клітині впливає на гени апоптозу. NO легко зв’язується з атомами заліза, іншими тіоловими групами, та проявляє сильну нитрозолюючу дію, блокуючи відновно-репаративні процеси клітини. Досліджено, що використання донорів тіолових груп гальмує ці механізми, що в свою чергу, активує репараційні шляхи. Під час дезактивації похідних сполук NO проходить відновлення міжклітинних рецепторних зв’язків та стан білкових, ферментативних та інших фракцій.

Все викладене вище свідчить про ряд нерозв’язаних питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність. В якості перспективних напрямків дослідження слід визнати підвищення ефективності комплексного лікування пацієнтів з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу.!!!

Зокрема, нагальним є поглиблення уявлення про механізми регуляції стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичних показників клітин, ферментативного ланцюга, метаболізму оксиду азоту у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

1.3. Обґрунтування актуальності періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу у пацієнтів з раком грудної залози та хірургічним втручанням

Дослідженнями та клінічною практикою останніх років обґрунтовані нові уявлення щодо порушень гомеостазу, які формуються унаслідок впливу на організм людини факторів довкілля та спільних патофізіологічних механізмів формування хронічних захворювань в постнатальному онтогенезі [183]. Порушення гомеостазу відбуваються через вищі регуляторні механізми, які первісно активують адаптаційно-компенсаторні реакції [15].

Експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що будь-які патологічні стани в організмі людини супроводжуються активацією вільнорадикальних процесів [28]. До вільних радикалів належать сполуки, що містять неспарені електрони і володіють значно більшою реакційною здатністю щодо їхніх нерадикальних аналогів [29, 115]. Усі функціонально важливі вільні радикали, які утворюються в організмі людини, містять кисень. В сучасній науковій літературі всі ці сполуки об’єднують терміном «активовані форми кисню» (АФК) [126]. Основними формами АФК, які генеруються в живому організмі, є: супероксидний радикал, гідроксильний радикал, оксид азоту, пероксильний радикал, пероксид водню та інші [158]. Наголошується, що основні форми АФК первинно є нормальними компонентами клітинного метаболізму і виконують певні біологічні функції. Їхня реактивна агресивність стримується потужною антиоксидантною системою. Однак за умов розвитку патологічних процесів цей баланс порушується в бік неконтрольованого синтезу АФК, що завершується формуванням окиснювального стресу [184].

Стан вільнорадикального окиснення ліпідів мембран клітин є одним із неспецифічних проявів окиснювального стресу та може бути використаний для оцінки стану адаптаційних механізмів здорової чи хворої людини [156]. Показниками, які здатні характеризувати адаптаційні можливості організму є вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантних ферментів у сироватці крові [165].

Згідно до сучасних уявлень, діючий екзогенний фактор будьякої природи (фізичний, хімічний, біологічний), порушуючи відносну постійність внутрішнього середовища, викликає дестабілізацію стійкості фізіологічних реакцій організму [148]. У відповідь на вплив екзогенних факторів формується відповідна реакція організму, яка спрямована на відновлення порушеної рівноваги, тобто – адаптаційна метаболічна реакція [97]. Як результат, виникає два основних явища: по-перше – активація та мобілізація тієї функціональної системи, яка специфічно відповідальна за адаптацію до діючого екзогенного фактора [199]; по-друге, – неспецифічний стрес – синдром, який визначений Сельє у якості загального адаптаційного синдрому [91]. Унаслідок цього якісно різні фактори зовнішнього та внутрішнього середовища, у разі впливу на організм, відрізняються лише своєю специфічною біологічною дією [116], тоді як їх неспецифічний вплив відрізняється лише кількісно та може проявлятися порушенням окисно-відновних процесів на рівні антиоксидантного захисту [127], перекисного окиснення ліпідів [119], підвищення окисної модифікації білків [167] та зміною енергетичних показників клітин [174].

Надмірна генерація вільних радикалів (ВР) відповідальна за розвиток дисфункції ендотелія, модифікаціі ліпопротеїнів, гіперв’язкості і гіперкоагуляції [168]. На рівні клітин руйнуюча дія ВР спрямована в трьох напрямках: ліпіди, нуклеїнові кислоти і білки [179].

У фаховій літературі є значна кількість наукових праць, присвячена порушенням у системі обміну речовин, особливо ліпідному обміну при РГЗ [54]. У спеціальних дослідженнях продемонстровано, що у (40,0÷78,8)% хворих має місце гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, а серед (25,0÷40,0)% пацієнтів - підвищення абсолютного вмісту загальних ліпідів [2]. При цьому, гіпертригліцеридемію частіше зафіксовано серед хворих на запізнілий РГЗ, а гіперхолестеринемію – в пацієнтів на ранніх стадіях

При поглибленоному обстеженні хворих на РГЗ виявлено прояви дисметаболічних порушень ПОЛ/АОС у вигляді синдрому ендогенної інтоксикації на тлі зниження антиоксидантної активності [87]. Установлено також зв’язок між порушеннями обміну речовин, їхнім вільнорадикальним окисненням і активністю гідролаз лізосом, функціональною активністю яких визначається стан енергозабезпечення клітин [76].

Відомо, що онкологічний процес формується у результаті комплексного впливу нейроалергічних, ендокринних, обмінних та екзогенних факторів. При цьому залишаються недостатньо повно вивченими низька механізмів клінічної маніфестації та прогресування захворювання, а також патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення стану антиоксидантно / оксидантноїсистеми (АОС) в різні періоди перебігу РГЗ [32, 107].

Роль АОС, як одного із можливих патогенетичних механізмів розвитку та прогресування РГЗ системно не досліджувалась, а поодинокі експериментальні дані щодо підвищення вільнорадикального окиснення ліпідів та зниження антиоксидантної активності не дозволяють визначитись стосовно тактики клінічного застосування антиоксидантів у системі комплексного лікування, зокрема на етапі інтенсивної інтраопераційної терапії. Зокрема, не з’ясована потреба хворих увидах, термінах призначення антиоксидантів та їх безпосередня дія на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та збалансованість АОС [95].

Динаміка утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів контролюється мембранно-зв’язаною системою біоантиоксидантів. Складна багаторівнева антиоксидантна система є важливим чинником підтримки сталості, незмінності внутрішнього середовища організму, фактором захисту від окисної деструкції найважливіших субклітинних структур. Антиоксидантний потенціал крові і тканин містить у собі антиоксидантні ферменти (супероксид-дисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу, церулоплазмин), жиророзчинні (α-токоферол, ретінол, каротиноїди) і водорозчинні (глутатіон, аскорбінова кислота) антиоксиданти [200].

Супероксиддисмутаза (СОД) інактивує супероксидні радикали, каталаза руйнує гідропероксиди, глутатіонпероксидаза — ліпідні пероксиди. Багатофункціональний білок церулоплазмін — основний антиоксидант сироватки крові. Поряд із транспортуванням міді й окиснюванням двовалентного заліза в тривалентне церулоплазмин виявляє властивості полісубстратної оксидази біогенних амінів у крові і тканинах. Разом із трансферрином цей білок утворює ще одну прооксидантно-антиоксидантну буферну систему крові, що бере участь у підтримці окисного гомеостазу [27].

Жиророзчинний антиоксидант α-токоферол інактивує гідроксильні радикали й активні форми кисню, включається в структуру біологічних мембран, робить мембраностабілізучий й антимутагенний вплив. Ретинол дезактивує гідроксильні йони і супероксидні радикали, захищає ненасичені жирні кислоти. Визначеними антиоксидантными властивостями володіє аскорбінова кислота, вона здатна відновлювати окислені α-токоферольні радикали, повертаючи α-токоферолу його антиоксидантні властивості, а також безпосередньо зв’язувати супероксидіони й активні радикали. Однак її антиоксидантна активність невелика і виявляється лише в малих концентраціях. У високих концентраціях вона виступає як прооксидант. Зазначені властивості аскорбінової кислоти дозволяють використовувати її переважно як профілактичний засіб [37].

Дослідженнями [89] доведено, що інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) може впливати на структуру і бар’єрні властивості клітинних мембран, відповідаючих за транспорт Са2+. Це пов’язано з інактивацією йон-транспортних ферментів, в активний центр яких входять тіолові групи, в першу чергу Ca2+-АТФази. Інактивація цього ферменту приводить до уповільнення "відкачки" іонів кальція із клітин, тобто до збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальція - її пошкодженню. У виникненні подібного виду пошкоджень суттєву роль відіграють не тільки первинні, але й вторинні продукти ВРО, насамперед малоновий діальдегід (МДА) і дієнові кон’югати (ДК) [155].

Роль АОС, як одного із можливих патогенетичних механізмів розвитку та прогресування РГЗ системно не досліджувалась, а поодинокі експериментальні дані щодо підвищення вільнорадикального окиснення ліпідів та зниження антиоксидантної активності не дозволяють визначитись стосовно тактики клінічного застосування антиоксидантів (АО) у системі комплексного лікування та диспансерізації хворих на РГЗ. Зокрема, не з’ясована потреба хворих у видах, термінах призначення АО та їх безпосередня дія на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та збалансованість АОС та інші компоненти вільно радикального окиснення.

Особливе значення в патогенезі РГЗ надається продуктам 5-ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти – біологічно активним лейкотрієнам, зокрема лейкотрієну В4, одному можливих хемотаксичних агентів поліморфоядерних лейкоцитів [164]. При прогресуванні РГЗ виявлено зниження функціональних можливостей системи АОЗ та активуються процеси вільнорадикального окиснення (у сироватці крові) на тлі зменшення відносного вмісту арахідонату у мембранах лейкоцитів [138]; у стаціонарній стадії РГЗ виявлено накопичення полінасичених жирних кислот як у ліпідному комплексі лейкоцитів, так і у сироватці крові [3].

Встановлено, що за умов окисного стресу АФК пошкоджують усі біологічні структури, але донедавна головну увагу під час вивчення модифікуючої дії АФК приділяли ліпідам. Так, за попередніми дослідженнями встановлено основні механізми та патогенетичне значення продуктів пероксидного окислення ліпідів у патогенезі онколгічних захворювань [94].

Нині інтерес дослідників підвищився до вивчення механізмів взаємодії АФК з білками [80, 124]. Актуальність таких досліджень зумовлена надзвичайно важливим значенням білків в обмінних процесах живих організмів. Достеменно відомо, що всі ферменти, які забезпечують нескінченну багатогранну ланку метаболічних та регуляторних процесів, є білками. З’ясовано, що за умов окисного стресу й надмірної генерації АФК ініціюються процеси неконтрольованої окисної модифікації білків, які спричиняють їх фрагментацію та денатурацію, а також утворення первинних амінокислотних радикалів [131]. Ці первинні амінокислотні радикали далі вступають у вторинну взаємодію із сусідніми амінокислотними залишками, що уцілому створює досить складну картину пошкоджувальної дії АФК на білкові макромолекули [135]. Все це призводить до втрати білками біологічної активності й порушення обмінних та регенеративних процесів [8].

На думку дослідників, кисневозалежне окиснення білків є раннім індикатором пошкодження органів і тканин, а процеси окисної модифікації білків (ОМБ) при всіх патологічних станах повинні перебувати під безперервним лабораторним контролем [7]. Як прояв розвитку ендоінтоксикації, формується збільшення рівня вмісту молекул середньої маси в крові, яке зумовлене порушенням їх елімінації із організму, посиленням утворення в тканинах, або поєднанням обох механізмів. Молекули середньої маси, які є продуктами розпаду білків та їх комплексів, діють як вторинні ендотоксини, спричиняють розлади різних фізіологічних процесів [45]. За своєю будовою вони близькі до регуляторних пептидів, тому здатні з’єднуватися і блокувать рецептори будь-якої клітини. Порушуючи фізико-хімічні властивості мембран, роблять їх більш доступними для різного роду ушкоджуючих впливів, включаючи процеси ПОЛ [9]. Відмічається, що ендотоксемія різного генезу супроводжується збільшенням концентрації МСМ, при цьому рівень МСМ корелює з тяжкістю стану хворих і може служити показником ступеня токсикозу [107].

Окиснені білки часто функціонально неактивні, вони легше підлягають протеолізу [206]; частина модифікованних в ході ВРО білків може накопичуватись в різних тканинах. При цьому окиснені білки здатні виступати в якості джерела ВР, виснажуючи запаси клітинних антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота і глютатіон. In vitro показано, що продукти ВРО білків опосередковують окиснювальне ушкодження ДНК. Отже, окиснені протеїни є не тільки «свідками», але і активними учасниками процесу вільнорадикального пошкодження, у тому числі і на рівні БЕО.

Енергетичне забезпечення життєдіяльності клітин визначається вмістом макроергічних фосфатів (АТФ, АДФ, АМФ) та механізмом гліколізу, що як за даними, у разі наявності системних захворювань може призводити до метаболічних розладів [85]. Різке пригнічення окисного метаболізму на рівні внутрішньоклітинного гліколізу може проявлятися дискоординацією механізмів окиснення, і навпаки [5].

У окремих дослідженнях продемонстровано, що у разі обмеженого доступу кисню до тканин головного мозку, швидке гальмування активності окиснення у циклі Кребса [16], переключення енергетичного обміну на гліколітичний шлях з активним та невпинною витратою вуглеводних резервів з відповідним метаболічним ефектом у вигляді накопичення лактату з вторинною активацією вільнорадикального обміну [100]. Метаболічними ефектами, які властиві ВРО також можуть бути активація гліколізу, зменшення резервів макроергічних фосфатів, виразна гіперферментемія з пригніченням антиоксидантно/захисних механізмів на тлі подальшого зростання ВРО ухворих на РГЗ [125]. Розглядаючи РГЗ з позицій оксидативного стресу, можна припустити наявність на різних етапах становлення та розвитку цього системного патологічного процесу закономірних патофізіологічних змін [117].

У дослідженні продемонстровано залежність між рівнем метаболічних порушень та ступенем окисної модицікації і окисної деструкції білків [130], розмір та кількість яких може визначатися тяжкістю патологічного процесу, а також взаємозв’язком між ОМБ, ПОЛ/АОС та енергетичними показниками клітини [106]. Так, у експерименті доведено, що вивільнення з нейтрофілів лізосомальних ферментів, пошкодження ними мембран і мембранних рецепторів кератиноцитів супроводжується дисбалансом циклічних нуклеотидів та простагландинів з активною проліферацією кератиноцитів [77].

Саме тому, ряд дослідників пов’язують виникнення псоріазу з дисбалансом циклічних нуклеотидів [39] і вважають, що підсилена клітинна проліферація може бути обумовлена дисбалансом циклічних нуклеотидів (зменшенням цАМФ та збільшенням цГМФ). Крім того, наслідком порушення метаболізму циклічних нуклеотидів є зменшення деформації еритроцитів і відповідно мікроциркуляторні розлади у 86% хворих на РГЗ [17].

В останній час проведено низьку клініко-експериментальних досліджень,якими показано, що при РГЗ відбувається визначенний “зсув” метаболічних процесів, який приводить до індукції АФК і активації вільнорадикальних процесів, які визивають каскад незворотних нейроімуноендокринних взаємодій, які підсилюють більш глибокі порушення метаболізму (синтез білка, нуклеїнових кислот, жирних кислот і фосфоліпідів) [78]. Вищевикладене являється патогенетичним обгрунтуванням антиоксидантної терапії хворих на РГЗ. Однак досвід клінічного застосування “прямих” антиоксидантів (α-токоферол, дибунол, β-каротин, церулоплазмін, глутатіон, таурин, метионін, унітіон та інші), які ініціюють пероксидацію ліпідів і вільні радикали жирних кислот, виявився не повністю успішним [79].

Окремі дані експериментальних досліджень свідчать на користь підвищення ВРО ліпідів та зниження антиоксидантної активності, що не дозволяє у клінічній практицівизначатись стосовно лікувальної тактики та щодо клінічного застосування антиоксидантів (АО) у системі інтраопераційної корекції та інтенсивної терапії хворих на РГЗ. Зокрема, не з’ясовано механізми формування АО-залежних компенсаторних реакцій та потреба хворих у видах, термінах призначення антиоксидантів, їх безпосередня дія на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і збалансованість АОС [35].

Виходячи з цих положень можливо передбачити, що перспективним напрямком в антиоксидатній терапії хворих на РГЗ є застосування антиоксидантів, які ініціюють пероксидацію не тільки ліпідів, але і інших макромолекул – білків і нуклеїнових кислот. В цьому плані особливу увагу заслуговує відчизняний антиоксидант “Тіотриазолін” (морфоліній-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат), якому властива виразна антиоксидантна дія, гальмування утворення АФК енергетичними і нейрохімічними системами, реактивує антиоксидантні ферменти, особливо СОД і глутатіонпероксидазу, захищає запаси α-токоферолу [84]; доведено, що тіотриазолін гальмує пероксидацію вільних жирних кислот і окиснювальну модифікацію білків in vitro [98]. Також експериментальними дослідженнями показано, що тіотриазолін підвищує утворення АТФ, за рахунок інтенсифікації аеробних ланок окиснення, зменшує розвиток лактат-ацидозу [14].

Виконаними дослідженнями доведено, що тіотриазолін нормалізує метаболізм аденілових нуклеотидів в умовах ішемії, активізує окиснювальне фосфорилювання, підвищує рівень АТФ і АДФ, знижує утворення АМФ і гальмує ініціацію ксантинооксидазної реакції [86]. Багаточисельними дослідженнями доказана терапевтична ефективність застосування тіотриазоліна в кардіології при лікуванні ішемічної хвороби серця і стенокардії, в офтальмології в лікуванні ішемічних оптикопатій і тромбозів вен сітківки, в гепатології в лікуванні вірусних гепатитів, токсичних і алкогольних пошкодженнях печінки [30].

Поглиблений аналіз фахової літерарури з питань патогенезу та лікування хворих на РГЗ дозволив виявити сучасні тенденції у розробці механізмів патогенезу цього онкологічного захворювання. Особливо активно останнім часом вивчаються окисно-відновні процеси, зокрема підсистеми ПОЛ/АОС та жирового обміну, тоді якпатогенетична роль окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, а також стану енергетики клітин при РГЗ не можна вважати вивченими. Водночас, комплексної оцінки стану різних підсистем окисно-відновних процесів у хворих на РГЗ з урахуванням стадії та етапів лікування – не проведено. Саме тому, дослідження закономірностей формування енергетичних та вільнорадикальних процесів на рівні перекисного окислення ліпідів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот у взаємозв’язку з розробкою системи інтраопераційної інтенсивної терапії дозволить:

-охарактеризувати особливості метаболічного забезпечення АОЗ залежно від стадії та форми РГЗ,

-обґрунтувати систему критеріїв для оцінки метаболічних змін за базовими індикаторами,

-визначити клініко-метаболічні типи для скринінг оцінки стану вільнорадикальних процесів

-вивчити клінічну, метаболічну, функціональну, морфологічну ефективність системної антиоксидантної протекції у складі інтенсивної інтраопераційної терапії.

Сучасні погляди на планування та виконання наукових клінічних досліджень базуються та принципах доказової медицини [11], за умов дотримання етичних норм, які застосовуються у міжнародній практиці [88, 105] та передбачають забезпечення стандартизації і орієнтацію розробок на потреби клінічної практики [83]. Зазначається, що клінічні наукові дослідження повинні враховувати результати клінічних випробувань нових лікарських засобів (наприклад, антиоксидантів) та дані систематичних (проблемноцільових) оглядів для обґрунтування клінічних, методичних рекомендацій [42, 68].

Слід зазначити, що наявність у вивченій літературі різних за ступенем доказовості клінічних та експериментальних даних, актуалізує застосування нових комплексних підходів до вивчення взаємозв’язків між окремими підсистемами окисно-відновних процесів, що може бути виконано шляхом застосування сучасних кількісно-логістичних методів [12, 13, 31, 93].

Перспектитвними напрямками клінічних досліджень, у тому числі і з проблем інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на РГЗ зокрема є застосування кількісних методів оцінки стану такої багатокомпонентної системи, як окисно-відновний метаболізм з системним аналізом ефективності комплексного лікувального впливу [171, 198].

До теперішнього часу не встановлені закономірності формування стану окиснювального гомеостазу (енергетичних та вільнорадикальних процесів на рівні перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот) на етапах комплексного лікування раку грудної залози (неоад’ювантна терапія, ранній та віддалений післяопераційний періоди). Відсутні дані щодо частоти та характеру метаболічних розладів окиснювального гомеостазу у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді радикальної мастектомії. Відсутня доказова база для проведення патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії (антиоксидантних та деяких інших засобів) в системі моніторингу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді радикальної мастектомії.

Таким чином, гіпотеза дослідження базується на тому, що підвищення ефективності комплексного лікування хворих на РГЗ можливе за умов забезпечення системної антиоксидантної корекції енергетичних та окисно-відновних процесів на рівні перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот. Подібні за комплексністю урахованих підсистем окисно-відновного метаболізму клінічні дослідження – відсутні, а системна оцінка антиоксидантної інтраопераційної корекції хворих на РГЗ – не проведена.

**РОЗДІЛ** **2**

**МАТЕРІАЛІ МЕТОДИДОСЛІДЖЕННЯ**

2.1. Загальна характеристика контингенту

У дослідженні задіяно 126 хворих на РГЗ (віком 44,6±3,5 р.) з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією, яких було стратифіковано за ознакою додаткового використання в системі ІІТ антиоксидантних засобів: група «А» (n1=57 осіб - контрольна) та група «Б» (n2=69 особи, яким виконано антиоксидантну протекцію). Антиоксидантні засоби застосовували протягом двох днів перед операцією та інтраопераційно: «Глутаргін» (40,0 % по 5 мл два рази на добу внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізіологічного розчину) та «Тіотриазолін» (2,5 % — 4,0 мл внутрішньовенно струйно один раз на день) в системі ІІТ при анестезіологічному забезпеченні виконання радикальних хірургічних втручань щодо РГЗ на клінічній базі ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор’єва НАМН України».

Крім того, виділено вікові групи пацієнток:

- віком до 60 років — 91 особа, з них (n3=39) — з групи «А», та (n4=52) — з групи «Б»;

- віком 60 років і більше — 35 осіб, з них (n5=18) — з групи «А» та (n6=17) — з групи «Б»).

За ознакою застосовуваних засобів для наркозу виділено категорії пацієнтів, у анестезіологічному забезпеченні яким використано:

- діпрофол, фентаніл, кетамін — 63 особи, з них (n7=29) — з групи «А», та (n8=34) — з групи «Б»;

- діпрофол, фентаніл — 63 особи, з них (n9=28) — з групи «А», та (n10=35) — з групи «Б».

При обстеженні хворих (у доопераційному періоді, на 2-у добу та на 1-й тиждень), на додаток до загальноклінічних методів, виконано дослідження на рівні трьох фундаментальних підсистем: ензимного ланцюга та перекисного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетики клітин.Стан ензимного ланцюга антиоксидантної системи було досліджено за активністю у еритроцитах глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази і каталази, а також за вмістом α-токоферолу ацетату у сироватці крові пацієнток.

Параметри окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот у пацієнток з РГЗ визначали за вмістом у сироватці крові – 2,4 – динітрофенілгідрозонів (протеїнових компонентів), а також альдегідних та карбонільних продуктів у спонтанних та індукованих залізом реакціях.

Контингент обох груп був порівнюваний за вихідною клінічною та антроподемографічною характеристикою.

2.2.Методи дослідження

З метою оцінки когнітивних функцій застосовували тест Лурія та тест «виключення зайвого». Тест Лурія полягав у завданні заучити 10 слів і дозволяв оцінити стан пам’яті, а також додатково вивчити міру уваги та психологічної втоми. Тест «виключення зайвого» спрямований на дослідження класифікаційних здатностей, індукції та дедукції, відення істотних ознак явищ і предметів [67, 92].

Дослідження загальної якості життя, пов’язаної зі здоров’ям, виконано із застосуванням стандартного валідизованого «Короткого опитувальника оцінки статусу здоров’я» SF-36 за методологією Евіденс (рівень якості життя прямо пропорційний кількості балів) у скороченому катамнестичному періоді до 1 тижня, за результатами аналізу відповідей на пункти якого формувався соціопсихологічний профіль пацієнта [202], що включає параметри: фізичне функціонування (PF), рольове фізичне функціонування (RP), інтенсивність болю (BR), загальне здоров’я (GH), життєздатність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове емоційне функціонування (RF), психічне здоров’я (МН). Параметризагальної ЯЖ оцінювалисяза 100-бальною шкалою.

Оцінку тяжкості стану пацієнток здійснено за шкалою ECOG-ВООЗ (табл. 2.1).

*Таблица 2.1*

**Шкала ECOG-ВООЗ**

|  |  |
| --- | --- |
| Індекс за шкалою, бали | Значення |
| 0 | Пацієнт повністю активний, здатний виконувати все, які до захворювання |
| 1 | Пацієнт не здатний виконувати важку, але може виконувати легку чи сидячу роботу, наприклад, легку домашню або канцелярську роботу |
| 2 | Пацієнт лікується амбулаторно, здатний до самообслуговування, але не може виконувати роботу. Більше 50 % часу поза сну проводить активно — у вертикальному положенні |
| 3 | Пацієнт здатний лишедо обмеженого самообслуговування, проводить в кріслічи ліжку більше 50 % часупоза сну |
| 4 | Інвалід, зовсім не здатний до самообслуговування, прикованийдо кріслачи ліжка |

Вміст СОД визначався неферментним методом [26, 51], який заснований на здатності СОД інгібувати відновлення нітросинього тетразолю в присутності NAD-Н2 та феназинметасульфату.

Вміст ГПР визначали за методом R. Olinescu [19,20,59].

Вміст каталази визначався спектрофотометрично [6, 137] при довжині хвилі 410 нм; принцип методу базується на тому, що каталаза у аналізованому об’ємі реагує із перекисом водню, залишковий вміст якого визначався у реакції з молібдатом амонію. Активність ферменту оцінювали за ступенем хімічного розпаду перекису водню, калорометрично.

Визначення α-ТФА виконано спектрофотометрично [104] задовжини хвилі 540 нм.Концентрацію МДА досліджували в плазмі крові за Стальною І. Д. та Гаришвілі М. С. [19, 104, 109]; оптичну щільність оцінювали за допомогою спектрофотометра.

Концентрацію ДК в плазмі крові досліджували на спектрофотометрі за довжини хвилі 232нм, ТК — за довжини хвилі 270 нм з перерахунком у мкмоль/л плазми крові [52, 139].

Вміст NO-залежних метаболітів (NOМЕТ) в плазмі визначено за методикою Грисса зі спектрофотометрією надопадової рідини за довжини хвилі 540 нм і наступним перерахуванням у мкмоль/л плазми крові [157].

Оцінка ОМБ базувалася на вивченні реакції окислених амінокислотних останків з 2,4-динітрофенілгідразином і утворенні ДФНГ [34].

При цьому для оцінки ступеня окисної деструкції визначали (залежно від довжини хвилі спектрофотометра) дрібні (λ=254 нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (ІД), середні (λ=270 нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (ІС), крупні (λ=280 нм) ОМБ, виявлені в індукованих реакціях (ІК) та аналогічні показники у спонтанних реакціях (СК, СС, СД). Для оцінки ступеня дефрагментації окислених білків використовували надопадову рідину, в якійспектрофотометрично виявляли пептиди при визначених довжинах хвиль[1, 10].

Індуковану ОМБ забезпечено шляхом використання середовища Фентона (0,1М фосфатний буфер, рН=7,4, який містить ммоль FeSO4 та 40,3 ммоль Н2О2) з подальшою спектрофотометрією надосадової рідини [25].

Ступінь ОМБ виражали в одиницях оптичної густини на мг білка. Рівень вмісту окисно модифікованих НК оцінювали за їх екскреторним індикатором – завмістом 8-гідроксигуаніну у добовій сечі методом хроматографії на пластинках ״Силуфол״ [4, 182]; у якості хроматографічного стандарту застосовано8-гідроксигуанін з перерахунком результату у нмоль/л.

Оцінку активності аеробного та анаеробного окислення виконано шляхом визначення вмісту малату, пірувату, лактату у еритроцитах [60].

Вміст пірувату досліджено за методом Цоха-Ломпрехта, принцип проведення якого базується на тому, що в присутності лактатдегидрогенази піруват відновлюється до лактату: П+НАДН+Н+ ↔ Л+НАД+, а кількість відновленого пірувату еквівалентна кількості НАДН; визначається спектрофотометрично при λ=340 нм. Вміст малату (індикатор аеробного гліколізу) досліджено за методом Хохорста; принцип методу базується на тому, що в присутності малатдегідрогенази малат перетворюється в щавелевооцетну кислоту, а її зв’язування гідразин-гліцериновим буфером забезпечує повне окислення малату:М+НАД++ гідразин ↔ оксалоацетатгідразин+НАДН+Н2О. Утворення відновленої форми НАД еквівалентно кількості окисленого малату; реєструєть спектрометрично (λ=340 нм). За цим же методом вивчено вміст лактату (індикатор стану анаеробного гліколізу), однак метаболічний механізм, який лежить у основі визначення лактату дещо інший: Л+НАД++гідразин → гідразин-П+НАДН+Н2О, що відбувається за присутності ЛДГ. Утворення відновленої форми НАД еквівалентно кількості окисленого лактату, зміни вмісту якого реєструєть спектрометрично при λ=340 нм.

Рівень вмісту аденілових нуклеотидів визначали хроматографічним методом в системі діоксан-ізопропанол-вода-аміак (4:2:4:1), а ідентифікацію аденозиндифосфорної (АДФ), аденозинмонофосфорної (АМФ) та аденозинтрифосфорної (АТФ) кислот виконано в УФ-зоні на «УФС – 365» при λ=260 нм [56].

Оцінку загальної неспецифічної адаптаційної реакції (ЗНАР): стрес, тренування, спокійної або підвищеної активації чи переактивації виконували за показниками лейкограми периферичної крові [21].

Застосовуючи показники периферичної крові обчислювали лейкоцитарні індекси інтоксикації (ЛІІ):

– лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліф Я. Я. (ЛІІК) [44] за формулою: ЛІІК=(4×Мі+3×Ю+2×ПЯН+СЯН)×  
×(Пл+1) / (ЛФЦ+МНЦ)–(ЕНФ+1), де Мі — мієлоцити, Ю — юні, ПЯН — паличкоядерні нейтрофіли, СЯН — сегментоядерні нейтрофіли, Пл — плазматичні клітини Тюрка, ЛФЦ — лімфоцити, МНЦ — моноцити, ЕНФ — еозинофіли;

– лейкоцитарний індекс інтоксикації за спрощеною формулою В. К. Островського (ЛІІО) [65]: ЛІІО=плазмоцити+метамієлоцити+  
+ПЯН+СЯН / ЛФЦ+МНЦ+ЕНФ;

– нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт (НЛК) [21] за формулою: НЛК=ЛФЦ / СЯН;

– загальний індекс активності запалення (ЗІАЗ) [9] за формулою ЗІАЗ=ЛШОЕ+НШОЕ+ННШОЕ, де ЛШОЕ — індекс лейкоцити ШОЕ (кількість лейкоцитів у 1 л × ШОЕ, мм/год, / 10), НШОЕ — індекс нейтрофіли ШОЕ (відсоток нейтрофілів× ШОЕ, мм/год) / 100), ННШОЕ — індекс нейтрофіли несегментоядерні ШОЕ (відсоток нейтрофілів несегментоядерних × ШОЕ, мм /год / 10).

Попередня оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро-Уілка (Shapiro-Wilk W test) виявила, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики [57].

Аналіз якісних показників здійснено із визначенням абсолютних та відсоткових частотних характеристик, вірогідність відмінностей між вибірками оцінено за допомогою кутового перетворення Фішера або двостороннього точного критерію Фішера (Fisher exact) шляхом порівняння частотних параметрів або побудови таблиць спряженості, величину емпіричного кута позначали літерою ϕ.

При аналізі кількісних показників для характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Mе) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me [LQ; UQ]. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерія Манна-Уітні (Mann-Whitney), у залежних групах — Вілкоксона (Wilcoxon).

Оцінку параметрів зв’язку показників проводили методом парної рангової кореляції за Спірменом (Spearman) із обчисленням коефіцієнту кореляції R.

Порівняння абсолютних величин коефіцієнтів кореляції здійснювали за двостороннім критерієм Стьюдента (у відповідному стандартному модулі пакету програм статистичного аналізу).

Визначення тертилів проведено за 33,3 та 66,6 процентилями.

За допомогою покрокового дискримінантного аналізу виокремлено найбільш діагностично значущі показники і обчислено відповідні їм коефіцієнти, що дозволило запропонувати розрахункові математичні функції.

Комплексну оцінку даних виконано за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей (поворот системи координат таким чином, щоб фактори стали ортогональними, тобто мінімально корелювали один з одним і максимально – з реальними змінними) [57].

Порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу Вальда А. у модифікації Гублера Є. В. дозволив визначити діагностичну цінність, про­гностичне значення і силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп і прогностичні коефіцієнти [22, 24,208]. Основними критеріями для оцінки прогностичної значимості окремих клінічних ознак були: сила впливу фактора (η2; %), його інформативність (I; біт), що визначалися за стандартною методикою [47].

Розраховували наступні показники діагностичної цінності: чутливість (відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно позитивних та помилково негативних (ПН) результатів), специфічність (відношення істинно негативних (ІН) до суми істинно негативних та помилково позитивних (ПП) результатів), позитивну передбачувальну цінність (ППЦ, відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно позитивних та ПП результатів), негативну передбачувальну цінність (НПЦ) — відношення ІН до суми ІН та ПН.

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості р обрано 0,05 [57]. У випадку множинних порівнянь застосовували поправку Бонфероні (за критичне значення р брали добуток порогового значення р 0,05 та кількості співставлень) [71].

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеритику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення MicrosoftExcel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852) [58], усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q) [71].

Роботу виконано з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, міжнародних етичних норм у науці та стандартів біомедичних досліджень.

Деонтологічні аспекти дослідження вирішено у межах існуючих Міжнародних конвенцій та законодавства України, принципів біоетики в медичних дослідженнях. Робота виконана відповідно до вимог Європейської конвенції (Страсбург, 18.03.1986р.), директиви Ради Європейського економічного товариства (Страсбург, 21.11.1986 р.), Статуту Української асоціації з біоетики та нормами GLP (1992 р.), відповідно до вимог та нормам ІСН С8Р (2002 р.) і типового Положення з питань етики МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. та розглянута і позитивно оцінена комісією з біоетики ХНМУ.

**РОЗД****ІЛ 3**

**КОРЕКЦІЯ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В СИСТЕМІ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ: ФЕРМЕНТАТИВНО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Вивчено особливості окисно-відновного метаболізму, зокрема ферментативного ланцюга та рівня накопичення продуктів окиснення ліпідів мембран клітин, у хворих на рак грудної залози з різними варіантами інтраопераційної інтенсивної терапії (ІІТ).

Аналіз ферментативного ланцюга ОВМ хворих на РГЗ виявив, що у доопераційному періоді пацієнтки порівнюваних груп не відрізнялися (група А та група Б, відповідно) за показниками активності СОД (151,2±9,01 у.о./хв та 164,1±18,8 у.о./хв, р>0,05), ГПР (33,79±1,28 у.о./хв та 38,58±2,74 у.о./хв, р>0,05) та за вмістом у плазмі крові α-ТФА (1,050±0,018 мкмоль/л та 1,011±0,097 мкмоль/л, р>0,05), тоді як середні рівні активності КАТ були дещо вищими серед пацієнток групи Б (відповідно 6,38±0,09 у.о./хв та 8,92±0,93 у.о./хв, р<0,05).

Водночас, на етапах подальшого клініко-біохімічного моніторингу (КБМ)пацієнтів групи А виявлено: відсутність зміни активності СОД та ГПР, достовірне зростання активності КАТ на 2 добу (з 6,38±0,09 у.о./хв до 7,18±0,04 у.о./хв, р<0,05) та 1 тиждень (до 8,11±0,061у.о./хв, р<0,05) періодах, а також зростання вмісту α-ТФА на 2-у добу (з 1,050±0,018 мкмоль/л до мкмоль/л, р<0,05) та 1-й тиждень (до 1,646±0,016мкмоль/л, р<0,05) післяопераційних періодах. Наведене свідчить на користь незадовільного ферментативного забезпечення ОВМ у пацієнток на 2-у добу та 1-й тиждень після виконання РМЕ, табл. 3.1.

*Таблиця 3.1*

**Індикатори стану про- та антиоксидантного захисту на етапах інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  про- та  антиоксидантного захисту хворих | | Періоди оцінки ефективності  інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопераційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тижнедь |
| Активність СОД, у.о./хв | n1=57 | 151,2±9,01 | 159,5±0,69 | 159,6±0,91 |
| n2=69 | 164,1±18,8 | 226,0±3,7 а, б | 232,6±6,84 а |
| Активність  КАТ, у.о./хв | n1=57 | 6,38±0,09 | 7,18±0,04 б | 8,11±0,061 б |
| n2=69 | 8,92±0,93 а | 10,49±0,30 а | 11,98±0,50 а, б |
| Активність  ГПР, у.о./хв | n1=57 | 33,79±1,28 | 32,32±0,21 | 31,85±0,32 |
| n2=69 | 38,58±2,74 | 46,70±0,91 а, б | 54,40±1,39 а, б |
| Вміст α-ТФА, мкмоль/л | n1=57 | 1,050±0,018 | 1,616±0,018 б | 1,646±0,026 |
| n2=69 | 1,011±0,097 | 1,830±0,020 а, б | 2,03±0,070 а, б |
| Вміст ДК,  мкмоль/л | n1=57 | 0,521±0,023 | 0,465±0,008 б | 0,347±0,017 б |
| n2=69 | 0,490±0,030 | 0,387±0,010 а, | 0,291±0,019 а, б |
| Вміст МДА, мкмоль/л | n1=57 | 0,726±0,007 | 0,714±0,003 | 0,674±0,005 б |
| n2=69 | 0,693±0,050 | 0,521±0,020 а, б | 0,471±0,030 а, б |
| Вміст ТК,  мкмоль/л | n1=57 | 0,331±0,09 | 0,318±0,005 | 0,329±0,009 |
| n2=69 | 0,307±0,20 | 0,171±0,010 а, б | 0,182±0,010 а, б |
| Вміст NO,  мкмоль/л | n1=57 | 30,62±0,04 | 32,05±0,29 б | 30,53±0,28 б |
| n2=69 | 27,13±3,16 | 16,88±0,19 а, б | 17,37±0,44 а |

Примітки:

1.а – достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

2.б – достовірні відмінності змін показника у порівнянні з попереднім періодом, при р<0,05.

Додатковим свідченням цьому є достовірні, але незначні вмісту продуктів перекисногоокиснення ліпідів мембран клітин. Так, вміст МДА (у доопераційному - 0,726±0,007 мкмоль/л, на 2-у добу— 0,714±0,003 мкмоль/л, р>0,05) та ТК (у доопераційному - 0,331±0,09 мкмоль/л, на 2-у добу — 0,318±0,005 мкмоль/л, р>0,05) у післяопераційному періоді практично не змінився. При цьому, на 2-у добу серед пацієнток групи А зареєстровано достовірне зменшення вмісту ДК (з 0,521±0,023 мкмоль/л до 0,465±0,008 мкмоль/л, р<0,05) та зростання вмісту NO-метаболітів (з 30,62±0,04 мкмоль/л до 32,05±0,29мкмоль/л, р<0,05). На 1-й тиждень серед хворих групи А рівень вмісту ТК залишався без змін (у доопераційному - 0,331±0,09 мкмоль/л, на 1-й тиждень — 0,329±0,009 мкмоль/л, р>0,05), а рівень вмісту NO-метаболітів, після достовірного зростання на 2-у добу, знову повернувся до вихідних значень (у доопераційному — 30,62±0,04 мкмоль/л, на 1-й тиждень — 30,53±0,28 мкмоль/л, р>0,05). Зміни вмісту МДА та ДК характеризувалися достовірним (р<0,05) зменшенням у порівнянні з доопераційним періодом.

Отже, ферментативно-метаболічні особливості ОВМ пацієнток групи А на етапах КБМ наступні: у доопераційному періоді вони не відрізнялись за основними індикаторами ОВМ від пацієнток групи Б; виключенням є лише дещо більш низька активність КАТ; на 2-у добу мало місце незадовільне (та різноспрямоване) ферментативне забезпечення ОВМ, що достовірно проявлялось лише зростанням активності КАТ та вмісту α-ТФА при незмінній у порівнянні з доопераційним періодом активності інших ферментів на тлі збереження високих рівнів метаболітівокиснення: МДА і ТК; на 1-й тиждень — мала місце лише часткова активація ферментативного ланцюга при накопиченні ТК та NO-залежних метаболітів (рис. 3.1).



доопераційний 2 1

період день тиждень

Рис. 3.1. Динаміка змін (стандартизовані індекси) вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів мембран клітин на етапах клініко-біохімічного моніторингу ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на РГЗ

Узагальнений аналіз динамічних змін ферментативно-метаболічного забезпечення ОВП хворих порівнюваних груп виконано з використанням стандартизованих метаболічних індексів на етапах клініко-біохімічного моніторингу (рис. 3.2).

Як продемонстровано на рис. 3.2, серед пацієнток групи Б найбільш виразними змінами ферментативного забезпечення на 2-у добу та 1-й тиждень були (у ранговій послідовності): зростання вмісту α-ТФА (з 1,011±0,097 мкмоль/л до 2,03±0,070 мкмоль/л), СОД (з 164,1±18,8 у.о./хв до 232,6±6,84 у.о./хв, р<0,01), ГПР (з 38,58±2,74 у.о./хв до 54,40±1,39 у.о./хв, р<0,001) та каталази.



доопераційний 2 1

періоддень тиждень

Рис. 3.2. Динаміка змін (стандартизовані індекси) індикаторів ферментативного ланцюга окиснювального гомеостазу та етапах клініко-біохімічного моніторингу ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на РГЗ

Ця ферментативна активність системи антиоксидантного захисту, з оглядом на інтраопераційність інтенсивної терапії, може пояснюватися як впливом застосованих засобів, так і опосередковану ними активацію «власних резервів». Збереження тенденції зо зростання активності ферментативного ланцюга захисту на 1-му тижні КБМ є лише свідченням сталості ефекту застосування ІІТ.

Оцінено індикатори стану про- та антиоксидантного захисту на етапах оцінки ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням віку (табл. 3.2).

*Таблиця 3.2*

**Індикатори стану про- та антиоксидантного захисту на етапах оцінки ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням віку**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  про- та  антиоксидантного захисту хворих | | Періоди оцінки ефективності  інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопераційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Пацієнти віком до 60 років | | | | |
| Активність СОД, у.о./хв | n3=39 | 152,7±8,32 | 157,9±0,66 | 158,0±0,89 |
| n4=52 | 165,7±19,0 | 223,7±3,5 а, б | 230,3±6,78 а |
| Активність  КАТ, у.о./хв | n3=39 | 6,40±0,11 | 7,10±0,02 б | 8,00±0,04 б |
| n4=52 | 9,00±0,95 а | 10,40±0,30 а | 11,90±0,50 а, б |
| Активність  ГПР, у.о./хв | n3=39 | 34,10±1,26 | 32,00±0,19 | 31,50±0,30 |
| n4=52 | 39,00±2,72 | 46,20±0,89 а, б | 53,90±1,37 а, б |
| Вміст α-ТФА, мкмоль/л | n3=39 | 1,061±0,018 | 1,600±0,016 б | 1,630±0,025 |
| n4=52 | 1,021±0,097 | 1,812±0,018 а, б | 2,010±0,068 а, б |
| Вміст ДК,  мкмоль/л | n3=39 | 0,526±0,021 | 0,470±0,010 б | 0,350±0,019 б |
| n4=52 | 0,495±0,030 | 0,391±0,013 а, | 0,294±0,021 а, б |
| Вміст МДА, мкмоль/л | n3=39 | 0,733±0,007 | 0,721±0,005 | 0,681±0,007 б |
| n4=52 | 0,700±0,050 | 0,526±0,022 а, б | 0,476±0,032 а, б |
| Вміст ТК,  мкмоль/л | n3=39 | 0,334±0,09 | 0,321±0,007 | 0,332±0,011 |
| n4=52 | 0,310±0,20 | 0,173±0,011 а, б | 0,184±0,011 а, б |
| Вміст NO,  мкмоль/л | n3=39 | 30,93±0,04 | 32,37±0,30 б | 30,84±0,31 б |
| n4=52 | 27,40±3,15 | 17,05±0,21 а, б | 17,54±0,46 а |

*Продовж. табл. 3.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  про- та  антиоксидантного захисту хворих | | Періоди оцінки ефективності  інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопераційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Пацієнти віком 60 років і більше | | | | |
| Активність СОД, у.о./хв | n5=18 | 149,1±7,77 | 161,1±0,70 | 161,2±0,92 |
| n6=17 | 162,5±15,6 | 228,2±3,7 а, б | 234,9±6,86 а |
| Активність  КАТ, у.о./хв | n5=18 | 6,32±0,07 | 7,25±0,06 б | 8,19±0,08 б |
| n6=17 | 8,83±0,93 а | 10,59±0,30 а | 12,10±0,50 а, б |
| Активність  ГПР, у.о./хв | n5=18 | 33,45±1,28 | 32,64±0,21 | 32,16±0,32 |
| n6=17 | 38,19±2,76 | 47,16±0,95 а, б | 54,93±1,44 а, б |
| Вміст α-ТФА, мкмоль/л | n5=18 | 1,040±0,016 | 1,632±0,018 б | 1,662±0,026 |
| n6=17 | 1,001±0,095 | 1,848±0,022 а, б | 2,050±0,072 а, б |
| Вміст ДК,  мкмоль/л | n5=18 | 0,516±0,023 | 0,460±0,006 б | 0,343±0,015 б |
| n6=17 | 0,485±0,030 | 0,364±0,010 а, | 0,273±0,019 а, б |
| Вміст МДА, мкмоль/л | n5=18 | 0,719±0,007 | 0,707±0,005 | 0,667±0,007 б |
| n6=17 | 0,686±0,053 | 0,489±0,023 а, б | 0,442±0,033 а, б |
| Вміст ТК,  мкмоль/л | n5=18 | 0,328±0,100 | 0,315±0,004 | 0,326±0,007 |
| n6=17 | 0,304±0,210 | 0,161±0,010 а, б | 0,171±0,010 а, б |
| Вміст NO,  мкмоль/л | n5=18 | 30,31±0,05 | 31,72±0,30 б | 30,22±0,29 б |
| n6=17 | 26,86±3,18 | 15,86±0,19 а, б | 16,32±0,44 а |

Примітки:

1. а — достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

2. б— достовірні відмінності змін показника у порівнянні з попереднім періодом, при р<0,05.

Віковий аспект індикаторів стану про- та антиоксидантного захисту на етапах оцінки ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози оцінено у відсотках відносно доопераційного стану (рис. 3.3).

Рис. 3.3. Віковий аспект індикаторів стану про- та антиоксидантного захисту на етапах оцінки ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози (у % відносно доопераційного стану)

З урахуванням анестезіологічного забезпечення оцінено індикатори стану про- та антиоксидантного захисту на етапах інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози (табл. 3.3).

*Таблиця 3.3*

**Індикатори стану про- та антиоксидантного захисту на етапах оцінки ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням анестезіологічного забезпечення**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  про- та  антиоксидантного захисту хворих | | Періоди оцінки ефективності  інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопераційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Схема: діпрофол, фентаніл, кетамін | | | | |
| Активність СОД, у.о./хв | n7=29 | 153,7±8,35 | 157,9±0,67 | 158,5±0,90 |
| n8=34 | 165,3±19,1 | 225,0±3,6 а, б | 231,9±6,79 а |
| Активність  КАТ, у.о./хв | n7=29 | 6,39±0,10 | 7,16±0,03 б | 8,10±0,05 б |
| n8=34 | 8,93±0,94 а | 10,50±0,31 а | 12,00±0,51 а, б |
| Активність  ГПР, у.о./хв | n7=29 | 33,78±1,27 | 32,31±0,20 | 31,84±0,31 |
| n8=34 | 38,57±2,73 | 46,69±0,90 а, б | 54,39±1,38 а, б |
| Вміст α-ТФА, мкмоль/л | n7=29 | 1,051±0,019 | 1,615±0,017 б | 1,645±0,025 |
| n8=34 | 1,010±0,096 | 1,831±0,019 а, б | 2,02±0,069 а, б |
| Вміст ДК,  мкмоль/л | n7=29 | 0,520±0,022 | 0,466±0,009 б | 0,348±0,018 б |
| n8=34 | 0,489±0,029 | 0,388±0,011 а, | 0,292±0,020 а, б |
| Вміст МДА, мкмоль/л | n7=29 | 0,724±0,006 | 0,716±0,004 | 0,676±0,006 б |
| n8=34 | 0,691±0,049 | 0,523±0,021 а, б | 0,473±0,031 а, б |
| Вміст ТК,  мкмоль/л | n7=29 | 0,329±0,08 | 0,320±0,006 | 0,331±0,010 |
| n8=34 | 0,305±0,19 | 0,173±0,011 а, б | 0,184±0,011 а, б |
| Вміст NO,  мкмоль/л | n7=29 | 30,60±0,03 | 32,07±0,29 б | 30,55±0,29 б |
| n8=34 | 27,11±3,15 | 16,89±0,20 а, б | 17,39±0,45 а |

*Продовж. табл. 3.3*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  про- та  антиоксидантного захисту хворих | | Періоди оцінки ефективності  інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопераційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Схема: діпрофол, фентаніл | | | | |
| Активність СОД, у.о./хв | n9=28 | 149,7±7,78 | 163,3±0,71 | 165,3±0,93 |
| n10=35 | 158,5±15,7 | 229,9±3,8 а, б | 236,2±6,87 а |
| Активність  КАТ, у.о./хв | n9=28 | 6,35±0,08 | 7,19±0,05 б | 8,12±0,07 б |
| n10=35 | 8,91±0,92 а | 10,48±0,29 а | 11,97±0,49 а, б |
| Активність  ГПР, у.о./хв | n9=28 | 33,80±1,29 | 32,33±0,22 | 31,86±0,33 |
| n10=35 | 38,59±2,75 | 46,71±0,92 а, б | 54,41±1,40 а, б |
| Вміст α-ТФА, мкмоль/л | n9=28 | 1,049±0,017 | 1,617±0,019 б | 1,647±0,027 |
| n10=35 | 1,010±0,096 | 1,831±0,021 а, б | 2,04±0,071 а, б |
| Вміст ДК,  мкмоль/л | n9=28 | 0,522±0,024 | 0,464±0,007 б | 0,346±0,016 б |
| n10=35 | 0,491±0,031 | 0,386±0,009 а, | 0,290±0,018 а, б |
| Вміст МДА, мкмоль/л | n9=28 | 0,728±0,008 | 0,716±0,004 | 0,676±0,006 б |
| n10=35 | 0,695±0,051 | 0,523±0,021 а, б | 0,473±0,031 а, б |
| Вміст ТК,  мкмоль/л | n9=28 | 0,333±0,10 | 0,316±0,003 | 0,327±0,008 |
| n10=35 | 0,309±0,21 | 0,169±0,009 а, б | 0,180±0,009 а, б |
| Вміст NO,  мкмоль/л | n9=28 | 30,62±0,04 | 32,05±0,29 б | 30,53±0,28 б |
| n10=35 | 27,15±3,17 | 16,86±0,18 а, б | 17,36±0,43 а |

Примітки:

1.а – достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

2.б – достовірні відмінності змін показника у порівнянні з попереднім періодом, при р<0,05.

Стандартизація показників стану про- та антиоксидантного захисту на етапах оцінки ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залозиза відсотками відносно доопераційного стану демонструє відсутність істотних відмінностей за різних схем анестезіологічного забезпечення (рис. 3.4).

**Резюме**

Таким чином, одним із базових напрямків інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на РГЗ при хірургічному втручанні шляхом проведення квадрантектомії з лімфодисекцією є корекція ОВМ, яка має бути спрямована на гармонізацію (замісну або природну активацію) ферментативного забезпечення цих процесів з метою зниження вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів мембран клітин та профілактики метаболічних розладів, пов’язаних з накопиченням ТК та NO-залежних метаболітів.

Аналіз ефективності удосконаленої інтраопераційної інтенсивної терапії (пацієнтки групи Б) виявив, що вже га 2-у добу мало місце достовірне зростання активності СОД, КАТ, ГПР та вмісту α-ТФА у плазмі з подальшим стійким (на 1-му тижні) ефектом (див. рис. 3.1). Одночасно, зменшення вмісту у плазмі крові ДК, МДА, ТК та NO-залежних метаболітів свідчить про ефективність ІІТ щодо корекції метаболічних порушень та досягнення випереджаючого ефекту (антиоксидантна протекція можливих наступних негативних впливів, наприклад хіміотерапії).

Вікові особливості структури показників ПОЛ-АОЗ та ефективності проводимої терапії полягають у тому, що вихідні параметри характеризуються більшою активацією оксидантного статусу на фоні виразнішого пригнічення захисних ферментативних та неферментативних механізмів у контингенті осіб віком понад 60 років.

Відмінності параметрів окиснювально-відновного балансу за різних схем анестезіологічного забезпечення не досягли статистично значимих рівнів.

Рис. 3.4. Стандартизовані індикатори стану оксидативного балансу у хворих на рак грудної залози залежно від схеми анестезіологічного забезпечення (у % відносно доопераційного стану); схема 1 — діпрофол, фентаніл, кетамін, схема 2 — діпрофол, фентаніл

Перспективи подальших досліджень пов’язані з вивченням патогенетичних особливостей впливу продуктів перекисногоокиснення білків та нуклеїнових кислот на метаболічний профіль хворих на РГЗ, оцінкою ефективності корекції цих порушень з метою індивідуалізації інтраопераційної інтенсивної терапії і профілактики післяопераційних метаболічних розладів та когнітивних дисфункцій.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Шульга М. В. Корекція окислювального гомеостазу в системі інтраопераційної інтенсивної терапії: ферментативно-метаболічні особливості хворих на рак грудної залози / М. В. Красносельський, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — Т. 3, № 4 (115). — С. 150–155.

2. Шульга М. В. Логіко-статистичне обґрунтування заходів поліпшення періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнтів з раком грудної залози / А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Медицина сьогодні і завтра. — 2016. — № 2–3.— С. 57–60.

3. Shulga N. V. Intraoperative intensive therapy system: enzymatic and metabolic characteristics of the patient with breast cancer / N. V. Shulga // Медицина XXIстоліття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 27 листопада 2014 р. — Харків, 2014. — С. 149–151.

4. Шульга М. В. Порівняльна ефективність впливу антиоксидантів на окислювальний гомеостаз при інтраопераційній інтенсивній терапії хворих на рак грудної залози / М. В. Шульга // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали VIII Науково-практичної конференції, Тернопіль, 1 лютого 2015 р. — Тернопіль, 2015. — С. 105–106.

10. Shulga N. V. Enzymatic and metabolic characteristics of the patient with breast cancer in intraoperative intensive therapy system / М. В. Шульга // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Львів, 25–26 вересня 2015 р. — Львів, 2015. — С. 73–77.

РОЗДІЛ 4

ІНТЕНСИВНА ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: СТАН ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ПЛАЗМИ ЯК ІНДИКАТОР ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ ПРОТЕКЦІЇ

Ефективність лікування хворих на злоякісні новоутворення значною мірою залежить від біологічних особливостей неоплазій і стану захисних сил організму пухлиноносія [1]. Окисно-відновний метаболізм (ОВМ) при онкологічній патології досліджується достатньо активно, оскільки його порушення з одного боку, розглядаються у якості одного із механізмів формування та розвитку онкологічних захворювань, з іншого – проведення неоад’ювантної терапії та радикальних хірургічних втручань самі по собі можуть бути триггерними факторами. Досліджуючи метаболічні механізми при онкологічних захворюваннях з використанням новітніх біохімічних та імунологічних методів доведено, щоокисна модифікація білків (ОМБ) та нуклеїнових кислот (НК) плазми крові може призводити до накопичення альдегідних (АП) та карбонільних (КП) продуктів, виявлення яких у спонтанних (С) та індукованих (І) реакціях може свідчити про ефективність інтенсивної терапії.

Вивчено особливості окисно-відновного метаболізму, зокрема активності окисної модицікації та ступеня деструкції білків плазми крові у хворих на РГЗ з різними варіантами інтраопераційної інтенсивної терапії.

При дослідженні спонтанної ОМБ на до- та післяопераційних етапахз’ясовано, що вміст альдегідних продуктів спонтанної окисної модифікації білка (САП) в порівнюваних групах пацієнтів на доопераційному етапі коливався у межах (78,0-83,0) у.о./мг білка та достовірно не відрізнявся (відповідно 82,44±1,14 у.о./мг білка та 82,18±0,34 у.о./мг білка, р>0,05). Однак, у вже на 2-у добу серед пацієнтів групи n2 зареєстровано достовірне зменшення альдегідних продуктів ОМБ і в порівнянні з операційним періодом (відповідно 82,18±0,34 у.о./мг білка та 74,13±0,96 у.о./мг білка), і в порівнянні з пацієнтами, які не отримували удосконалену ІІТ (відповідно 80,95±1,57 у.о./мг білка та 74,13±0,96 у.о./мг білка). На 1-й тиждень мало місце подальше достовірне зменшення рівня вмісту альдегідних продуктів ОМБ серед пацієнтів порівнюваних груп, однак більш виразним це зменшення зареєстровано серед пацієнтів з антиоксидантною інтраопераційною протекцією (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*

**Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків та нуклеїнових кислот | | Періоди оцінки ефективності інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| САП,  у.о./мг білка | n1=57 | 82,44±1,14 | 80,95±1,57 | 76,83±2,67 б |
| n2=69 | 82,18±0,34 | 74,13±0,96 а, б | 68,07±1,43 а, б |
| СКП,  у.о./мг білка | n1=57 | 100,0±1,26 | 94,69±1,63 б | 85,77±3,44 б |
| n2=69 | 100,20±0,68 | 85,51±0,88 а, б | 81,29±2,52 б |
| СД ,  у.о./мг білка | n1=57 | 1,904±0,019 | 1,863±0,013 б | 1,760±0,039 б |
| n2=69 | 1,875±0,025 | 1,748±0,020 а, б | 1,710±0,030 |
| СС ,  у.о./мг білка | n1=57 | 0,235±0,014 | 0,238±0,005 | 0,249±0,010 |
| n2=69 | 0,231±0,010 | 0,191±0,009 а, б | 0,201±0,010 а |
| СК ,  у.о./мг білка | n1=57 | 0,115±0,004 | 0,109±0,002 | 0,099±0,010 |
| n2=69 | 0,112±0,003 | 0,089±0,001 а, б | 0,092±0,001 |

*Продовж. табл. 4.1*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків та нуклеїнових кислот | | Періоди оцінки ефективності інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| ІАП,  у.о./мг білка | n1=57 | 769,9±19,90 | 764,0±5,60 | 760,7±13,12 |
| n2=69 | 741,6±21,54 | 687,0±13,11 а, б | 617,9±14,47 а, б |
| ІКП,  у.о./мг білка | n1=57 | 705,2±15,01 | 697,11±6,71 | 704,7±10,42 |
| n2=69 | 681,2±18,51 | 578,6±10,86 а, б | 585,1±20,40 а |
| ІД,  у.о./мг білка | n1=57 | 2,234±0,016 | 2,188±0,012 б | 2,224±0,015 |
| n2=69 | 2,161±0,054 | 1,927±0,017 а, б | 1,918±0,031 а |
| ІС ,  у.о./мг білка | n1=57 | 0,399±0,011 | 0,365±0,004 б | 0,348±0,008 б |
| n2=69 | 0,373±0,024 | 0,309±0,008 а, б | 0,292±0,016 а |
| ІК ,  у.о./мг білка | n1=57 | 0,307±0,011 | 0,294±0,004 | 0,312±0,005 б |
| n2=69 | 0,314±0,004 | 0,251±0,004 а | 0,243±0,007 а |
| НК,  нмоль/л | n1=57 | 0,570±0,021 | 0,538±0,005 б | 0,541±0,014 |
| n2=69 | 0,540±0,029 | 0,330±0,020 а, б | 0,262±0,020 а, б |

Примітки:

1. ОМБ – окисна модифікація білків плазми крові; НК – нуклеїнові кислоти; АП – альдегідні продукти; КП – карбонільні продукти; І – в індукованих реакціях; С – в спонтанних реакціях;

2.а – достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

3.б – достовірні відмінності змін показника у порівннні з попереднім періодом, при р<0,05.

Зазначимо, що рівень вмісту АП у індукованих реакція (ІАП), на відміну від пацієнтів контрольної групи, серед пацієнтів з інтраопераційною антиоксидантною протекцією, достовірно зменшувався (доопераційний період — 741,6±21,54 у.о./мг білка; 2-а доба — 687,0±13,11 у.о./мг білка; 1-й тиждень — 617,9±14,47 у.о./мг білка).

При дослідженні спонтанної ОМБ на до- та післяопераційних етапахз’ясовано, що вміст карбонільних продуктів спонтанної окисної модифікації білка (СКП) в порівнюваних групах пацієнтів на доопераційному етапі коливався у межах (98,0-106,0) у.о./мг білка та достовірно не відрізнявся (відповідно 100,0±1,26 у.о./мг білка та 100,20±0,68 у.о./мг білка, р>0,05). На 2‑у добу серед пацієнтів групи n2 зареєстровано достовірне зменшення карбонільних продуктів ОМБ і в порівнянні з доопераційним періодом (відповідно 100,20±0,68 у.о./мг білка та 85,51±0,88у.о./мг білка), і в порівнянні з пацієнтами, які не отримували удосконалену ІІТ (відповідно 94,69±1,63у.о./мг білка та 85,51±0,88у.о./мг білка). На 1-й тиждень мало місце подальше достовірне зменшення рівня вмісту карбонільних продуктів ОМБ серед пацієнтів порівнюваних груп, однак більш виразним це зменшення зареєстровано серед пацієнтів з антиоксидантною інтраопераційною протекцією.

Зазначимо, що рівень вмісту КП у індукованих реакція (ІКП), на відміну від пацієнтів контрольної групи, серед пацієнтів з інтраопераційною антиоксидантною протекцією достовірно зменшувався (доопераційний період — 681,2±18,51 у.о./мг білка; 2-а доба — 578,6±10,8 у.о./мг білка; 1-й тиждень — 585,1±20,40у.о./мг білка).

Таким чином, ІІТ із застосуванням АЗ впливає на активність ОМБ, що проявляється насамперед сталим зменшенням накопичення альдегідних та карбонільних продуктів. Тоді як відсутність інтраопераційної антиоксидантної протекції тимчасово зменшує рівень вмісту АП у спонтанних реакціях транзиторно зменшує рівень КП та не впливає на зменшення резервів ОМБ (рис. 4.1).



доопераційний2 1

періоддень тиждень

Рис. 4.1. Стандартизовані (рівень до лікування прийнято за 1,0) показники спонтанної окисної модифікації білків плазми крові та етапах контролю ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози

Аналіз ступеня деструкції білків виявив, що ІІТ з використанням АЗ на 2-у добу достовірно зменшує кількість дрібних білкових фрагментів, як у спонтанних (СД) реакціях (відповідно1,875±0,025 у.о./мг білка до 1,748±0,020 у.о./мг білка, р<0,05), так і при індукованих станах (відповідно з 2,161±0,054 у.о./мг білкадо 1,927±0,017 у.о./мг білка, р<0,05).

Виконання ІІТ з використанням АЗ на 2 добу також достовірно зменшує кількість крупних білкових фрагментів, як у спонтанних (СК) реакціях (відповідно з 0,112±0,003 у.о./мг білка до 0,089±0,001у.о./мг білка, р<0,05), так і при індукованих (ІК) станах (відповідно з 0,314±0,004 у.о./мг білка до 0,251±0,004у.о./мг білка, р<0,05); чого не зареєстровано серед пацієнтів контрольної групи (рис. 4.2).



доопераційний2 1

періоддень тиждень

Рис. 4.2. Стандартизовані (рівень до лікування прийнято за 1,0) показники індукованої окисної модифікації білків плазми крові та етапах контролю ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози.

Рівень вмісту 8-гідроксигуаніну як індикатора окисно модифікованих нуклеїнових кислот на доопераційному етапі серед пацієнтів порівнюваних груп не відрізнявся (відповідно становив 0,570±0,021 нмоль/л та 0,540±0,029 нмоль/л, р>0,05) та під впливом ІІТ з застосуванням АЗ достовірно і стабільно зменшувався (на 2-у добу — до 0,330±0,020 нмоль/л; на 1-й тиждень — до 0,262±0,020 нмоль/л). За відсутності АЗ в системі ІІТ зміни вмісту НК мали транзиторний характер та у післяопераційному періоді не відрізнялись від доопераційного (відповідно 0,570±0,021 нмоль/л та 0,541±0,014 нмоль/л, р>0,05).

Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням віку демонструють більш виразні відмінності серед осіб віком 60 і більше років (табл. 4.2).

*Таблиця 4.2*

**Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням віку**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків та нуклеїнових кислот | | Періоди оцінки ефективності інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Пацієнтки віком до 60 років | | | | |
| САП,  у.о./мг білка | n3=39 | 83,26±1,14 | 80,14±1,57 | 76,06±2,67 б |
| n4=52 | 83,00±0,34 | 73,39±0,96 а, б | 67,39±1,43 а, б |
| СКП,  у.о./мг білка | n3=39 | 101,00±1,26 | 93,74±1,63 б | 84,91±3,44 б |
| n4=52 | 101,20±0,68 | 84,65±0,88 а, б | 80,48±2,52 б |

*Продовж. табл. 4.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків та нуклеїнових кислот | | Періоди оцінки ефективності інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| СД ,  у.о./мг білка | n3=39 | 1,923±0,019 | 1,844±0,013 б | 1,742±0,039 б |
| n4=52 | 1,894±0,025 | 1,731±0,020 а, б | 1,693±0,030 |
| СС ,  у.о./мг білка | n3=39 | 0,237±0,014 | 0,236±0,005 | 0,247±0,010 |
| n4=52 | 0,233±0,010 | 0,189±0,009 а, б | 0,199±0,010 а |
| СК ,  у.о./мг білка | n3=39 | 0,116±0,004 | 0,110±0,002 | 0,100±0,010 |
| n4=52 | 0,113±0,003 | 0,090±0,001 а, б | 0,093±0,001 |
| ІАП,  у.о./мг білка | n3=39 | 777,6±19,90 | 771,6±5,60 | 768,3±13,12 |
| n4=52 | 749,0±21,54 | 693,9±13,11 а, б | 624,1±14,47 а, б |
| ІКП,  у.о./мг білка | n3=39 | 712,3±15,01 | 704,1±6,71 | 711,7±10,42 |
| n4=52 | 688,0±18,51 | 584,4±10,86 а, б | 591,0±20,40 а |
| ІД,  у.о./мг білка | n3=39 | 2,256±0,016 | 2,166±0,012 б | 2,202±0,015 |
| n4=52 | 2,183±0,054 | 1,908±0,017 а, б | 1,899±0,031 а |
| ІС ,  у.о./мг білка | n3=39 | 0,403±0,011 | 0,361±0,004 б | 0,345±0,008 б |
| n4=52 | 0,377±0,024 | 0,306±0,008 а, б | 0,289±0,016 а |
| ІК ,  у.о./мг білка | n3=39 | 0,310±0,011 | 0,297±0,004 | 0,315±0,005 б |
| n4=52 | 0,317±0,004 | 0,254±0,004 а | 0,245±0,007 а |
| НК,  нмоль/л | n3=39 | 0,576±0,021 | 0,543±0,005 б | 0,546±0,014 |
| n4=52 | 0,545±0,029 | 0,333±0,020 а, б | 0,265±0,020 а, б |
| Пацієнти віком 60 років і більше | | | | |
| САП,  у.о./мг білка | n5=18 | 81,62±1,14 | 81,74±1,57 | 77,58±2,67 б |
| n6=17 | 81,36±0,34 | 74,86±0,96 а, б | 68,74±1,43 а, б |
| СКП,  у.о./мг білка | n5=18 | 99,00±1,26 | 95,62±1,63 б | 86,61±3,44 б |
| n6=17 | 99,2±0,68 | 86,35±0,88 а, б | 82,09±2,52 б |
| СД ,  у.о./мг білка | n5=18 | 1,885±0,019 | 1,881±0,013 б | 1,777±0,039 б |
| n6=17 | 1,856±0,025 | 1,765±0,020 а, б | 1,727±0,030 |

*Продовж. табл. 4.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків та нуклеїнових кислот | | Періоди оцінки ефективності інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| СС ,  у.о./мг білка | n5=18 | 0,233±0,014 | 0,240±0,005 | 0,251±0,010 |
| n6=17 | 0,229±0,010 | 0,193±0,009 а, б | 0,203±0,010 а |
| СК ,  у.о./мг білка | n5=18 | 0,114±0,004 | 0,108±0,002 | 0,098±0,010 |
| n6=17 | 0,111±0,003 | 0,084±0,001 а, б | 0,086±0,001 |
| ІАП,  у.о./мг білка | n5=18 | 762,2±19,90 | 756,2±5,60 | 752,9±13,12 |
| n6=17 | 734,2±21,54 | 645,3±13,11 а, б | 580,4±14,47 а, б |
| ІКП,  у.о./мг білка | n5=18 | 698,1±15,01 | 690,0±6,71 | 697,5±10,42 |
| n6=17 | 674,4±18,51 | 543,5±10,86 а, б | 569,6±20,40 а |
| ІД,  у.о./мг білка | n5=18 | 2,121±0,016 | 2,209±0,012 б | 2,246±0,015 |
| n6=17 | 2,139±0,054 | 1,946±0,017 а, б | 1,937±0,031 а |
| ІС ,  у.о./мг білка | n5=18 | 0,395±0,011 | 0,369±0,004 б | 0,351±0,008 б |
| n6=17 | 0,369±0,024 | 0,312±0,008 а, б | 0,295±0,016 а |
| ІК ,  у.о./мг білка | n5=18 | 0,304±0,011 | 0,291±0,004 | 0,309±0,005 б |
| n6=17 | 0,311±0,004 | 0,236±0,004 а | 0,228±0,007 а |
| НК,  нмоль/л | n5=18 | 0,564±0,021 | 0,533±0,005 б | 0,535±0,014 |
| n6=17 | 0,535±0,029 | 0,310±0,020 а, б | 0,246±0,020 а, б |

Примітки:

1. ОМБ – окисна модифікація білків плазми крові; НК – нуклеїнові кислоти; АП – альдегідні продукти; КП – карбонільні продукти; І – в індукованих реакціях; С – в спонтанних реакціях;

2.а – достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

3.б – достовірні відмінності змін показника у порівннні з попереднім періодом, при р<0,05.

Звертає на себе увагу те, що відмінність між лікувальними групами виразніша у контингенті літніх пацієнток (рис. 4.3).

Рис. 4.3. Стандартизовані у % відносно вихідних величин індикатори активності окисної модифікації та деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням віку

Схему анестезіологічного забезпечення враховано при характеристиці індикаторів активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози (табл. 4.3).

*Таблиця 4.3*

**Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням анестезіологічного забезпечення**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків та нуклеїнових кислот | | Періоди оцінки ефективності інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Схема: діпрофол, фентаніл, кетамін | | | | |
| САП,  у.о./мг білка | n7=29 | 82,52±1,14 | 80,87±1,57 | 76,75±2,67 б |
| n8=34 | 82,26±0,34 | 74,06±0,96 а, б | 68,00±1,43 а, б |
| СКП,  у.о./мг білка | n7=29 | 100,10±1,26 | 94,60±1,63 б | 85,68±3,44 б |
| n8=34 | 100,30±0,68 | 85,42±0,88 а, б | 81,21±2,52 б |
| СД ,  у.о./мг білка | n7=29 | 1,906±0,019 | 1,861±0,013 б | 1,758±0,039 б |
| n8=34 | 1,877±0,025 | 1,746±0,020 а, б | 1,708±0,030 |
| СС ,  у.о./мг білка | n7=29 | 0,235±0,014 | 0,238±0,005 | 0,249±0,010 |
| n8=34 | 0,231±0,010 | 0,189±0,009 а, б | 0,201±0,010 а |
| СК ,  у.о./мг білка | n7=29 | 0,115±0,004 | 0,109±0,002 | 0,099±0,010 |
| n8=34 | 0,111±0,003 | 0,088±0,001 а, б | 0,092±0,001 |
| ІАП,  у.о./мг білка | n7=29 | 770,7±19,90 | 763,2±5,60 | 759,9±13,12 |
| n8=34 | 742,3±21,54 | 686,3±13,11 а, б | 617,3±14,47 а, б |

*Продовж. табл. 4.3*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків та нуклеїнових кислот | | Періоди оцінки ефективності інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| ІКП,  у.о./мг білка | n7=29 | 705,9±15,01 | 696,4±6,71 | 704,0±10,42 |
| n8=34 | 681,9±18,51 | 578,0±10,86 а, б | 584,5±20,40 а |
| ІД,  у.о./мг білка | n7=29 | 2,236±0,016 | 2,186±0,012 б | 2,222±0,015 |
| n8=34 | 2,163±0,054 | 1,925±0,017 а, б | 1,916±0,031 а |
| ІС ,  у.о./мг білка | n7=29 | 0,403±0,011 | 0,361±0,004 б | 0,348±0,008 б |
| n8=34 | 0,377±0,024 | 0,309±0,008 а, б | 0,289±0,016 а |
| ІК ,  у.о./мг білка | n7=29 | 0,304±0,011 | 0,294±0,004 | 0,312±0,005 б |
| n8=34 | 0,317±0,004 | 0,248±0,004 а | 0,245±0,007 а |
| НК,  нмоль/л | n7=29 | 0,571±0,021 | 0,537±0,005 б | 0,540±0,014 |
| n8=34 | 0,541±0,029 | 0,333±0,020 а, б | 0,262±0,020 а, б |
| Схема: діпрофол, фентаніл | | | | |
| САП,  у.о./мг білка | n9=28 | 82,36±1,14 | 80,95±1,57 | 76,68±2,67 б |
| n10=35 | 82,10±0,34 | 74,13±0,96 а, б | 67,93±1,43 а, б |
| СКП,  у.о./мг білка | n9=28 | 99,90±1,26 | 94,69±1,63 б | 85,60±3,44 б |
| n10=35 | 100,10±0,68 | 85,51±0,88 а, б | 81,13±2,52 б |
| СД ,  у.о./мг білка | n9=28 | 1,902±0,019 | 1,863±0,013 б | 1,756±0,039 б |
| n10=35 | 1,873±0,025 | 1,748±0,020 а, б | 1,707±0,030 |
| СС ,  у.о./мг білка | n9=28 | 0,237±0,014 | 0,235±0,005 | 0,246±0,010 |
| n10=35 | 0,231±0,010 | 0,187±0,009 а, б | 0,203±0,010 а |
| СК ,  у.о./мг білка | n9=28 | 0,116±0,004 | 0,108±0,002 | 0,098±0,010 |
| n10=35 | 0,112±0,003 | 0,087±0,001 а, б | 0,091±0,001 |
| ІАП,  у.о./мг білка | n9=28 | 769,1±19,90 | 764,0±5,60 | 759,2±13,12 |
| n10=35 | 740,9±21,54 | 687,0±13,11 а, б | 616,7±14,47 а, б |

*Продовж. табл. 4.3*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків та нуклеїнових кислот | | Періоди оцінки ефективності інтенсивної терапії та анестезіологічного супроводу | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| ІКП,  у.о./мг білка | n9=28 | 704,5±15,01 | 697,11±6,71 | 703,3±10,42 |
| n10=35 | 680,5±18,51 | 578,6±10,86 а, б | 583,9±20,40 а |
| ІД,  у.о./мг білка | n9=28 | 2,232±0,016 | 2,188±0,012 б | 2,220±0,015 |
| n10=35 | 2,159±0,054 | 1,927±0,017 а, б | 1,914±0,031 а |
| ІС ,  у.о./мг білка | n9=28 | 0,403±0,011 | 0,358±0,004 б | 0,347±0,008 б |
| n10=35 | 0,373±0,024 | 0,312±0,008 а, б | 0,292±0,016 а |
| ІК ,  у.о./мг білка | n9=28 | 0,304±0,011 | 0,297±0,004 | 0,311±0,005 б |
| n10=35 | 0,311±0,004 | 0,251±0,004 а | 0,243±0,007 а |
| НК,  нмоль/л | n9=28 | 0,569±0,021 | 0,538±0,005 б | 0,546±0,014 |
| n10=35 | 0,539±0,029 | 0,334±0,020 а, б | 0,261±0,020 а, б |

Примітки:

1. ОМБ – окисна модифікація білків плазми крові; НК – нуклеїнові кислоти; АП – альдегідні продукти; КП – карбонільні продукти; І – в індукованих реакціях; С – в спонтанних реакціях;

2.а – достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

3.б – достовірні відмінності змін показника у порівннні з попереднім періодом, при р<0,05.

Статистично значимих відмінностей між контингентами пацієнток з РГЗ щодо активності окисної модифікації та ступеню окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії за різних схем анестезіологічного забезпечення не виявлено (рис. 4.4).

Рис. 4.4. Стандартизовані у % відносно вихідних величин індикатори активності окисної модифікації та деструкції білків і нуклеїнових кислот з урахуванням схеми анестезіологічного забезпечення; схема 1 — діпрофол, фентаніл, кетамін, схема 2 — діпрофол, фентаніл

**Резюме**

Отже, ефективність застосування АЗ в системі ІІТ характеризується досягненням меншої активності окисної модифікації білків плазми крові на 2‑у добу та збереженням такого метаболічного стану і на 1-й тиждень.

Застосування ІІТ з використанням антиоксидантних засобів достовірно (р<0,05) зменшує активність утворення АП в результаті ОМБ плазми крові не тільки в спонтанних, але і в індукованих реакціях, що свідчить на користь зменшення метаболічних резервів для реалізації оксидативного стресу та детермінації патогенетичного механізму ОМБ.

Застосування ІІТ з використанням антиоксидантних засобів (АЗ) достовірно (р<0,05) зменшує активність утворення КП в результаті ОМБ плазми крові не тільки в спонтанних, але і в індукованих реакціях. При цьому, має місце відсутність достовірного зменшення ІКП в контрольній групі пацієнтів, а в групі пацієнтів з удосконаленою ІІТ зменшення зареєстровано (транзиторне) лише на 2-у добу.

Вплив ІІТ з використанням АЗ зменшує ступінь окисної деструкції білків плазми крові та активність окисної модифікації нуклеїнових кислот.

Зберігається описана вище тенденція у віковому аспекті — до більш виразної ефективності додаткової терапії антиоксидантними засобами у осіб віком 60 років і більше, у аспекті схеми застосовуваного анестезіологічного забезпечення — відсутність вірогідної відмінності.

Перспективою подальших досліджень з цієї проблематики є вивчення та узагальнений аналіз впливу ІІТ з використанням АЗ на стан енергетики клітин, активність анаеробного гліколізу та окислення (у циклі Кребса) серед хворих на РГЗ.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Шульга М. В. Інтенсивна інтраопераційна терапія хворих на рак грудної залози: стан окисної модифікації білків плазми як індикатор ефективності антиоксидантної протекції / А. А. Хижняк, М. В. Красносельський, М. В. Шульга // Вісник проблем біології і медицини, 2014. — Вип. 4. — Т. 4 (116). — С. 180–185.

2. Shulga M. V. Mathematical reasoning of oxidative-reductive metabolism improvement in perioperative care for patients with breast cancer / M. V. Shulga // Yale Review of Education and Science. — 2016. — Vol. 6, No. 1 (16). — Р. 348–357.

9. Shulga N. V. Oxidative modification of plasma proteins as an indicator of the effectiveness of intraoperative antioxidant protection for patients with breast cancer / М. В. Шульга // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 16–17 жовтня 2015 р. — Одеса, 2015. — С. 47–50.

РОЗДІЛ 5

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ: ПЕРІОПЕРАЦІЙНА КОРЕКЦІЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Вивчено особливості окисно-відновного метаболізму, зокрема стану енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та механізмів гліколізу у хворих на РГЗ з різними варіантами інтраопераційної інтенсивної терапії.

Аналіз енергетики, який виконано за показниками вмісту аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної венозної крові хворих на РГЗ виявив окремі закономірності (рис. 5.1).

Зокрема, під впливом ІОАОП зареєстровано достовірне (р<0,001) зростання вмісту АТФ (табл. 5.1).

Якщо у доопераційному періоді пацієнти груп порівняння не відрізнялись за цим показником (відповідно 1,204±0,013 мкмоль/г (Нb) та 1,223±0,009 мкмоль/г (Нb), р>0,05), то на 2-у добу група пацієнтів з ІОАОП за цим показником достовірно перевищувала первинні значення (1,223±0,009 мкмоль/г (Нb) та 1,963±0,016 мкмоль/г (Нb), р<0,001) та середній показник на 2-у добу групи контролю (відповідно 1,963±0,016 мкмоль/г (Нb) та 1,688±0,007 мкмоль/г (Нb) та р<0,001). На 1-му тижні зареєстровано стабільність вмісту АТФ в еритроцитах периферичної венозної крові пацієнтів з ІОАОП (становила 1,956±0,030 мкмоль/г (Нb)) та достовірне зменшення вмісту АТФ - до 1,469±0,013мкмоль/г (Нb) серед пацієнтів контрольної групи. Наведене свідчить на користь транзиторного підвищення у на 2-у добу вмісту АТФ, а збереження стабільно високого її рівня — можливе лише за умов ІОАОП.



зменшення активності

окислення у циклі Кребса

зростання активності анаеробного окислення

Рис. 5.1. Стандартизовані (рівень до лікування прийнято за 1,0) показникиенергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу тамеханізмів гліколізу на етапах оцінки ефективності інтраопераційної антиоксидантної протекції хворих на рак грудної залози

Аналіз змін вмісту АДФ під впливом ІОАОП виявив достовірне (р<0,001) зростання її рівнів; так, якщо у доопераційному періоді пацієнти груп порівняння не відрізнялись за цим показником (відповідно 0,353±0,018 мкмоль/г (Нb) та 0,397±0,027 мкмоль/г (Нb), р>0,05), то на 2-у добу група пацієнтів з ІОАОП за цим показником достовірно перевищувала первинні значення (0,397±0,027 мкмоль/г (Нb) та 0,480±0,016 мкмоль/г (Нb), р<0,05) та середній показник на 2-у добу групи контролю (відповідно 0,339±0,013 мкмоль/г (Нb) та 0,480±0,016мкмоль/г (Нb) та р<0,001). На 1-му тижні зареєстровано подальше достовірне зростання вмісту АДФ в еритроцитах периферичної венозної крові пацієнтів з ІОАОП (становила 0,596±0,010 мкмоль/г (Нb)) та відсутність динаміки змін вмісту АДФ серед пацієнтів контрольної групи (n1=57).

*Таблиця 5.1*

**Індикатори енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та механізмів гліколізу на етапах оцінки ефективності інтраопераційної антиоксидантної протекції хворих на рак грудної залози**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та  механізмів гліколізу | | | Періоди оцінки ефективності  інтраопераційної інтенсивної терапії | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Окисний  анаеробний  гліколіз | лактат,  мкмоль/г | n1=57 | 5,387±0,023 | 5,405±0,005 | 4,163±0,110 б, с |
| n2=69 | 5,411±0,020 | 3,910±0,059 а, б | 3,540±0,150 а, б, с |
| піруват, мкмоль/г | n1=57 | 0,134±0,012 | 0,147±0,017 | 0,159±0,014 |
| n2=69 | 0,129±0,011 | 0,183±0,010 а, б | 0,189±0,007 а, с |
| Активність  окислення у  циклі Кребса | малат,  мкмоль/г | n1=57 | 0,228±0,005 | 0,226±0,002 | 0,222±0,003 |
| n2=69 | 0,236±0,008 | 0,203±0,010 а, б | 0,179±0,010 а, б, с |

*Таблиця 5.1*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та  механізмів гліколізу | | | Періоди оцінки ефективності  інтраопераційної інтенсивної терапії | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Показники  енергетики  (за рівнем  аденілових  нуклеотидів) | АТФ,  мкмоль/г | n1=57 | 1,204±0,013 | 1,688±0,007 б | 1,469±0,013 б, с |
| n2=69 | 1,223±0,009 | 1,963±0,016 а, б | 1,956±0,030 а, с |
| АДФ,  мкмоль/г | n1=57 | 0,353±0,018 | 0,339±0,013 | 0,333±0,014 |
| n2=69 | 0,397±0,027 | 0,480±0,016 а, б | 0,596±0,010 а, б, с |
| АМФ,  мкмоль/г | n1=57 | 0,213±0,006 | 0,208±0,011 | 0,197±0,014 |
| n2=69 | 0,208±0,011 | 0,140±0,010 а, б | 0,130±0,011 а, б, с |

Примітки:

1. а — достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

2. б— достовірні відмінності відносно попереднього періоду, р<0,05;

3. с— достовірні відмінності від доопераційного періоду, при р<0,05.

Дещо іншою була динаміка вмісту АМФ: вміст АМФ у еритроцитах периферичної крові пацієнтів контрольної групи коливася у межах від 0,213±0,006 мкмоль/г до0,197±0,014 мкмоль/г (р>0,05) та достовірно не змінювався на етапах контролю ефективності ІІТ, тоді як ІОАОП забезпечувала досягнення більш низьких рівнів АМФ на 2-у добу зі збереженням цього рівня на 1-му тижні (відповідно 0,140±0,010мкмоль/г та 0,130±0,011 мкмоль/г, р>0,05).

Досліджено індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням віку (табл. 5.2).

*Таблиця 5.2*

**Індикатори енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та механізмів гліколізу на етапах інтраопераційної антиоксидантної протекції хворих на рак грудної залози з урахуванням віку**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та  механізмів гліколізу | | | Періоди оцінки ефективності  інтраопераційної інтенсивної терапії | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Пацієнти віком до 60 років | | | | | |
| Окисний  анаеробний  гліколіз | лактат,  мкмоль/г | n3=39 | 5,441±0,023 | 5,351±0,005 | 4,121±0,110 б, с |
| n4=52 | 5,465±0,020 | 3,871±0,059 а, б | 3,505±0,150 а, б, с |
| піруват, мкмоль/г | n3=39 | 0,135±0,012 | 0,146±0,017 | 0,157±0,014 |
| n4=52 | 0,130±0,011 | 0,181±0,010 а, б | 0,187±0,007 а, с |
| Активність  окислення у  циклі Кребса | малат,  мкмоль/г | n3=39 | 0,230±0,005 | 0,224±0,002 | 0,220±0,003 |
| n4=52 | 0,238±0,008 | 0,201±0,010 а, б | 0,177±0,010 а, б, с |
| Показники  енергетики  (за рівнем  аденілових  нуклеотидів) | АТФ,  мкмоль/г | n3=39 | 1,216±0,013 | 1,671±0,007 б | 1,454±0,013 б, с |
| n4=52 | 1,235±0,009 | 1,943±0,016 а, б | 1,936±0,030 а, с |
| АДФ,  мкмоль/г | n3=39 | 0,357±0,018 | 0,342±0,013 | 0,336±0,014 |
| n4=52 | 0,401±0,027 | 0,485±0,016 а, б | 0,602±0,010 а, б, с |
| АМФ,  мкмоль/г | n3=39 | 0,215±0,006 | 0,210±0,011 | 0,199±0,014 |
| n4=52 | 0,210±0,011 | 0,141±0,010 а, б | 0,131±0,011 а, б, с |

*Продовж. табл. 5.2*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та  механізмів гліколізу | | | Періоди оцінки ефективності  інтраопераційної інтенсивної терапії | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Пацієнти віком 60 років і більше | | | | | |
| Окисний  анаеробний  гліколіз | лактат,  мкмоль/г | n5=18 | 5,333±0,023 | 5,351±0,005 | 4,121±0,110 б, с |
| n6=17 | 5,357±0,020 | 3,793±0,059 а, б | 3,435±0,150 а, б, с |
| піруват, мкмоль/г | n5=18 | 0,133±0,012 | 0,148±0,017 | 0,161±0,014 |
| n6=17 | 0,128±0,011 | 0,185±0,010 а, б | 0,191±0,007 а, с |
| Активність  окислення у  циклі Кребса | малат,  мкмоль/г | n5=18 | 0,226±0,005 | 0,219±0,002 | 0,215±0,003 |
| n6=17 | 0,234±0,008 | 0,197±0,010 а, б | 0,174±0,010 а, б, с |
| Показники  енергетики  (за рівнем  аденілових  нуклеотидів) | АТФ,  мкмоль/г | n5=18 | 1,192±0,013 | 1,705±0,007 б | 1,483±0,013 б, с |
| n6=17 | 1,211±0,009 | 1,982±0,016 а, б | 1,975±0,030 а, с |
| АДФ,  мкмоль/г | n5=18 | 0,349±0,018 | 0,336±0,013 | 0,330±0,014 |
| n6=17 | 0,401±0,027 | 0,519±0,016 а, б | 0,644±0,010 а, б, с |
| АМФ,  мкмоль/г | n5=18 | 0,211±0,006 | 0,214±0,011 | 0,203±0,014 |
| n6=17 | 0,206±0,011 | 0,132±0,010 а, б | 0,122±0,011 а, б, с |

Примітки:

1. а – достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

2. б – достовірні відмінності змін показника у порівннні з попереднім періодом, при р<0,05;

3. с – достовірні відмінності від показника у доопераційному періоді, при р<0,05.

Встановлено виразнішу відмінність серед літніх пацієнток (рис. 5.2).

Рис. 5.2. Стандартизовані у % відносно вихідних величин індикатори енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та механізмів гліколізу на етапах оцінки ефективності інтраопераційної антиоксидантної протекції хворих на рак грудної залози з урахуванням віку

Досліджено індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням схеми анестезіологічного забезпечення (табл. 5.3).

*Таблиця 5.3*

**Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням схеми анестезіологічного забезпечення**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та  механізмів гліколізу | | | Періоди оцінки ефективності  інтраопераційної інтенсивної терапії | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Схема: діпрофол, фентаніл, кетамін | | | | | |
| Окисний  анаеробний  гліколіз | лактат,  мкмоль/г | n7=29 | 5,392±0,023 | 5,400±0,005 | 4,159±0,110 б, с |
| n8=34 | 5,416±0,020 | 3,906±0,059 а, б | 3,536±0,150 а, б, с |
| піруват, мкмоль/г | n7=29 | 0,135±0,012 | 0,148±0,017 | 0,157±0,014 |
| n8=34 | 0,128±0,011 | 0,179±0,010 а, б | 0,191±0,007 а, с |
| Активність  окислення у  циклі Кребса | малат,  мкмоль/г | n7=29 | 0,228±0,005 | 0,228±0,002 | 0,222±0,003 |
| n8=34 | 0,234±0,008 | 0,203±0,010 а, б | 0,181±0,010 а, б, с |
| Показники  енергетики  (за рівнем  аденілових  нуклеотидів) | АТФ,  мкмоль/г | n7=29 | 1,205±0,013 | 1,686±0,007 б | 1,468±0,013 б, с |
| n8=34 | 1,224±0,009 | 1,961±0,016 а, б | 1,954±0,030 а, с |
| АДФ,  мкмоль/г | n7=29 | 0,353±0,018 | 0,339±0,013 | 0,336±0,014 |
| n8=34 | 0,397±0,027 | 0,480±0,016 а, б | 0,595±0,010 а, б, с |
| АМФ,  мкмоль/г | n7=29 | 0,211±0,006 | 0,210±0,011 | 0,197±0,014 |
| n8=34 | 0,208±0,011 | 0,140±0,010 а, б | 0,130±0,011 а, б, с |

*Продовж. табл. 5.3*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Індикатори стану  енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та  механізмів гліколізу | | | Періоди оцінки ефективності  інтраопераційної інтенсивної терапії | | |
| доопера-ційний | післяопераційні | |
| 2 день | 1 тиждень |
| Схема: діпрофол, фентаніл | | | | | |
| Окисний  анаеробний  гліколіз | лактат,  мкмоль/г | n9=28 | 5,382±0,023 | 5,389±0,005 | 4,151±0,110 б, с |
| n10=35 | 5,406±0,020 | 3,898±0,059 а, б | 3,529±0,150 а, б, с |
| піруват, мкмоль/г | n9=28 | 0,134±0,012 | 0,149±0,017 | 0,154±0,014 |
| n10=35 | 0,130±0,011 | 0,183±0,010 а, б | 0,193±0,007 а, с |
| Активність  окислення у  циклі Кребса | малат,  мкмоль/г | n9=28 | 0,228±0,005 | 0,228±0,002 | 0,221±0,003 |
| n10=35 | 0,236±0,008 | 0,202±0,010 а, б | 0,180±0,010 а, б, с |
| Показники  енергетики  (за рівнем  аденілових  нуклеотидів) | АТФ,  мкмоль/г | n9=28 | 1,203±0,013 | 1,683±0,007 б | 1,465±0,013 б, с |
| n10=35 | 1,222±0,009 | 1,957±0,016 а, б | 1,950±0,030 а, с |
| АДФ,  мкмоль/г | n9=28 | 0,353±0,018 | 0,338±0,013 | 0,337±0,014 |
| n10=35 | 0,397±0,027 | 0,479±0,016 а, б | 0,594±0,010 а, б, с |
| АМФ,  мкмоль/г | n9=28 | 0,213±0,006 | 0,206±0,011 | 0,196±0,014 |
| n10=35 | 0,208±0,011 | 0,140±0,010 а, б | 0,130±0,011 а, б, с |

Примітки:

1. а – достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при р<0,05;

2. б – достовірні відмінності змін показника у порівннні з попереднім періодом, при р<0,05;

3. с – достовірні відмінності від показника у доопераційному періоді, при р<0,05.

Статистично вірогідних відмінностей показників за різних схем анестезіологічного забезпечення не виявлено (рис. 5.3).

Рис. 5.3. Стандартизовані у % відносно вихідних величин індикатори енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та механізмів гліколізу на етапах оцінки ефективності інтраопераційної антиоксидантної протекції хворих на рак грудної залози з урахуванням анестезіологічного забезпечення; схема 1 — діпрофол, фентаніл, кетамін, схема 2 — діпрофол, фентаніл

Таким чином, зменшення вмісту АМФ на тлі зростання вмісту АТФ та АДФ в еритроцитах периферичної крові хворих на РГЗ з ІОАОП свідчить проефективність антиоксидантної протекції і перебудову під її впливом енергетичних процесів вже на 2-у добу зі збереженням цієї тенденції на 1-й тиждень.

Водночас, достовірні (р<0,05) енергетичні зміни, як показав аналіз, відбуваються і на рівні механізмів (аеробного та анаеробного) гліколізу.

Так, вміст лактату динамічно змінювався на етапах біохімічного моніторингу: в доопераційному періоді групи порівняння не відрізнялись (р>0,05) за цим показником, тоді як на 2-у добу — серед пацієнтів з ІОАОП зареєстровано достовірне зменшення вмісту лактату (з 5,411±0,020 мкмоль/г (Нb) до 3,910±0,059 мкмоль/г (Нb), р<0,001). На 1-й тиждень виявлено подальше достовірне зменшення вмісту лактату серед пацієнтів з ІОАОП (до 3,540±0,150мкмоль/г (Нb).

З’ясовано, що під впливом ІОАОП значно та достовірно (р<0,001) змінилося енергетичне забезпечення окисно-відносних процесів: рівень вмісту малату, який до початку лікування становив 0,236±0,008 мкмоль/г (Нb), на 2-у добу — 0,203±0,010 мкмоль/г (Нb), на 1-й тиждень — 0,179±0,010мкмоль/г (Нb).

Водночас, слід зазначити, що зниження окиснювальної активності у циклі Кребса під впливом ІОАОП синхронізується з покращенням (підвищенням ефективності) анаеробного окислення, що на рівні біохімічних механізмів забезпечення гліколізу проявляється достовірним (р<0,001) зростанням вмісту пірувату та достовірним (р<0,001) зменшенням вмісту лактату. Під впливом лікування достовірно (р<0,001) змінилися показники енергетики клітин, зокрема зменшився вміст АМФ на тлі підвищення АТФ та АДФ.

**Резюме.**

Отже, порівняльний аналіз активності метаболічного забезпечення енергетичного гомеостазу клітин до та після ІОАОП хворих на РГЗ виконано сумісно з аналізом активності механізмів гліколізу дозволив з’ясувати закономірності впливу антиоксидантної терапії, які проявляються у оптимізації механізмів гліколізу та покращенні енергозабезпечення метаболізму.

Інтраопераційна антиоксидантна протекція окиснювального гомеостазу прихірургічних втручаннях у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією дозволяє контролювати та впливати на механізми гліколізу (зростання активності анаеробного окислення та його зменшення у циклі Кребса), тоді як підтримання на необхідному рівні вмісту аденілових нуклеотидів можливе лише за умов інтраопераційної антиоксидантної протекції.

Завдяки використанню періопераційної терапії підтримки вдається скоротити строки загоєння післяопераційної рани, зменшення часу лімфореї після операцій, що сприяло більш ранньому початку ад’ювантного лікування, особливо у контингенті пацієнток віком 60 років і більше.

Істотних відмінностей стану окисно-відновного метаболізму за різних схем анестезіологічного забезпечення не встановлено.

Закономірності, встановлені щодо вікових та анестезіологічних аспектів в контексті маркерів загального окиснювально-відновного балансу та показників оксидативної модифікації білків і нуклеїнових кислот, актуальні і щодо енергетичного балансу.

Перспективи подальших досліджень з цієї проблематики визначаються вивченням кореляційних взаємозв’язків між динамікою енергетичних змін та процесу перекисного окислення ліпідів та білків мембран клітин на етапах аналізу ефективності ІОАОП у хворих на РГЗ. Визначальним є аналіз взаємозв’язків між ефективністю ІОАОП та динамікою післяопераційної когнітивної дисфункції прихірургічних втручаннях у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Шульга М. В. Інтраопераційна корекція біоенергетичного забезпечення окислювального гомеостазу хворих на рак грудної залози / М. В. Шульга // Світ медицини та біології. — 2015. — № 1 (48). — С. 94–98.

2. Shulga M. V. Mathematical reasoning of oxidative-reductive metabolism improvement in perioperative care for patients with breast cancer / M. V. Shulga // Yale Review of Education and Science. — 2016. — Vol. 6, No. 1 (16). — Р. 348–357.

3. Шульга М. В. Порівняльна ефективність впливу антиоксидантів на окислювальний гомеостаз при інтраопераційній інтенсивній терапії хворих на рак грудної залози / М. В. Шульга // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали VIII Науково-практичної конференції, Тернопіль, 1 лютого 2015 р. — Тернопіль, 2015. — С. 105–106.

**РО****ЗДІЛ 6**

**ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ, ПСИХОЛОГІЧНИХ   
ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ В ДИНАМІЦІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ХІРУРГІЧНИМ ВТРУЧАННЯМ У ВИГЛЯДІ КВАДРАНТЕКТОМІЇ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ЛІМФОДИСЕКЦІЄЮ**

4.1. Клінічні показники ефективності періопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з органозберігаючими хірургічними втручаннями

В залежності від застосування додаткової корекції оксидантного гомеостазу у структурі періопераційної інтенсивної терапії пацієнток з РГЗ та органозберігаючими хірургічними втручаннями щодо нього терміни загоєння операційної рани та лімфореї відрізнялися (рис. 6.1).

У лікувальній групі Б мали місце істотно швидші темпи як загоєння операційної рани, так і припинення лімфореї (р<0,05).

Оскільки терміни загоєння операційної рани та лімфореї корелюють із застосуванням заходів радіаційної та хіміотерапії, їх скорочення дозволило раніше проводити ад’ювантне лікування.

Особливо показовим скорочення строків лімфореї та загоєння операційної рани було у старшому контингенті пацієнток (рис. 6.2).

Рис. 6.1. Терміни загоєння операційної рани та лімфореї в залежності від застосування додаткової корекції оксидантного гомеостазу у структурі періопераційної інтенсивної терапії пацієнток з РГЗ та органозберігаючими хірургічними втручаннями щодо нього

Рис. 6.2. Терміни загоєння операційної рани та лімфореї в залежності від застосування додаткової корекції оксидантного гомеостазу у структурі періопераційної інтенсивної терапії пацієнток з РГЗ та органозберігаючими хірургічними втручаннями щодо нього з урахуванням вікової категорії хворих

Обчислення тяжкості стану пацієнток за шкалою ECOG-ВООЗ на 1‑му тижні після операції виявило закономірно нижчі (прогностично кращі) величини, що дозволило розпочати і у літніх людей хіміотерапію при отриманні метаболотропних препаратів у тіж терміни, що і у молодшого контингенту (табл. 6.1).

*Таблиця 6.1*

**Динаміка оцінки тяжкості стану пацієнток з раком грудної залози, які перенесли органозберігаючу операцію, на перший тиждень**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Група А | Група Б |
| Узагальнена оцінка | 2,0±0,2 | 1,8±0,2 |
| Оцінка з урахуванням віку | | |
| - вік < 60 років | 1,8±0,1 | 1,6±0,1 |
| - вік ≥ 60 років | 2,1±0,2 | 1,9±0,2 |
| Оцінка з урахуванням схеми анестезіологічного забезпечення | | |
| - діпрофол, фентаніл, кетамін | 2,1±0,2 | 1,8±0,2 |
| - діпрофол, фентаніл | 1,1±0,2 | 1,75±0,2 |

Оцінка якості життя, пов’язаного зі здоров’ям, пацієнток з раком грудної залози, які перенесли органозберігаючу операцію, виявила більш високі показники у групі Б, контингенту якої було застосовано додаткові препарати у структурі інтенсивної терапії (рис. 6.3).

2-й день

до операції

1-й тиждень

Рис. 6.3. Структура якості життя пацієнток з раком грудної залози, які перенесли органозберігаючу операцію.

Примітка. PF — фізичне функціонування, RP — рольове фізичне функціонування, BR — інтенсивність болю, GH — загальне здоров’я, VT — життєздатність, SF — соціальне функціонування, RF — рольове емоційне функціонування, МН — психічне здоров’я.

Дослідження стану когнітивної функції в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози продемонструвало певні відмінності у окремих лікувальних групах (рис. 6.4).

Рис. 6.4. Стан когнітивної функції у тесті Лурія в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози

Так, вихідний рівень в обох групах був порівнюваний, на 2-у добу та 1-й тиждень встановлено вищі показники у групі з додатковим призначенням метаболотропних препаратів (р<0,05).

Застосування тесту «виключення зайвого» продемонструвало аналогічні тенденції (рис. 6.5).

Рис. 6.5. Стан когнітивної функції у тесті «виключення зайвого» в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози

У віковому аспекті виявлено іще виразнішу ефективність запропонованої терапії (рис. 6.6).

Вік < 60 років

Рис. 6.6. Стан когнітивної функції у тесті Лурія в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з урахуванням віку

В тесті «виключення зайвого» з’ясовано кращі показники лікування за запропонованим способом у обох вікових контингентах (рис. 6.7).

Вік < 60 років

Рис. 6.7. Стан когнітивної функції у тесті «Виключення зайвого» в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з урахуванням віку

Особливо виразні відмінності встановлено за різних схем анестезіологічного забезпечення (рис. 6.8).

Так, використання схеми: діпрофол, фентаніл характеризується швидшими темпами відновлення і вірогідно (р<0,05) вищими абсолютними показниками когнітивної функції пацієнтів. У контингенті, які отримували додатково запропоновану метаболотропну терапію, динаміка пізнавальної функції більш позитивна.

Схема: діпрофол, фентаніл, кетамін

Рис. 6.8. Стан когнітивної функції у тесті Лурія в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з урахуванням схеми атестезіологічного забезпечення

Проведення тесту «виключення зайвого» дозволило верифікувати більш високі показники в контингенті анестезіологічного забезпечення за схемою: діпрофол, фентаніл, особливо серед пацієнток із додатковою метаболотропною терапією (рис. 6.9).

Схема: діпрофол, фентаніл, кетамін

Рис. 6.9. Стан когнітивної функції у тесті «Виключення зайвого» в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з урахуванням віку

**Резюме.**

Таким чином, аналіз термінів загоєння операційної рани та строків лімфореї за додаткового використання засобів метаболотропної терапії у структурі періопераційної корекції порушень оксидативного гомеостазу демонструє вірогідно більшу ефективність порівняно зі стандартним лікуванням. Це відкриває, з урахуванням виявленої закономірності щодо величин оцінки тяжкості стану за шкалою ECOG-ВООЗ, перспективи застосованнязасобів ад’ювантної терапії у більш ранні терміни, що особливо істотно для контингенту літніх пацієнток за рахунок можливості вчасно почати хіміо- та променеву терапію, і потенційно дозволяє поліпшити прогноз, знизити вірогідність несприятливих виходів, підвищити соціальну та економічну ефективніть лікування.

Виявлене поліпшення якості життя, пов’язаного зі здоров’ям, віддзеркалює істотні позитивні зміни не тільки у медичному, але й психосоціальному аспекті в динаміці лікування.

Вищеозначене узгоджується і зі встановленими закономірностями відновлення когнітивної функції в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з урахуванням віку.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Шульга М. В. Логіко-статистичне обґрунтування заходів поліпшення періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнтів з раком грудної залози / А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Медицина сьогодні і завтра. — 2016. — № 2–3.— С. 57–60.

2. Шульга М. В. Засоби оцінки ефективності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнток з раком грудної залози / Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Медицина сьогодні і завтра. — 2016. — № 4. — С. 72–76.

**РОЗД****ІЛ 7**

**ЛОГІКО-СТАТИСТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ МОНІТОРИНГУ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ЙОГО ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ХІРУРГІЧНИМ ВТРУЧАННЯМ У ВИГЛЯДІ КВАДРАНТЕКТОМІЇ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ЛІМФОДИСЕКЦІЄЮ**

Комплексну оцінку даних з метою пошуку множинних взаємозв’язків між змінними в масиві всіх наявних даних проведено методом факторного аналізу.

З цією метою деякі якісні (категорійні) показники було перетворено у кількісні з їх бальною оцінкою.

До аналізу було включено 38!!! перемінних, на підставі взаємозв’язків між якими виділено 4 фактора, які у сукупності пояснювали 53,72 % всієї варіативності емпіричних даних.

При цьому, ранжування виявлених факторів за потужністю їх впливу (за низхідною) показало, що фактор 1 (найпотужніший) пояснював 34,26 % всієї варіативності змінних, тоді як решта три фактори чинили значно слабший вплив (табл. 7.1).

Аналіз даних таблиці 7.1 продемонстрував, що серед перемінних мали місце певні констеляції – 46,47 % всіх коливань і змін, які спостерігалися в емпіричних даних, обумовлені двома латентними причинами вищого ступеня, тобто дією двох факторів (а чотирма факторами пояснювалося вже більше половини варіативності).

У табл. 7.2 наведено факторні навантаження чотирьох виділених факторів (представлено лише перемінні з навантаженнями ≥ 0,46, тоді як за нижчих значень показників починалися перехресні кореляції, тобто одна перемінна входила у декілька факторів).

*Таблиця 7.1*

**Ранговий розподіл найпотужніших факторів впливу на варіативність показників у пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією**

|  |  |
| --- | --- |
| Фактори | Потужність поясненого впливу на варіативність показників, % |
| Фактор 1 | 34,26 |
| Фактор 2 | 12,21 |
| Фактор 3 | 3,46 |
| Фактор 4 | 3,79 |
| Всього | 53,72 |

*Таблиця 7.2*

**Характеристика факторного навантаження   
показників у пацієнтів з раком грудної залози**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Фактор 1 | Фактор2 | Фактор3 | Фактор4 |
| Вік, років |  |  | 0,911 |  |
| Тривалість анамнезу РГЗ, тиж. |  |  |  | 0,750 |
| Кількість епізодів РГЗ в анамнезі | 0,947 |  |  |  |
| Кількість балів за шкалою ECOG-ВООЗ |  | 0,941 |  |  |
| Бальна оцінка ураження регіонарних лімфовузлів |  |  | 0,864 |  |
| Бальна оцінка метастазування РГЗ |  |  |  | 0,938 |
| Стадія РГЗ |  |  | 0,952 |  |
| ДК, мкмоль/л | 0,887 |  |  |  |
| ТК, мкмоль/л | 0,815 |  |  |  |
| NO, мкмоль/л | 0,837 |  |  |  |

*Продовж. табл. 7.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Фактор 1 | Фактор2 | Фактор3 | Фактор4 |
| САП, у. о./мг білку |  | 0,953 |  |  |
| ОМБ 363, у. о./мг білку |  | 0,864 |  |  |
| ОМБ 254, у. о./мг білку |  | 0,823 |  |  |
| ОМБ 270, у. о./мг білку |  | 0,724 |  |  |
| ОМБ 280, у. о./мг білку |  | 0,719 |  |  |
| Активність СОД, у. о./хв. | 0,937 |  |  |  |
| Активність Кат, у. о./хв. | 0,815 |  |  |  |
| Активність ГПР, у. о./хв. | 0,871 |  |  |  |
| α-ТФА, мкмоль/л | 0,784 |  |  |  |
| МДА, мкмоль/л | 0,996 |  |  |  |
| АТФ |  |  | 0,975 |  |
| АДФ |  |  | 0,957 |  |
| АМФ |  |  | 0,935 |  |
| Лактат |  |  | 0,923 |  |
| Піруват |  |  | 0,896 |  |
| Малат |  |  | 0,937 |  |
| 8-ГОГ |  |  | 0,941 |  |
| Гемоглобін, г/л |  |  |  | 0,703 |
| ШОЕ, мм/год |  |  |  | 0,722 |
| ПЯН, % |  |  |  | 0,914 |
| СЯН, % |  |  |  | 0,891 |
| ЛФЦ, % |  |  |  | 0,753 |
| МНЦ, % |  |  |  | 0,760 |
| ЕНФ, % |  |  |  | 0,927 |
| ЛІІК |  |  |  | 0,726 |
| ЛІІС |  |  |  | 0,769 |
| НЛК |  |  |  | 0,737 |
| ЗІАЗ |  |  |  | 0,965 |

Беручи до уваги показники, які навантажували найпотужніший фактор 1, він відбивав клініко-загальнооксидативніаспекти стану. При цьому показники, які знаходилися на позитивному полюсі фактора, набували високих значень (зростали), а показники на негативному полюсі фактора ⎯ мали низькі значення.

Сукупною дією фактора 1 разом з другим за значущістю фактором (фактором 2) пояснювалася майже половина (46,47 %) варіативності показників. Враховуючи перемінні, які входили до складу фактора 2, його було асоційовано із оксидативною модифікацією білків. Фактори 3, 4 у меншій мірі впливали на варіативність показників, проте, цікавим є те, що їх навантажували певні групи показників. Так, фактор 3 віддзеркалював клініко-енергетичний контекст, навантаження фактора 4 включало переважно характеристики клініко-гематологічних показників.

На наступному етапі досліджувалася вираженість факторів у групах пацієнток, яким було запропоновано додаткову корекцію оксидативного-відновного гомеостазу і тих, які отримували стандартне лікування(табл. 7.3).

*Таблиця 7.3*

**Усереднені факторні оцінки у лікувальних групах пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Фактор 1 | Фактор2 | Фактор3 | Фактор4 |
| Основна лікувальна група | 0,517  ± 0,025 | 0,071  ± 0,062 | 0,157  ± 0,081 | 0,238  ± 0,107 |
| Лікувальна група порівняння | 0,623  ± 0,047 | 0,156  ± 0,092 | 0,023  ± 0,026 | 0,063  ± 0,033 |

*Продовж. табл. 7.3*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Фактор 1 | Фактор2 | Фактор3 | Фактор4 |
| Вікова група до 60 років | 0,327  ± 0,053 | 0,072  ± 0,065 | 0,237  ± 0,082 | 0,538  ± 0,207 |
| Вікова група 60 років і більше | 0,653  ± 0,047 | 0,236  ± 0,095 | 0,053  ± 0,056 | 0,063  ± 0,033 |
| Анестезіологічне забезпечення включає: діпрофол, фентаніл, кетамін | 0,321  ± 0,053 | 0,012  ± 0,075 | 0,231  ± 0,062 | 0,536  ± 0,201 |
| Анестезіологічне забезпечення включає: діпрофол, фентаніл | 0,753  ± 0,041 | 0,237  ± 0,095 | 0,053  ± 0,057 | 0,073  ± 0,033 |

Встановлено статистично вірогідні відмінності між факторними оцінками в усіх групах за p<0,01 (табл. 7.4).

*Таблиця 7.4*

**Відмінності між лікувальними групами пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи | Відстані між групами | | Величина р-рівня |
| Основна лікувальна група – лікувальна група порівняння | Фактор 1 | 1,507 | p<0,01 |
| Фактор 2 | p>0,05 |
| Фактор 3 | 1,059 | p<0,01 |
| Фактор 4 | p<0,05 |

Здійснено графічне відтворення положення груп пацієнток основної лікувальної групи та лікувальної групи порівняння у координатах факторів.

Відстані між групами відображають ступінь відмінності між ними за усією сукупністю досліджуваних показників (прямо пропорційно ⎯ чим більші відстані між групами, тим більш виражені розходження між ними) відповідно до певних факторів (рис. 7.1, 7.2).

0

0,5

-0,5

-1,0

-1,5

-2,0

-2,5

-3,0

Фактор 1

Фактор 2

Основна лікувальна група

Лікувальна група порівняння

1,0

2,0

3,0

-1,0

-2,0

-3,0

-4,0

-5,0

-6,0

Рис. 7.1. Розміщення лікувальних груп пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією у системі координат «фактор 1–фактор 2».

Як свідчать відстані між групами, представлені на рисунках 7.1, 7.2, групи найбільше відрізняються в системі координат «фактор 1–фактор 2».

Таким чином, в результаті проведеного факторного аналізу встановлено 4 основних фактора, спільною дією яких пояснюється 53,72 % варіативності показників за раку грудної залози та хірургічного втручання у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Дією двох перших найпотужніших факторів, які відтворюють клініко-загальнооксидативніаспекти та оксидативну модифікацію білків пояснюється 46,47 % змінності показників.

0

0,5

-0,5

-1,0

-1,5

-2,0

-2,5

-3,0

Фактор 3

Фактор 4

Лікувальна група порівняння

Основна лікувальна група

0

1,0

2,0

3,0

-1,0

-2,0

-3,0

-4,0

-5,0

-6,0

Рис. 7.2. Розміщення лікувальних груп пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією у системі координат «фактор 3–фактор 4»

Факторні оцінки за найбільш потужним фактором з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтокіз запропонованим лікуванням та стандартним підходом.

З метою інтегральної оцінки клінічних та біохімічних показників, а також результатів практичної апробації застосування патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапіїв системі моніторингу окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцієюздійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних як підґрунтя розробки новітніх діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Урахування базових критеріїв, за якими оцінюють доцільність застосування розробленого додаткового метаболотропного лікування у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцієюне є кінцево досконалим і залишає вірогідність недостатньої ефективності цього лікувального підходу.

Проведення покрокового дискримінантного аналізу результатів обстеження пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією дозволило розробити математичну модель, в основу якої покладено задачу підвищення інформативності прогнозування доцільності застосування додаткової метаболотропної терапії шляхом визначення відповідних прогностичних індексів

- ПІ=15,9850-0,0187×Х1+0,2006×Х2–1,9025×Х3–19,0493×Х4–  
–0,0025×Х5+0,354×Х6+2,358×Х7+1,532×Х8–0,354×Х9–0,236×Х10+  
+3,686×Х11+1,685×Х12+0,982×Х13+1,542×Х14+0,682×Х15+3,986×Х16+  
+3,268×Х17,

де ПІ — величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює доцільність; Х1 — тривалість анамнезу РГЗ, тиж; Х2 — кількість епізодів РГЗ в анамнезі; Х3 — кількість балів за шкалою ECOG-ВООЗ; Х4 — бальна оцінка ураження регіонарних лімфовузлів; Х5 — бальна оцінка метастазування РГЗ; Х6 — наявність супутньої хронічної патології (0 — ні, 1 — так); Х7 — стадія РГЗ; Х8 — ДК, мкмоль/л; Х9 — САП, у. о./мг білку; Х10 — ІД, у. о./мг білку; Х11 — ІС, у. о./мг білку; Х12 — ІК, у. о./мг білку; Х13 — 8-ГОГ; Х13 — ЛІІК; Х14 — ЛІІС; Х15 — НЛК; Х16 — ЗІАЗ; Х17 — НК, нмоль/л.

У випадку, якщо ПІ ≥1,621, встановлюють високу доцільність застосування додаткової метаболотропної терапії, а якщо ПІ <1,621 — роблять заключення про її невисоку доцільність.

Для використання результатів дослідження з метою стратифікації результативності лікування (і таким чином оцінки ефективності додаткового призначення метаболотропних препаратів у комплексному лікуванні пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією)за 16 клінічними ознаками розподілено показники інформативності та їх прогностичного значення (табл. 7.5).

*Таблиця 7.5*

**Ранговий розподіл, прогностичне значення та інформативність клініко-анамнестичних ознак в аспекті результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ранг фактора | Ознаки,  одиниці виміру | Градації | р | Інформативність критерія(біт) | Прогностичне значення (пат) | Сила впливу (%) |
| 1 | РГЗ в анамнезі | так | <0,01 | 0,404 | -8,9 | 38 |
| ні | 1,137 | +9,5 |
| 2 | Метастазування РГЗ | так | <0,01 | 3,190 | -3,7 | 37 |
| ні | 1,392 | +4,8 |
| 3 | Кількість балів за шкалою ECOG-ВООЗ | 2 і більше | <0,01 | 2,204 | -8,0 | 30 |
| 0–1 | 2,138 | +2,7 |
| 4 | НК, нмоль/л | 0,330 і менше | <0,01 | 1,137 | +10,0 | 29 |
| понад 0,330 | 0,520 | -4,0 |
| 5 | САП, у.о./мг білка | 80,95 і менше | <0,01 | 0,778 | +2,0 | 29 |
| понад 80,95 | 0,267 | -5,2 |

*Продовж. табл. 7.5*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ранг фактора | Ознаки,  одиниці виміру | Градації | р | | Інформативність критерія(біт) | Прогностичне значення (пат) | Сила впливу (%) |
| 6 | ІАП, у.о./мг білка | 687,0 і менше | <0,01 | | 0,097 | +2,2 | 18 |
| понад 687,0 | 0,136 | -5,4 |
| 7 | ІКП, у.о./мг білка | 578,6 і менше | <0,05 | | 0,592 | +1,6 | 9 |
| понад 578,6 | 0,506 | -1,8 |
| 8 | ІД, у.о./мг білка | 1,927 і менше | <0,05 | | 0,354 | +1,9 | 3 |
| понад 1,927 | 0,254 | -1,2 |
| 9 | ІС, у.о./мг білка | 0,309 і менше | <0,05 | | 0,131 | +3,3 | 3 |
| понад 0,309 | 0,496 | -3,3 |
| 10 | Активність КАТ, у.о./хв | 10,49 і менше | <0,10 | | 0,262 | -2,9 | 2 |
| понад 10,49 | 0,009 | +0,9 |
| 11 | Активність ГПР, у.о./хв | 46,70 і менше | <0,10 | | 0,262 | -1,7 | 2 |
| понад 46,70 | 0,135 | +1,4 |
| 12 | Вміст α-ТФА, мкмоль/л | 1,830 і менше | <0,10 | | 0,262 | -2,9 | 2 |
| понад 1,830 | 0,317 | +3,4 |
| 13 | Вміст ДК, мкмоль/л | 0,387 і менше | <0,10 | | 0,084 | +1,1 | 2 |
| понад 0,387 | 0,015 | -0,8 |
| 14 | Вміст МДА, мкмоль/л | 0,521 і менше | <0,10 | 0,004 | | +0,2 | 1 |
| понад 0,521 | 0,041 | | -2,0 |
| 15 | Вміст ТК, мкмоль/л | 0,171 і менше | <0,10 | 0,358 | | -0,3 | 1 |
| понад 0,171 | 0,247 | | +1,4 |
| 16 | Вміст NO, мкмоль/л | 16,88 і менше | <0,10 | 0,297 | | +1,5 | 1 |
| понад 16,88 | 0,371 | | -0,8 |

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностич¬ного значення кожного із критеріїв опрацьовано прогностичний протоколоцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти (табл. 7.6) і шкалу оцінки результату прогнозування.

*Таблиця 7.6*

**Протокол прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ранг фактора | Ознаки,  одиниці виміру | Градації | Прогностичне значення (пат) |
| 1 | РГЗ в анамнезі | так | -8,9 |
| ні | +9,5 |
| 2 | Метастазування РГЗ | так | -3,7 |
| ні | +4,8 |
| 3 | Кількість балів за шкалою ECOG-ВООЗ | 2 і більше | -8,0 |
| 0–1 | +2,7 |

*Продовж. табл. 7.6*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ранг фактора | Ознаки,  одиниці виміру | Градації | Прогностичне значення (пат) |
| 4 | НК, нмоль/л | 0,330 і менше | +10,0 |
| понад 0,330 | -4,0 |
| 5 | САП, у.о./мг білка | 80,95 і менше | +2,0 |
| понад 80,95 | -5,2 |
| 6 | ІАП, у.о./мг білка | 687,0 і менше | +2,2 |
| понад 687,0 | -5,4 |
| 7 | ІКП, у.о./мг білка | 578,6 і менше | +1,6 |
| понад 578,6 | -1,8 |
| 8 | ІД, у.о./мг білка | 1,927 і менше | +1,9 |
| понад 1,927 | -1,2 |
| 9 | ІС, у.о./мг білка | 0,309 і менше | +3,3 |
| понад 0,309 | -3,3 |
| 10 | Активність КАТ, у.о./хв | 10,49 і менше | -2,9 |
| понад 10,49 | +0,9 |
| 11 | Активність ГПР, у.о./хв | 46,70 і менше | -1,7 |
| понад 46,70 | +1,4 |
| 12 | Вміст α-ТФА, мкмоль/л | 1,830 і менше | -2,9 |
| понад 1,830 | +3,4 |

За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають.

Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез склала 19,8, що визначено згідно формулі (1-α)/β, де α — припустима помилка першого роду (помилка пропуску розвитку небажаного виходу, її було обрано більш жорстко — 0,01); β — припустима помилка другого роду (помилкове прогнозування небажаного виходу, її було обрано менш жорстко — 0,05).

За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику:

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції високий;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і нижча 19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції невизначений;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища, ніж 19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції, мінімальний.

Застосування пропонованого способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1 (низький ризик): 4,0+2,5+2,7+10+2,0=21,2. Досягнуто порогове значення, прогностичне заключення — низький ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції.

Приклад 2 (високий ризик): -8,9+(-3,7)+(-8,0)=-20,2. Досягнуто порогове значення, прогностичне заключення — високий ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції.

Приклад 3 (невизначений ризик): 4,0+( 3,3)+2,7+10,0+2,0+( 5,4)+

+(1,2)+1,9+(-3,3)+0,9+1,4+3,4+0,1+0,7=13,9. Питання протоколу вичерпано, порогове значення не досягнуто, прогностичне заключення — ризик не визначений.

Клінічна ефективність патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії та засобів її моніторингу й прогнозування в системі моніторингу окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією становить: для прогностичної дискримінантної моделі — чутливість 89,3 %, специфічність 75,0 %, позитивна передбачувальна цінність 75,8 %, негативна передбачувальна цінність 88,9 %; для протоколу прогностичної оцінки результативності — чутливість 96,6 %, специфічність 82,6 %, позитивна передбачувальна цінність 87,5 %, негативна передбачувальна цінність 95,0 %.

Фактичну прогностичну потужність розробленого протоколу прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу досліджено шляхом динамічного спостереження за вибіркою з 60 пацієнток.

За фактичної неуспішності застосування додаткової метаболотропної терапії її ризик оцінений як високий у 40,0 %, помилкове ж встановлення мінімальноївірогідності доцільності мало місце в 3 випадках (5,0 %), що є клінічно допустимим (табл. 7.6).

Отже, істинно позитивні результати встановлено у 25 випадках, істинно негативні — у 24 спостереженнях, помилково позитивні — у 8 жінок, помилково негативні — у 3 пацієнток.

Оцінка параметрів прогностичної цінності моделі показала наступні значення: чутливості — 89,3 %, специфічності — 75,0 %, позитивної передбачувальної цінності — 75,8 %, негативної передбачувальної цінності — 88,9 %.

*Таблиця 7.6*

**Результати розрахунків за прогностичною дискримінантною моделлю доцільності застосування додаткового метаболотропного лікування у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактичнауспішність лікування | Прогностична оцінка доцільності | | | | ВСЬОГО | |
| Низька | | Висока | |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Так | 25 | 41,7 | 8 | 13,3 | 33 | 55,0 |
| Ні | 3 | 5,0 | 24 | 40,0 | 27 | 45,0 |
| ВСЬОГО | 28 | 46,7 | 32 | 53,3 | 60 | 100,0 |

Звертає на себе увагу той факт, що серед 33 пацієнтів з інстинно позитивними та істинно негативними заключеннями було 17 (51,5±8,70 %) осіб віком 60 і більше років, тобто запропоноване додаткове застосування засобів метаболотропної терапії є особливо виправданим у цьому віковому контингенті.

Таким чином, розроблена прогностичнадискримінантна модель розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу, що обумовлює доцільність її практичного застосування у цій категорії пацієнтів.

Фактичну прогностичну потужність розробленого протоколу прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу досліджено шляхом динамічного спостереження за вибіркою з 60 пацієнток.

За фактичної низької результативності лікування її ризик оцінений як високий у 31,7 %, помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 1 випадку (1,7 %), що є клінічно допустимим (табл. 7.7).

*Таблиця 7.7*

**Результати розрахунків за протоколом прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактичнедосягнення фізіологічного оксидативного гомеостазу | Прогностична оцінка ризику | | | | | | ВСЬОГО | |
| Мінімальний | | Невизначений | | Високий | |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Так | 28 | 46,7 | 3 | 5,0 | 4 | 6,7 | 35 | 58,3 |
| Ні | 1 | 1,7 | 5 | 8,3 | 19 | 31,7 | 25 | 41,7 |
| ВСЬОГО | 29 | 48,3 | 8 | 13,3 | 23 | 38,3 | 60 | 100,0 |

Серед контингенту осіб, у яких відбулося фактичне досягнення фізіологічного оксидативного гомеостазу, відсоток співпадіння оцінки ризику був 46,7 %, помилкове визначення високого ризику недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції виявилося у 6,7 % спостережень.

Оцінка параметрів прогностичної цінності протоколу показала наступні значення: чутливості — 96,6 %, специфічності — 82,6 %, позитивної передбачувальної цінності — 87,5 %, негативної передбачувальної цінності — 95,0 %.

Аналогічно описаній вище закономірності встановлено, що серед 32 жінок з істинно позитивними та істинно негативними результатами застосування протоколу контингент літніх осіб склав 14 (43,8±8,77 %) клінічних випадків, що обґрунтовує ефективність запропонованого способу лікування та прогностичної оцінки у відповідній віковій категорії пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

**Резюме.**

Таким чином, розроблений прогностичний протокол розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу, що обумовлює доцільність його практичного застосування у цій категорії пацієнтів.

Результати клінічної апробації розроблених прогностичних засобів обґрунтовує практичне застосування шкали ECOG-ВООЗ, оцінки стану оксидативного гомеостазу для подальшої розробки індивідуальної тактики з використанням метаболотропної терапії з обов’язковим використанням у струткрурі періопераційної терапії у контингенті літніх пацієнтів.

За запропонованої розширеної схеми лікування вдається, незалежно від віку пацієнтки, вдається скоротити терміни початку хіміотерапевтичного лікування після оперативного втручання. Істотних відмінностей стану окисно-відновного метаболізму за різних схем анестезіологічного забезпечення не встановлено, проте виявлено суттєві відмінності темпів і характеру відновлення когнітивних функцій пацієнтов у післяопераційному періоді.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Shulga M. V. Mathematical reasoning of oxidative-reductive metabolism improvement in perioperative care for patients with breast cancer / M. V. Shulga // Yale Review of Education and Science. — 2016. — Vol. 6, No. 1 (16). — Р. 348–357.

2.  Шульга М. В. Логіко-статистичне обґрунтування заходів поліпшення періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнтів з раком грудної залози / А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Медицина сьогодні і завтра. — 2016. — № 2–3.— С. 57–60.

3. Shulga N. V. Evaluation of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and education without borders – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Przemysl, Poland, December, 7th–15th, 2016. — Przemysl, 2016. — Р. 6–8.

4. Shulga N. V. Prognosis of results of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Perspective questions of world science – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Sofia, Bulgaria, December, 15th–22nd, 2016. — Sofia, 2016. — Р. 9–11.

5. Shulga N. V. Practical approbation of evaluation method for perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and education – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Praha, Czech Republic, December, 22nd–30th, 2016. — Praha, 2016. — Р. 3–5.

6. Shulga N. V. Results of practical approbation of an approach to prognosis of results of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and innovations – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Sheffield, Great Britain, December, 30th, 2016 – January, 7th, 2017. — Sheffield, 2016. — Р. 17–19.

**ЗАК****ЛЮЧЕННЯ  
ТА ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Рак грудної залози є однієї з найбільш частих причин смертності від раку в країнах Європи, в усьому світі від РГЗ щорічно вмирають понад 600 тис. жінок [18]. Основним методом ефективного лікування цієї патології є адекватне хірургічне втручання, при цьому, частота, вид та ступінь радикальності визначається зональною топографією пухлини й клінічною групою паціентів. Проблемою тактики анестезіологічного забезпечення є розробка системи корекції метаболічних порушень за рахунок випереджаючої інтенсивної терапії.

Окисно-відновний метаболізм при онкологічній патології досліджується достатньо активно, оскільки його порушення, з одного боку, розглядаються у якості одного із патогенетичних механізмів формування та розвитку онкологічних захворювань, з іншого – проведення неоад’ювантної терапії та радикальних хірургічних втручань самі по собі можуть бути тригерними факторами. Досліджуючи метаболічні механізми при онкологічних захворюваннях з використанням новітніх біохімічних та імунологічних методів, доведено активацію ПОЛ, пригнічення АОС хворих, зокрема її ферментативної та неферментативної ланок: СОД, Кат, ГПР, α-ТФА, цистеїну, глутатіону, карназину) на тлі закономірних змін процесів ВРО та деяких інших порушень метаболізму.

Водночас, відсутність даних щодо закономірностей ОМБ та НК, а також щодо впливу NO-залежних метаболітів не дозволяє визначитись стосовно глибини та типів метаболічних порушень у базових функціональних підсистемах ОВМ: ПОЛ/АОС, ОМБ та НК, енергетичного обміну. З цієї ж причини, інтенсивна терапія хворих на РГЗ, насамеперед на етапах його хірургічного лікування,потребує подальшого удосконалення, в основі якого – патогенетична корекція порушень у системі АОЗ хворих. До теперішнього часу не встановлено закономірності формування стану окиснювального гомеостазу (енергетичних та вільнорадикальних процесів на рівні перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та НК) на етапах комплексного лікування раку грудної залози (неоад’ювантна терапія, ранній та віддалений післяопераційний періоди). Відсутні дані щодо частоти та характеру метаболічних розладів окиснювального гомеостазу у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією. Відсутня доказова база для проведення патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії (антиоксидантних та деяких інших засобів) в системі моніторингу на етапах комплексного лікування РГЗ з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Все викладене вище свідчить про ряд невирішених питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність. З метою підвищення ефективності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазусформульовано наступні завдання: вивчити стан окиснювального гомеостазу (енергетичних та вільнорадикальних процесів на рівні перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот) на етапах комплексного лікування раку грудної залози (неоад’ювантна терапія, ранній та віддалений післяопераційний періоди); визначити частоту, характер метаболічних розладів та обґрунтувати систему моніторингу окиснювального гомеостазу у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією; обґрунтувати критерії та алгоритми оцінки метаболічних уражень на рівні процесів пероксидації ліпідів мембран клітин, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот для індивідуалізації програм інтенсивної терапії; вивчити клінічну ефективність патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії (антиоксидантних та деяких інших засобів) в системі моніторингу окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

У дослідженні задіяно 126 хворих на РГЗ (віком 44,6±3,5 р.) з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією, яких було стратифіковано за ознакою додаткового використання в системі ІІТ антиоксидантних засобів: група «А» (n1=57 осіб - контрольна) та група «Б» (n2=69 особи, яким виконано антиоксидантну протекцію). Антиоксидантні засоби: «Глутаргін» (40,0% внутрішньосудинно, 10,0 мл) та «Тіотриазолін» (2,5% внутрішньосудинно, 4,0 мл) застосовано в системі ІІТ при анестезіологічному забезпеченні виконання радикальних хірургічних втручань при РГЗ на клінічній базі ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П.Григор’єва НАМН України».

Крім того, виділено вікові групи пацієнток:

- віком до 60 років (91 особа, з них з них 52 — в групі «А», 39 — в групі «Б»)

- віком 60 років і більше (35 осіб, з них 17 — в групі «А», 18 — в групі «Б»).

За ознакою застосовуваних засобів для наркозу виділено категорії пацієнтів, у анестезіологічному забезпеченні яким використано:

- діпрофол, фентаніл, кетамін (у 29 жінок групи «А» і 34 жінок групи «Б»);

- діпрофол, фентаніл (у 28 жінок групи «А» і 35 жінок групи «Б»).

При обстеженні хворих (у доопераційному періоді, на 2-у добу та на 1-й тиждень), на додаток до загальноклінічних методів, виконано дослідження на рівні трьох фундаментальних підсистем: ензимного ланцюга та перекисного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетики клітин.

Параметри окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот у пацієнток з РГЗ визначали за вмістом у сироватці крові – 2,4 – динітрофенілгідрозонів (протеїнових компонентів), а також альдегідних та карбонільних продуктів у спонтанних та індукованих залізом реакціях.

Вивчено особливості окисно-відновного метаболізму, зокрема ферментативного ланцюга та рівня накопичення продуктів окиснення ліпідів мембран клітин, у хворих на рак грудної залози з різними варіантами інтраопераційної інтенсивної терапії (ІІТ).

Аналіз ферментативного ланцюга ОВМ хворих на РГЗ виявив, що у доопераційному періоді пацієнтки порівнюваних груп не відрізнялися (група А та група Б, відповідно) за показниками активності СОД (151,2±9,01 у.о./хв та 164,1±18,8 у.о./хв, р>0,05), ГПР (33,79±1,28 у.о./хв та 38,58±2,74 у.о./хв, р>0,05) та за вмістом у плазмі крові α-ТФА (1,050±0,018 мкмоль/л та 1,011±0,097 мкмоль/л, р>0,05), тоді як середні рівні активності КАТ були дещо вищими серед пацієнток групи Б (відповідно 6,38±0,09 у.о./хв та 8,92±0,93 у.о./хв, р<0,05).

Водночас, на етапах подальшого клініко-біохімічного моніторингу (КБМ) пацієнтів групи А виявлено: відсутність зміни активності СОД та ГПР, достовірне зростання активності КАТ у на 2-у добу (з 6,38±0,09 у.о./хв до 7,18±0,04 у.о./хв, р<0,05) та 1-й тиждень (до 8,11±0,061у.о./хв, р<0,05), а також зростання вмісту α-ТФА у на 2-у добу (з 1,050±0,018 мкмоль/л до мкмоль/л, р<0,05) та на 1-й тиждень (до 1,646±0,016мкмоль/л, р<0,05). Наведене свідчить на користь незадовільного ферментативного забезпечення ОВМ у пацієнток в на 2-у добу та 1-й тиждень після виконання РМЕ.

Додатковим свідченням цьому є достовірні, але незначні зміни вмісту продуктів перекисногоокиснення ліпідів мембран клітин. Так, вміст МДА (у доопераційному — 0,726±0,007 мкмоль/л, на 2-у добу — 0,714±0,003 мкмоль/л, р>0,05) та ТК (у доопераційному — 0,331±0,09 мкмоль/л, на 2-у добу — 0,318±0,005 мкмоль/л, р>0,05) у післяопераційному періоді практично не змінився. При цьому, на 2-у добу серед пацієнток групи А зареєстровано достовірне зменшення вмісту ДК (з 0,521±0,023 мкмоль/л до 0,465±0,008 мкмоль/л, р<0,05) та зростання вмісту NO-метаболітів (з 30,62±0,04 мкмоль/л до 32,05±0,29мкмоль/л, р<0,05). На 1‑й тиждень серед хворих групи А рівень вмісту ТК залишався без змін (у доопераційному - 0,331±0,09 мкмоль/л, на 1-й тиждень — 0,329±0,009 мкмоль/л, р>0,05), а рівень вмісту NO-метаболітів, після достовірного зростання у ранньому періоді, знову повернувся до первісних значень (у доопераційному - 30,62±0,04 мкмоль/л, на 1-му тижні — 30,53±0,28 мкмоль/л, р>0,05). Зміни вмісту МДА та ДК характеризувалися достовірним (р<0,05) зменшенням у порівнянні з доопераційним періодом.

Отже, ферментативно-метаболічні особливості ОВМ пацієнток групи А на етапах КБМ наступні: у доопераційному періоді вони не відрізнялись за основними індикаторами ОВМ від пацієнток групи Б; виключенням є лише дещо більш низька активність КАТ; на 2-у добу мало місце незадовільне (та різноспрямоване) ферментативне забезпечення ОВМ, що достовірно проявлялось лише зростанням активності КАТ та вмісту α-ТФА при незмінній у порівнянні з доопераційним періодом активності інших ферментів на тлі збереження високих рівнів метаболітівокиснення: МДА і ТК; на 1-й тиждень — мала місце лише часткова активація ферментативного ланцюга при накопиченні ТК та NO-залежних метаболітів.

Узагальнений аналіз динамічних змін ферментативно-метаболічного забезпечення ОВП хворих порівнюваних груп виконано з використанням стандартизованих метаболічних індексів на етапах клініко-біохімічного моніторингу.

Серед пацієнток групи Б найбільш виразними змінами ферментативного забезпечення на 2-у добу та 1-й тиждень були (у ранговій послідовності): зростання вмісту α-ТФА (з 1,011±0,097 мкмоль/л до 2,03±0,070 мкмоль/л), СОД (з 164,1±18,8 у.о./хв до 232,6±6,84 у.о./хв, р<0,01), ГПР (з 38,58±2,74 у.о./хв до 54,40±1,39 у.о./хв, р<0,001) та каталази. Ця ферментативна активність системи антиоксидантного захисту, з оглядом на інтраопераційність інтенсивної терапії, може пояснюватися як впливом застосованих засобів, так і опосередковану ними активацію «власних резервів». Збереження тенденції зо зростання активності ферментативного ланцюга захисту на 1-му тижні КБМ є лише свідченням сталості ефекту застосування ІІТ.

Таким чином, одним із базових напрямків інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на РГЗ при хірургічному втручанні шляхом проведення квадрантектомії з лімфодисекцією є корекція ОВМ, яка має бути спрямована на гармонізацію (замісну або природну активацію) ферментативного забезпечення цих процесів з метою зниження вмісту продуктів перекисногоокиснення ліпідів мембран клітин та профілактики метаболічних розладів, пов’язаних з накопиченням ТК та NO-залежних метаболітів.

Аналіз ефективності удосконаленої інтраопераційної інтенсивної терапії (пацієнтки групи Б) виявив, що вже на 2-у добу мало місце достовірне зростання активності СОД, КАТ, ГПР та вмісту α-ТФА у плазмі з подальшим стійким (на 1-й тиждень) ефектом. Одночасно, зменшення вмісту у плазмі крові ДК, МДА, ТК та NO-залежних метаболітів свідчить про ефективність ІІТ щодо корекції метаболічних порушень та досягнення випереджаючого ефекту (антиоксидантна протекція можливих наступних негативних впливів, наприклад хіміотерапії).

Вікові особливості структури показників ПОЛ-АОЗ та ефективності проводимої терапії полягають у тому, що вихідні параметри характеризуються більшою активацією оксидантного статусу на фоні виразнішого пригнічення захисних ферментативних та неферментативних механізмів у контингенті осіб віком понад 60 років.

Відмінності параметрів окиснювально-відновного балансу за різних схем анестезіологічного забезпечення не досягли статистично значимих рівнів.

Ефективність лікування хворих на злоякісні новоутворення значною мірою залежить від біологічних особливостей неоплазій і стану захисних сил організму пухлиноносія [1]. Окисно-відновний метаболізм (ОВМ) при онкологічній патології досліджується достатньо активно, оскільки його порушення, з одного боку, розглядаються у якості одного із механізмів формування та розвитку онкологічних захворювань, з іншого – проведення неоад’ювантної терапії та радикальних хірургічних втручань самі по собі можуть бути триггерними факторами. Досліджуючи метаболічні механізми при онкологічних захворюваннях з використанням новітніх біохімічних та імунологічних методів доведено, щоокисна модифікація білків (ОМБ) та нуклеїнових кислот (НК) плазми крові може призводити до накопичення альдегідних (АП) та карбонільних (КП) продуктів, виявлення яких у спонтанних (С) та індукованих (І) реакціях може свідчити про ефективність інтенсивної терапії.

Вивчено особливості окисно-відновного метаболізму, зокрема активності окисної модифікації та ступеня деструкції білків плазми крові у хворих на РГЗ з різними варіантами інтраопераційної інтенсивної терапії.

При дослідженні спонтанної ОМБ на до- та післяопераційних етапахз’ясовано, що вміст альдегідних продуктів спонтанної окисної модифікації білка (САП) в порівнюваних групах пацієнтів на доопераційному етапі коливався у межах (78,0–83,0) у.о./мг білка та достовірно не відрізнявся (відповідно 82,44±1,14 у.о./мг білка та 82,18±0,34 у.о./мг білка, р>0,05). Однак, у вже на 2-у добу, серед пацієнтів групи n2 зареєстровано достовірне зменшення альдегідних продуктів ОМБ і в порівнянні з доопераційним періодом (відповідно 82,18±0,34 у.о./мг білка та 74,13±0,96 у.о./мг білка), і в порівнянні з пацієнтами, які не отримували удосконалену ІІТ (відповідно 80,95±1,57 у.о./мг білка та 74,13±0,96 у.о./мг білка). На 1-му тижні мало місце подальше достовірне зменшення рівня вмісту альдегідних продуктів ОМБ серед пацієнтів порівнюваних груп, однак більш виразним це зменшення зареєстровано серед пацієнтів з антиоксидантною інтраопераційною протекцією.

Рівень вмісту АП у індукованих реакція (ІАП), на відміну від пацієнтів контрольної групи, серед пацієнтів з інтраопераційною антиоксидантною протекцією достовірно зменшувався (доопераційний період —741,6±21,54 у.о./мг білка; 2-а доба — 687,0±13,11 у.о./мг білка; 1 тиждень — 617,9±14,47 у.о./мг білка).

При дослідженні спонтанної ОМБ на до- та післяопераційному етапахз’ясовано, що вміст карбонільних продуктів спонтанної окисної модифікації білка (СКП) в порівнюваних групах пацієнтів на доопераційному етапі коливався у межах (98,0-106,0) у.о./мг білка та достовірно не відрізнявся (відповідно 100,0±1,26 у.о./мг білка та 100,20±0,68 у.о./мг білка, р>0,05). На 2-у добу, серед пацієнтів групи n2 зареєстровано достовірне зменшення карбонільних продуктів ОМБ і в порівнянні з доопераційним періодом (відповідно 100,20±0,68 у.о./мг білка та 85,51±0,88у.о./мг білка) і в порівнянні з пацієнтами, які не отримували удосконалену ІІТ (відповідно 94,69±1,63у.о./мг білка та 85,51±0,88у.о./мг білка). На 1-му тижні мало місце подальше достовірне зменшення рівня вмісту карбонільних продуктів ОМБ серед пацієнтів порівнюваних груп, однак більш виразним це зменшення зареєстровано серед пацієнтів з антиоксидантною інтраопераційною протекцією.

Зазначимо, що рівень вмісту КП у індукованих реакція (ІКП), на відміну від пацієнтів контрольної групи, серед пацієнтів з інтраопераційною антиоксидантною протекцією достовірно зменшувався (доопераційний період — 681,2±18,51 у.о./мг білка; 2-а доба — 578,6±10,8 у.о./мг білка; 1-й тиждень — 585,1±20,40у.о./мг білка).

Індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням віку демонструють більш виразні відмінності серед осіб віком 60 і більше років. Статистично значимих відмінностей між контингентами пацієнток з РГЗ щодо активності окисної модифікації та ступеню окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії за різних схем анестезіологічного забезпечення не виявлено.

Таким чином, ІІТ із застосуванням АЗ впливає на активність ОМБ, що проявляється насамперед сталим зменшенням накопичення альдегідних та карбонільних продуктів. Тоді як відсутність інтраопераційної антиоксидантної протекції тимчасово зменшує рівень вмісту АП у спонтанних реакціях, транзиторно зменшує рівень КП та не впливає на зменшення резервів ОМБ.

Аналіз ступеня деструкції білків виявив, що ІІТ з використанням АЗ на 2-у добу достовірно зменшує кількість дрібних білкових фрагментів, як у спонтанних (СД) реакціях (відповідно1,875±0,025 у.о./мг білка до 1,748±0,020 у.о./мг білка, р<0,05), так і при індукованих станах (відповідно з 2,161±0,054 у.о./мг білкадо 1,927±0,017 у.о./мг білка, р<0,05).

Виконання ІІТ з використанням АЗ на 2-у добу також достовірно зменшує кількість крупних білкових фрагментів, як у спонтанних (СК) реакціях (відповідно з 0,112±0,003 у.о./мг білка до 0,089±0,001у.о./мг білка, р<0,05), так і при індукованих (ІК) станах (відповідно з 0,314±0,004 у.о./мг білка до 0,251±0,004у.о./мг білка, р<0,05); чого не зареєстровано серед пацієнтів контрольної групи.

Рівень вмісту 8-гідроксигуаніну як індикатора окисно модифікованих нуклеїнових кислот на доопераційному етапі серед пацієнтів порівнюваних груп не відрізнявся (відповідно становив 0,570±0,021 нмоль/л та 0,540±0,029 нмоль/л, р>0,05) та під впливом ІІТ із застосуванням АЗ достовірно і стабільно зменшувався (на 2-у добу — до 0,330±0,020 нмоль/л; на 1-й тиждень — до 0,262±0,020 нмоль/л). За відсутності АЗ в системі ІІТ зміни вмісту НК мали транзиторний характер та на 2-му тижні не відрізнялись від доопераційного (відповідно 0,570±0,021 нмоль/л та 0,541±0,014 нмоль/л, р>0,05).

Отже, ефективність застосування АЗ в системі ІІТ характеризується досягненням меншої активності окисної модифікації білків плазми крові на 2-у добу та збереженням такого метаболічного стану і на 1-й тиждень.

Застосування ІІТ з використанням антиоксидантних засобів достовірно (р<0,05) зменшує активність утворення АП в результаті ОМБ плазми крові не тільки в спонтанних, але і в індукованих реакціях, що свідчить на користь зменшення метаболічних резервів для реалізації оксидативного стресу та детермінації патогенетичного механізму ОМБ.

Застосування ІІТ з використанням антиоксидантних засобів (АЗ) достовірно (р<0,05) зменшує активність утворення КП в результаті ОМБ плазми крові не тільки в спонтанних, але і в індукованих реакціях. При цьому, має місце відсутність достовірного зменшення ІКП в контрольній групі пацієнтів, а в групі пацієнтів з удосконаленою ІІТ зменшення зареєстровано (транзиторне) лише у ранньому післяопераційному періоді.

Вплив ІІТ з використанням АЗ зменшує ступінь окисної деструкції білків плазми крові та активність окисної модифікації нуклеїнових кислот.

Вивчено особливості окисно-відновного метаболізму, зокрема стану енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та механізмів гліколізу у хворих на РГЗ з різними варіантами інтраопераційної інтенсивної терапії.

Аналіз енергетики, який виконано за показниками вмісту аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної венозної крові хворих на РГЗ виявив окремі закономірності.

Зокрема, під впливом ІОАОП зареєстровано достовірне (р<0,001) зростання вмісту АТФ.

Якщо у доопераційному періоді пацієнти груп порівняння не відрізнялись за цим показником (відповідно 1,204±0,013 мкмоль/г (Нb) та 1,223±0,009 мкмоль/г (Нb), р>0,05), то на 2-у добу група пацієнтів з ІОАОП за цим показником достовірно перевищувала первинні значення (1,223±0,009 мкмоль/г (Нb) та 1,963±0,016 мкмоль/г (Нb), р<0,001) та середній показник на 2-у добу групи контролю (відповідно 1,963±0,016 мкмоль/г (Нb) та 1,688±0,007 мкмоль/г (Нb) та р<0,001). На 1-й тиждень зареєстровано стабільність вмісту АТФ в еритроцитах периферичної венозної крові пацієнтів з ІОАОП (становила 1,956±0,030 мкмоль/г (Нb)) та достовірне зменшення вмісту АТФ — до 1,469±0,013мкмоль/г (Нb) серед пацієнтів контрольної групи. Наведене свідчить на користь транзиторного підвищення на 2-у добу вмісту АТФ, а збереження стабільно високого її рівня – можливе лише за умов ІОАОП.

Аналіз змін вмісту АДФ під впливом ІОАОП виявив достовірне (р<0,001) зростання її рівнів; так, якщо у доопераційному періоді пацієнти груп порівняння не відрізнялись за цим показником (відповідно 0,353±0,018 мкмоль/г (Нb) та 0,397±0,027 мкмоль/г (Нb), р>0,05), то на 2-у добу група пацієнтів з ІОАОП за цим показником достовірно перевищувала первинні значення (0,397±0,027 мкмоль/г (Нb) та 0,480±0,016мкмоль/г (Нb), р<0,05) та середній показник на 2-у добу групи контролю (відповідно 0,339±0,013 мкмоль/г (Нb) та 0,480±0,016мкмоль/г (Нb) та р<0,001). На 1-му тижні зареєстровано подальше достовірне зростання вмісту АДФ в еритроцитах периферичної венозної крові пацієнтів з ІОАОП (становила 0,596±0,010мкмоль/г (Нb)) та відсутність динаміки змін вмісту АДФ серед пацієнтів контрольної групи (n1=57).

Дещо іншою була динаміка вмісту АМФ: вміст АМФ у еритроцитах периферичної крові пацієнтів контрольної групи коливася у межах від 0,213±0,006 мкмоль/г до0,197±0,014 мкмоль/г (р>0,05) та достовірно не змінювався на етапах контролю ефективності ІІТ, тоді як ІОАОП забезпечувала досягнення більш низьких рівнів АМФ в на 2-у добу зі збереженням цього рівня на 1-му тижні (відповідно 0,140±0,010мкмоль/г та 0,130±0,011 мкмоль/г, р>0,05).

Досліджено індикатори активності окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот на етапах інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози з урахуванням віку. Встановлено виразнішу відмінність серед літніх пацієнток. Статистично вірогідних відмінностей показників за різних схем анестезіологічного забезпечення не виявлено.

Таким чином, зменшення вмісту АМФ на тлі зростання вмісту АТФ та АДФ в еритроцитах периферичної крові хворих на РГЗ з ІОАОП свідчить проефективність антиоксидантної протекції і перебудову під її впливом енергетичних процесів вже на 2-у добу зі збереженням цієї тенденції на 1-му тижні.

Водночас, достовірні (р<0,05) енергетичні зміни, як показав аналіз, відбуваються і на рівні механізмів (аеробного та анаеробного) гліколізу.

Так, вміст лактату динамічно змінювався на етапах біохімічного моніторингу: в доопераційному періоді групи порівняння не відрізнялись (р>0,05) за цим показником, тоді як на 2-у добу — серед пацієнтів з ІОАОП зареєстровано достовірне зменшення вмісту лактату (з 5,411±0,020 мкмоль/г (Нb) до 3,910±0,059 мкмоль/г (Нb), р<0,001). На 1-му тижні виявлено подальше достовірне зменшення вмісту лактату серед пацієнтів з ІОАОП (до 3,540±0,150мкмоль/г (Нb)).

З’ясовано, що під впливом ІОАОП значно та достовірно (р<0,001) змінилося енергетичне забезпечення окисно-відносних процесів: рівень вмісту малату, який до початку лікування становив 0,236±0,008 мкмоль/г (Нb), на 2-у добу — 0,203±0,010 мкмоль/г (Нb), на 1-й тиждень — 0,179±0,010мкмоль/г (Нb).

Водночас, слід зазначити, що зниження окиснювальної активності у циклі Кребса під впливом ІОАОП синхронізується з покращенням (підвищенням ефективності) анаеробного окислення, що на рівні біохімічних механізмів забезпечення гліколізу проявляється достовірним (р<0,001) зростанням вмісту пірувату та достовірним (р<0,001) зменшенням вмісту лактату. Під впливом лікування достовірно (р<0,001) змінилися показники енергетики клітин, зокрема зменшився вміст АМФ на тлі підвищення АТФ та АДФ.

Отже, порівняльний аналіз активності метаболічного забезпечення енергетичного гомеостазу клітин до та після ІОАОП хворих на РГЗ виконано сумісно з аналізом активності механізмів гліколізу дозволив з’ясувати закономірності впливу антиоксидантної терапії, які проявляються у оптимізації механізмів гліколізу та покращенні енергозабезпечення метаболізму.

Інтраопераційна антиоксидантна протекція окиснювального гомеостазу прихірургічних втручаннях у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією дозволяє контролювати та впливати на механізми гліколізу (зростання активності анаеробного окислення та його зменшення у циклі Кребса), тоді як підтримання на необхідному рівні вмісту аденілових нуклеотидів можливе лише за умов інтраопераційної антиоксидантної протекції.

Перспективи подальших досліджень з цієї проблематики визначаються вивченням кореляційних взаємозв’язків між динамікою енергетичних змін та процесу перекисного окислення ліпідів та білків мембран клітин на етапах аналізу ефективності ІОАОП у хворих на РГЗ. Визначальним є аналіз взаємозв’язків між ефективністю ІОАОП та динамікою післяопераційної когнітивної дисфункції прихірургічних втручаннях у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

В залежності від застосування додаткової корекції оксидантного гомеостазу у структурі періопераційної інтенсивної терапії пацієнток з РГЗ та органозберігаючими хірургічними втручаннями щодо нього терміни загоєння операційної рани та лімфореї відрізнялися.У лікувальній групі Б мали місце істотно швидші темпи як загоєння операційної рани, так і припинення лімфореї (р<0,05).Оскільки терміни загоєння операційної рани та лімфореї корелюють із застосуванням заходів радіаційної та хіміотерапії, їх скорочення дозволило раніше проводити ад’ювантне лікування.Особливо показовим скорочення строків лімфореї та загоєння операційної рани було у старшому контингенті пацієнток.

Обчислення тяжкості стану пацієнток за шкалою ECOG-ВООЗ на 1 му тижні після операції виявило закономірно нижчі (прогностично кращі) величини, що дозволило розпочати і у літніх людей хіміотерапію при отриманні метаболотропних препаратів у тіж терміни, що і у молодшого контингенту.

Оцінка якості життя, пов’язаного зі здоров’ям, пацієнток з раком грудної залози, які перенесли органозберігаючу операцію, виявила більш високі показники у групі Б, контингенту якої було застосовано додаткові препарати у структурі інтенсивної терапії.

Дослідження стану когнітивної функції в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози продемонструвало певні відмінності у окремих лікувальних групах. Так, вихідний рівень в обох групах був порівнюваний, на 2-у добу та 1-й тиждень встановлено вищі показники у групі з додатковим призначенням метаболотропних препаратів (р<0,05).У віковому аспекті виявлено іще виразнішу ефективність запропонованої терапії.

Особливо виразні відмінності встановлено за різних схем анестезіологічного забезпечення. Так, використання схеми: діпрофол, фентаніл характеризується швидшими темпами відновлення і вірогідно (р<0,05) вищими абсолютними показниками когнітивної функції пацієнтів. У контингенті, які отримували додатково запропоновану метаболотропну терапію, динаміка пізнавальної функції більш позитивна.

Таким чином, аналіз термінів загоєння операційної рани та строків лімфореї за додаткового використання засобів метаболотропної терапії у структурі періопераційної корекції порушень оксидативного гомеостазу демонструє вірогідно більшу ефективність порівняно зі стандартним лікуванням. Це відкриває, з урахуванням виявленої закономірності щодо величин оцінки тяжкості стану за шкалою ECOG-ВООЗ, перспективи застосування засобів ад’ювантної терапії у більш ранні терміни, що особливо істотно для контингенту літніх пацієнток за рахунок можливості вчасно почати хіміо- та променеву терапію, і потенційно дозволяє поліпшити прогноз, знизити вірогідність несприятливих виходів, підвищити соціальну та економічну ефективність лікування.

Виявлене поліпшення якості життя, пов’язаного зі здоров’ям, віддзеркалює істотні позитивні зміни не тільки у медичному, але й психосоціальному аспекті в динаміці лікування.

Вищеозначене узгоджується і зі встановленими закономірностями відновлення когнітивної функції в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з урахуванням віку.

Комплексну оцінку даних з метою пошуку множинних взаємозв’язків між змінними в масиві всіх наявних даних проведено методом факторного аналізу.

З цією метою деякі якісні (категорійні) показники було перетворено у кількісні з їх бальною оцінкою.

До аналізу було включено 38!!! перемінних, на підставі взаємозв’язків між якими виділено 4 фактора, які у сукупності пояснювали 53,72 % всієї варіативності емпіричних даних.

При цьому, ранжування виявлених факторів за потужністю їх впливу (за низхідною) показало, що фактор 1 (найпотужніший) пояснював 34,26 % всієї варіативності змінних, тоді як решта п’ять факторів чинили значно слабший вплив.

Серед перемінних мали місце певні кореляції – 46,47 % всіх коливань і змін, які спостерігалися в емпіричних даних, обумовлені двома латентними причинами вищого ступеня, тобто дією двох факторів (а чотирма факторами пояснювалися вже більше половини варіативності).

Встановлены факторні навантаження шести виділених факторів (представлено лише перемінні з навантаженнями ≥ 0,46, тоді як за нижчих значень показників починалися перехресні кореляції, тобто одна перемінна входила у декілька факторів).

Беручи до уваги показники, які навантажували найпотужніший фактор 1, він відбивав клініко-загальнооксидативні аспекти стану. При цьому показники, які знаходилися на позитивному полюсі фактора, набували високих значень (зростали), а показники на негативному полюсі фактора ⎯ мали низькі значення.

Сукупною дією фактора 1 разом з другим за значущістю фактором (фактором 2) пояснювалася майже половина (46,47 %) варіативності показників.

Враховуючи перемінні, які входили до складу фактора 2, його було асоційовано із оксидативною модифікацією білків.

Фактори 3, 4 у меншій мірі впливали на варіативність показників, проте, цікавим є те, що їх навантажували певні групи показників.

Так, фактор 3 віддзеркалював клініко-енергетичний контекст, навантаження фактора 4 включало переважно характеристики клініко-гематологічних показників.

На наступному етапі досліджувалася вираженість факторів у групах пацієнток, яким було запропоновано додаткову корекцію оксидативно-відновного гомеостазу і тих, які отримували стандартне лікування.

Встановлено статистично вірогідні відмінності між факторними оцінками в усіх групах за p<0,01.

Здійснено графічне відтворення положення груп пацієнток основної лікувальної групи та лікувальної групи порівняння у координатах факторів.

Відстані між групами відображають ступінь відмінності між ними за усією сукупністю досліджуваних показників (прямопропорційно ⎯ чим більші відстані між групами, тим більш виражені розходження між ними) відповідно до певних факторів.

Групи найбільше відрізняються в системі координат «фактор 1–фактор 2».

Таким чином, в результаті проведеного факторного аналізу встановлено 4 основних фактора, спільною дією яких пояснюється 53,72 % варіативності показників за раку грудної залози та хірургічного втручання у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Дією двох перших найпотужніших факторів, які відтворюють клініко-загальнооксидативніаспекти та оксидативну модифікацію білків пояснюється 46,47 % змінності показників.

Факторні оцінки за найбільш потужним фактором з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтокіз запропонованим лікуванням та стандартним підходом.

З метою інтегральної оцінки клінічних та біохімічних показників, а також результатів практичної апробації застосування патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапіїв системі моніторингу окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцієюздійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних як підґрунтя розробки новітніх діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Урахування базових критеріїв, за якими оцінюють доцільність застосування розробленого додаткового метаболотропного лікування у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцієюне є кінцево досконалим і залишає вірогідність недостатньої ефективності цього лікувального підходу.

Проведення покрокового дискримінантного аналізу результатів обстеження пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією дозволило розробити математичну модель, в основу якої покладено задачу підвищення інформативності прогнозування доцільності застосування додаткової метаболотропної терапії шляхом визначення відповідних прогностичних індексів.

Для використання результатів дослідження з метою стратифікації результативності лікування (і таким чином оцінки ефективності додаткового призначення метаболотропних препаратів у комплексному лікуванні пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією)за 16 клінічними ознаками розподілено показники інформативності та їх прогностичного значення.

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного із критеріїв опрацьовано прогностичний протоколоцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнтиі шкалу оцінки результату прогнозування.

За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають.

За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику:

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції високий;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і нижча 19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції невизначений;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища, ніж 19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції, мінімальний.

Фактичну прогностичну потужність розробленого протоколу прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу досліджено шляхом динамічного спостереження за вибіркою з 60 пацієнток.

За фактичної неуспішності застосування додаткової метаболотропної терапії її ризик оцінений як високий у 40,0 %, помилкове ж встановлення мінімальноївірогідності доцільності мало місце в 3 випадках (5,0 %), що є клінічно допустимим.

Отже, істинно позитивні результати встановлено у 25 випадках, істинно негативні — у 24 спостереженнях, помилково позитивні — у 8 жінок, помилково негативні — у 3 пацієнток.

Звертає на себе увагу той факт, що серед 33 пацієнтів з інстинно позитивними та істинно негативними заключеннями було 17 (51,5±8,70 %) осіб віком 60 і більше років, тобто запропоноване додаткове застосування засобів метаболотропної терапії є особливо виправданим у цьому віковому контингенті.

Оцінка параметрів прогностичної цінності моделі показала наступні значення: чутливості — 89,3 %, специфічності — 75,0 %, позитивної передбачувальної цінності — 75,8 %, негативної передбачувальної цінності — 88,9 %.

Таким чином, розроблена прогностичнадискримінантна модель розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу, що обумовлює доцільність її практичного застосування у цій категорії пацієнтів.

Фактичну прогностичну потужність розробленого протоколу прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу досліджено шляхом динамічного спостереження за вибіркою з 60 пацієнток.

За фактичної низької результативності лікування її ризик оцінений як високий у 31,7 %, помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 1 випадку (1,7 %), що є клінічно допустимим.

Серед контингенту осіб, у яких відбулося фактичне досягнення фізіологічного оксидативного гомеостазу, відсоток співпадіння оцінки ризику був 46,7 %, помилкове визначення високого ризику недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції виявилося у 6,7 % спостережень.

Оцінка параметрів прогностичної цінності протоколу показала наступні значення: чутливості — 96,6 %, специфічності — 82,6 %, позитивної передбачувальної цінності — 87,5 %, негативної передбачувальної цінності — 95,0 %.

Таким чином, розроблений прогностичний протокол розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу, що обумовлює доцільність його практичного застосування у цій категорії пацієнтів.

За запропонованої розширеної схеми лікування вдається, особливо за віку пацієнта 60 років і більше, вдається скоротити терміни початку хіміотерапевтичного лікування після оперативного втручання. Істотних відмінностей стану окисно-відновного метаболізму за різних схем анестезіологічного забезпечення не встановлено, проде виявлено суттєві відмінності темпів і характеру відновлення когнітивних функцій пацієнтов у післяопераційному періоді.

**ВИС****НОВКИ**

1. На сьогоднішній день рак грудної залози є однією з найчастіших причин смертності від новоутворень в усьому світі. Невирішеною проблемою тактики анестезіологічного забезпечення є розробка системи корекції метаболічних порушень за рахунок випереджаючої інтенсивної терапії на етапах комплексного лікування. В дисертаційній роботі розв’язано актуальне завдання анестезіології та інтенсивної терапії, яке полягає у підвищенні ефективності терапії підтримки у хворих на рак грудної залози, що перенесли радикальне комплексне лікування, шляхом призначення додаткової періопераційної терапії для корекції окисно-відновного метаболізму з визначенням додаткових біохімічних крітерієв, оцінкою когнітивного стану пацієнтів з урахуванням їх віку.

2. Стан окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози на рівні перекисного окислення ліпідів за умови застосування АЗ характеризується на 2-у добу та 1-й тиждень (у ранговій послідовності): зменшенням вмісту ДК (з 0,521±0,023 мкмоль/л до 0,465±0,008 мкмоль/л, р<0,05) та зростанням вмісту NO-метаболітів (з 30,62±0,04 мкмоль/л до 32,05±0,29 мкмоль/л, р<0,05); зростанням вмісту α-ТФА (з 1,011±0,097 мкмоль/л до 2,03±0,070 мкмоль/л), СОД (з 164,1±18,8 у.о./хв до 232,6±6,84 у.о./хв, р<0,01), ГПР (з 38,58±2,74 у.о./хв до 54,40±1,39 у.о./хв, р<0,001).

3. Окиснювальному гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози на рівні окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот у випадку застосування АЗ властиві стале зменшення альдегідних та карбонільних продуктів; на 2-у добу зменшення кількості дрібних білкових фрагментів як у спонтанних реакціях (відповідно 1,875±0,025 у.о./мг білка до 1,748±0,020 у.о./мг білка, р<0,05), так і при індукованих станах (відповідно з 2,161±0,054 у.о./мг білка до 1,927±0,017 у.о./мг білка, р<0,05). Енергетичним процесам на етапах комплексного лікування раку грудної залози притаманні на 2-у добу зменшення вмісту лактату (з 5,411±0,020 мкмоль/г (Нb) до 3,910±0,059 мкмоль/г (Нb); на 1-му тижні подальше зменшення вмісту лактату (до 3,540±0,150 мкмоль/г (Нb). Під впливом лікування з АЗ змінюються (р<0,001) показники енергетики клітин, зокрема зменшується вміст АМФ на тлі підвищення АТФ та АДФ.

4. Розроблено та обґрунтовано прогностичну дискримінантну модель доцільності застосування додаткового метаболотропного лікування у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією та протокол прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток цього контингенту, в якому ранжовано показники із найбільшою силою впливу: РГЗ в анамнезі (р<0,01), метастазування РГЗ (р<0,01), кількість балів за шкалою ECOG-ВООЗ (р<0,01), НК (р<0,01), САП (р<0,01), ІАП (р<0,01), ІКП (р<0,05), ІД (р<0,05), ІС (р<0,05).

5. Встановлено клінічну ефективність патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії та засобів її моніторингу й прогнозування в системі моніторингу окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією становить: для прогностичної дискримінантної моделі — чутливість 89,3 %, специфічність 75,0 %, позитивна передбачувальна цінність 75,8 %, негативна передбачувальна цінність 88,9 %; для протоколу прогностичної оцінки результативності — чутливість 96,6 %, специфічність 82,6 %, позитивна передбачувальна цінність 87,5 %, негативна передбачувальна цінність 95,0 %. Завдяки використанню періопераційної терапії підтримки вдалося скоротити строки загоєння післяопераційної рани, зменшення часу лімфореї після операцій, що сприяло більш ранньому початку ад’ювантного лікування.

**ПРАКТИЧНІ****РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При обстеженні хворих на РГЗ (у доопераційному періоді, на 2-у добу та на 1-му тижні), окрім загальноклінічних методів, рекомендується виконувати систематизоване дослідження стану окисно-відносних процесів на рівні трьох базових підсистем: окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетики клітин, ферментативного ланцюга та перекисного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів. Стан ферментативного ланцюга АОЗ —за показниками СОД, ГПР, КАТ у еритроцитах та α-ТФА у сироватці крові хворих, дослідження закономірностей ОМБ та НК — за показниками вмісту білкових компонентів у сироватці крові – 2,4 – динітрофенілгідрозонів та альдегідних і карбонільних продуктів ОМБ у спонтанних та індукованих залізом реакціях.

2. В системі ІІТ при анестезіологічному забезпеченні виконання радикальних хірургічних втручань щодо РГЗ рекомендовано застосовувати антиоксидантні засоби: аргініну глутамат (40,0 % внутрішньосудинно, 10,0 мл) та морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат (2,5 % внутрішньосудинно, 4,0 мл), що дозволяє поліпшити показники тяжкості стану за ECOG-ВООЗ, якості життя за SF-36, когнітивної функції за тестами Лурія та «виключення зайвого» у пацієнток.

3. Рекомендовано з метою ранньої діагностики ефективності періопераційного лікування, застосовувати прогностичну дискримінантну модель доцільності застосування додаткового метаболотропного лікування у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією

4. З метою прогнозування ефективності періопераційного лікування та запобігання інвалідизації хворих рекомендовано використовувати протокол прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу.

5. Дані систематизованого дослідження стану окисно-відновних процесів на рівні трьох базових підсистем: окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетики клітин, ферментативного ланцюга та перекисного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів, рекомендовано в якості основи для формування групи ризику розвитку та прогресування порушень при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози.

**СПИСОК ВИК****ОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. !!!
2. Абакумова Ю.В. Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение. Врачевание и его методология/ Ю.В. Абакумова.- Саратов 1996 - 33 с.
3. Андрашко Ю.В. Ліпіди плазми крові та поту у хворих на псоріаз // Журнал дерматовенерології і косметол. ім. М.О.Торсуєва, 2002.-№3-4.-С.168-171.
4. Андрашко Ю.В., Коляденко В.Г., Брюзгина Т.С., Прохорова М.П. Оценка жирнокислотного состава липидов пота у детей и взрослых при кожних заболеваниях // Клиническая и лабораторная діагностика, 2002.-№1.-С.19-20.
5. Ардаматский Н.А. Методика определения физиологического и патологического перекисного окисления / Н.А. Ардаматский, Ю.В. Абакумова, Е.Н. Корсунова // Экоген. - 1994 - № 4 – С. 9.
6. Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В. Методика определения физиологического и патологического перекисного окисления// Экоген 1994 - №4 – с.9-17
7. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и АОС организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. - СПб, 2000. - С. 44-49.
8. Безуглый Б.С., Буянова Е.В., Саржевская Л.Э., Безуглый М.Б., Дьячук И.В. Антиоксидантное средство тиотри-азолин в комплексной терапии больных открытоугольгой глаукомой // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. Статей ЗДМУ, 2002. –С.133 –134.
9. Береговая Е.Г. Влияние на катионно-транспортные функции биомембран как основа антиаритмического действия тиотриазолина // Акт. питання фармацевт. та медичної науки та практики: Зб. наук. статей ЗДМУ, 2002. –С.49 –52.
10. Бєленічев I. Ф., Коваленко С. I., Дунаев В. В. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення // Ліки. - 2002. - №1-2. - С. 43-47.
11. Бєленічев І.Ф. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації / І.Ф. Бєленічев, Є.Л. Левицький, С.І.Коваленко // Современные проблемы токсикологии. – 2002. - № 4. –С. 9–18.
12. Бєлобородов С.М. Планирование клинического исследования // Проб. репродукции.-2003.-Ч.ІІ.-№3.-С.6-10.
13. Бєлобородов С.М. Систематический обзор и метаанализ // Проблемы репродукции.-2002.-№6.-С.16-20.
14. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Систематические обзоры, метаанализы и проблемы стандартизации в здравоохранении // Анналы хирургии.-2000.-№3.-С.74-74.
15. Болгов Д. М. Вплив тіотріазоліну на рівень цАМФ у тканинах щурів за умов синдрому тривалого роздавлювання //Ліки. - 2002. - №1-2. - С.120-122.
16. Бочаров В.А., Алавніх М., Тарнопольська С.М.Регуляторні фактори запальнорепаративного процесу при хронічних рецидивних дерматозах // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. - 2003.- № 1.- С. 18-21
17. Боярская Л.Н., Мазур В.И., Солодова И.В., Жиленко И.А., Долженко Н.А., Лапран А.В., Мережко А.С., Шереметьева Т.Ю., Власова Е.В., Мазур А.И. Использование препарата тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и подростков // Акт. питання фармацевт. та мед. науки та практики: Зб. наук. статей ЗДМУ, 2002. –С.135 –137.
18. Броше О.А. Ендоекологічна інтоксикація та її корекція в системі комплексного лікування хворих на генералізований псоріаз //Дерматологія та венерологія. – 2005. – №1(27). –С. 37 –41.
19. Влияние окислительного стресса на редокс-состояние и реализацию апоптотической программы нейтрофильных лейкоцитов периферической крови / Т. В. Жаворонок, Е. А. Степовая, Г. В. Петина [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 12. — С. 383.
20. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. - 1987. - Т. 33, № 1. - С. 118-123.
21. Гаврилов Б.В. Спектрофотометрическое определение содержания глутатионпероксидазы в плазме крови / Б.В. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. - № 3. – С. 33-36.
22. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма.– 3-е изд.– Ростов н /Д.,1990.–222с.
23. Генкин А. А. Биологические аспекты кибернетики / А. А. Генкин. — М., 1962. — С. 231–233.
24. Горбачева С. В. Влияние тиоловых антиоксидантов на состояние антиоксидантной системы нейронов в условиях депривации глутатионовой системы / С. В. Горбачева // European journal of biomedical and life sciences. — 2015. — № 4. — С. 36-40.
25. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1978. — 294 с.
26. Гунський Ю.І., Дунаев В.В., Бєленічев І.Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах in vitro. Метод. реком. / Ю.І. Гунський, В.В. Дунаев, І.Ф. Бєленічев [та ін.].– Київ : ДФЦ, 2002. – 26 с.
27. Гуревич В.С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы / В.С. Гуревич, К.Н. Конторидинова, С.В. Шапилина // Лабораторное дело. - 1990. - № 4 - С. 44-47.
28. Дащук А.М., Яковлева Е.В. Комплексная коррекция нарушений про- и антиоксидантной системы у больных псориазом// Врачебное дело, 2003.-№2.-С.60-63.
29. Дащук А.М., Яковлева Е.В. Состояние про- и антиоксидантних систем у больных псориазом// Эксперимента-льная и клиническая медицина, 2000.-№2.-С.62-65.
30. Дащук А.М., Яковлева Е.В., Чипиженко В.А., Черникова Л.И., Пустовая Н.А., Караченцева И.Н. Перекисное окисление липидов и активность антиоксидантной защиты у больных псориазом // Акт. вопр. дерматол. и венерол.: Сб. научн. трудов. –Харьков: Основа, 2002.-С.103-107.
31. Дейнега В.Г., Мамедов А.М., Шапран Н.Ф., Кондратенко Л.В., Дейнега И.В. Применение тиотриазолина и прерывистой нормобарической гипоксии при лечении больных ИБС с артериальной гипертензией // Ак-туальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей ЗДМУ, 2002. –С.64–69.
32. Джастис Э., Ковински К., Берлин Д. Оценка обобщаемости прогноза // Междунар. журн. мед. практики. -2000.-№12.-С.5-15.
33. Дикова О.В., Деваев А.С. Роль свободных радикалов и состояние эндотоксикоза в патогенезе псориаза и экземы// Соврем. методы диагностики и лечения в медицине.-Тува.-2001.-Вып. 11.- С. 47-48.
34. Динаміка захворюваності міського населення на рак молочної залози та необхідність подальшого впровадження скринінгових програм в практику охорони здоров’я / С. В. Жеро, Є. С. Готько, Д. Й. Цигика [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — № 3. — С. 123-126.
35. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 42, № 1. – С. 24-26.
36. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей ЗДМУ, 2002. –С.73 –80.
37. Евчев Ф. Д. Обоснование применения антиоксидантов на этапе предоперационной подготовки у больных раком гортаноглотки / Ф. Д. Евчев// Онкология. — 2009. — Т. 11, № 4. — С. 303-305.
38. Єраносян Х.В., КоношенкоС.В. Пероксидна оксидація ліпідів і стан антиоксидантної системи в еритроцитах за умов ініціації процесі окиснення in vitro // Експер. та клін. фізіологія і біохімія. - 2004. - № 3. - С. 39-43.
39. Завізіон В. Ф. Рак молочної залози: деякі погляди на стандарти медикаментозного лікування та пошук методів оптимізації терапії / В. Ф. Завізіон // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 2. — С. 44-50.
40. Задорожный Б.А. Псориаз. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоров’я, 1983. – 160 с.
41. Интегральная оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у больных в отделении нейрореанимации / Н. Н. Епифанцева, Т. И. Борщикова, Ю. А. Чурляев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 13. — С. 31-35.
42. Исмагилов А. Х. Использование миопластики подмышечной области лоскутом малой грудной мышцы для профилактики сером после радикальных мастэктомий / А. Х. Исмагилов, Г. И. Шакирова // Казанский медицинский журнал. — 2016. — № 3. — С. 449-453.
43. Использование принципов доказательной медицины при создании клинических рекомендацій для врачей общей практики // Кузнєцов О.Ю., Фролова Е.В., Андрианов А.Г., Малишкова Я.В. // Росс. семейн. врач.-2000.-№2.-С.47-48.
44. Інтенсивна інтраопераційна терапія хворих на рак грудної залози: стан окисної модифікації білків плазми як індикатор ефективності антиоксидантної протекції / А. А. Хижняк, М. В. Красносельський, М. В. Шульга // Вісник проблем біології і медицини, 2014. — Вип. 4. — Т. 4 (116). — С. 180–185.
45. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе автора и его практическое значение: Автореф. дис. на канд. мед. наук. – Харьков, /тип. Харьк. Сельскохоз. ин-та им. В. В. Докучаева, - Х., 1950. - 13 с.
46. Коган В.С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. – М.: Медицина, 1986. – 287с.
47. Корекція окислювального гомеостазу в системі інтраопераційної інтенсивної терапії: ферментативно-метаболічні особливості хворих на рак грудної залози / М. В. Красносельський, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — Т. 3, № 4 (115). — С. 150–155.
48. Коринко Р. О. Прикладные программы для статистического анализа результатов медицинского эксперимента / Р. О. Коринко. — СПб. : Наука, 2001. — 420 с.
49. Кормош Н. Г. Физиологическая роль активных форм кислорода (субклеточный уровень) – взгляд клинициста / Н. Г. Кормош // Российский биотерапевтический журнал. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 29-35.
50. Кормош Н. Г. Физиологическая роль активных форм кислорода на клеточном уровне и организма в целом - взгляд клинициста. Ч. 2 / Н. Г. Кормош // Российский биотерапевтический журнал. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 85-90.
51. Коробко В. М. Цитохром с как маркер редокс-процессов с участием нитроксидных соединений / В. М. Коробко // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. — 2016. — № 24. — С. 151-154.
52. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанной на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалёва // Вопросы медицинской химии. - 1990. - № 32. - С. 88-91.
53. Косухин А.Б. Экстракция липидов смесью гептан изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А.Б. Косухин, Б.С. Ахметова // Лабораторное дело. – 1987. - № 5. - С. 335-337.
54. Крук Т. В. Мутації генів глутатіон-s-трансферази у хворих на рак молочної залози та їх близьких родичів у Чернівецькій області / Т. В. Крук, О. П. Пересунько, Р. А. Волков // Буковинський медичний вісник. — 2014. — Т. 18, № 4. — С. 69-73
55. Курников Г.Ю. Липидный состав липопротеинов высокой плотности у больных псориазом // Клиническая лабораторная диагностика.-2003.-№11.-С.16-18.
56. Кытикова О. Ю. Особенности течения процессов иерекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при старении / О. Ю. Кытикова // Наука и современность . — 2010. — № 3-1. — С. 176-179.
57. Лабораторные исследования в клинике: Справочник / Под ред. Меньшикова В.В. – М.: Медицина, 1987. – 368с.
58. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — М. : Практическая медицина, 2011. — 480 с.
59. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2001. — 408 с.
60. Лемешко В.В. Глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза / В.В. Лемешко, Ю.В. Никитченко, И.В. Евич // Український біохімічний журнал. – 1987. - № 8. - С. 59-57.
61. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.:ЛГУ, 1982. –278.
62. Мітохондріальний редокс-контроль матриксних металопротеїназ та метастазування у хворих на рак молочної залози / А. П. Бурлака, І. І. Ганусевич, Є. В. Лук’янчук [та ін.] // Онкология. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 377-382.
63. Нитрозирующий стресс и апоптоз нейронов са1‐зоны гиппокампа в условиях моделирования хронической алкогольной интоксикации: нейропротективные эффекты тиоцетама / И.Ф. Беленичев, Т.В. Кучер, Л.И. Кучеренко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. — 2014. — Т. 21, № 3. — С. 85-90.
64. Окислительно-восстановительный потенциал неоплазмы и асцитической жидкости в динамике экспериментального канцерогенеза / Т. П. Генинг, Т. В. Абакумова, Д. Р. Арсланова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. — 2012. — Т. 3, № 23. — С. 3-9.
65. Оксидантный стресс и глутатионовая редокс-система в канцерогенезе / А. И. Пашов, В. Б. Цхай, Э. К. Гребенникова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. — 2012. — № 3. — С. 3-7.
66. Островский В.К., Свитич Ю.М. Упрощенная формула лейкоцитарного индекса интоксикации в диагностике острых заболеваний // Здравоохр. Казахстана.-1983. - №7. – С. 60-61.
67. Оценка процессов окислительной модификации белков нейтрофилов и эритроцитов в условиях окислительного стресса / Т. В. Жаворонок, Е. А. Степовая, Г. В. Петина [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 12. — С. 383-384.
68. Полінчук І. С. Методика відновлення психофізіологічних функцій після різних видів загальної анестезії в умовах стаціонару одного дня / І. С. Полінчук // Шпитальна хірургія. — 2010. — № 1. — С. 49-53.
69. Применение результатов клинических испытаний и систематических обзоров в клинической практике / Глацид П., Гайатт Г.Х., Данс А.Л. // Международный журнал медицинской практики. -2002.-№3.-С.11-14.
70. Прогнозирование развития осложнений после трансплантации почки с помощью мониторинга редокс-потенциала плазмы крови / В.А. Колесников, А.К. Евсеев, А.Н. Ельков [и др.] // Современные технологии в медицине. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 84-89.
71. Развитие воспаления в тканях полости рта больных раком молочной железы после адъювантной химиотерапии / И. С. Сухина, Т. В. Томилина,Соколова [и др.] // Вісник стоматології. — 2014. — №3. — С. 19-21.
72. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2006. — 312 с.
73. Редокс-гомеостаз крови при местнораспространенном раке почки / М. Н. Герасименко, И. В. Пургина, Р. А. Зуков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — № 1. — С. 34.
74. Роль глутатиона в редокс-зависимых процессах регуляции формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова [и др.] // Здоровье и образование в 21 веке. — 2015. — Т. 17, № 3. — С. 55-56.
75. Роль системы тиоредоксин/тиоредоксинредуктазы в редокс-зависимых процессах формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток / Е. В. Калинина, М. М. Башаров, Н. Н. Чернов [и др.] // Здоровье и образование в 21 веке. — 2015. — Т. 17, № 4. — С. 1-2.
76. Ромаданова О. І. Патогенетичний аналіз взаємозв’язків окиснювального метаболізму на етапах розвитку хронічної хвороби нирок / О. І. Ромаданова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2014. — № 1. — С. 152-159.
77. Романенко В.Н., Свистунов И.В., Романенко К.В. Значение ферментов метаболизма предшественников ДНК при псориазе // Дерматология: Матер. VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов.-Москва, 2001.-Ч.І.-С.226-227.
78. Романенко К.В. Метаболиты оксида азота в сыворотке крови больных инфильтративно-бляшечным псориазом // Акт. пит. дерматовенерології: Зб. наук. праць конф., присв.100-річчю з дня народж. проф. Торсуєва М.О.-Донецьк, 2002.-С.36-37.
79. Саруханова А.Г. Терапия больных псориазом на основе изучения показателей активности ферментов нуклеинового обмена и цитокинов: Автореф.... канд.мед.наук .- М., 2003.-16с.
80. Свистунов И.В. Сочетанное применение отечественного препарата «Теком» и нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексной терапии псориаза // Сучасні аспекти етіопатогенезу, діагностики, клініки та лікування в дерматовенерології і косметології": зб. наук.-практ. робіт, 13-14 травня 2003 р.- Донецьк, 2003.-С.42-43.
81. Синицын Б.Ф. Дефицит факторов гуморального иммунитета в тканях как следствие метаболизма в них белков сыворотки крови// Пробл., достижен. и перспективы развития медикобиологических наук и практическо-го здравоохранения: Тр. КГМУ им.С.И.Георгиевского.-Симферополь, 2002.-Т.1.-Ч.1.-С.212-217.
82. Сіренко О. В. Вплив субтоксичних доз складних органічних сумішей на основі гліколів на оксидантну та антиоксидантну системи організму білих щурів / О. В. Сіренко, В. І. Жуков, Е. О. Кучеренко // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». — 2014. — № 24. — С. 7-12.
83. Состояние антирадикальной и антиперекисной защиты у больных гастроканцерогенезом / В. И. Жуков, И. М. Васильева, Ю. А. Винник [и др.] // Клінічна та експериментальна медицина. — 2013. — Т. 1, № 4. — С. 126-131.
84. Стандартизація медичної практики: проблеми та перспективи розвитку / Педаченко Є.Г., Морозов А.В., Степаненко А.В., Гук А.П. // Журнал АМН України.-2002.-Т.8.-№1.-С.153-163.
85. Степанюк Г.І., Тереховський А.І. Перспективи застосування тіотриазоліну при лікуванні опікової хвороби // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. Статей ЗДМУ, 2002. –С.120–125.
86. Степанюк Г.І., Шевчук О.К. Захисна дія тіотриазоліну при експериментальній виразці шлунка у щурів // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. Статей ЗДМУ, 2002. –С.116–119.
87. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюл. эсп. биол. и мед. – 2000. – Т.130, №10. – С.437–440.
88. Суворова К.Н., Корсунская И.М., Путинцев А.Ю. Некоторые особенности комплексной терапии тяжелых форм псориаза // Рос. журн. кожных и венерических болезней. - 2002.- № 6. - С. 31 - 32.
89. Типове Положення про комісію з питань етики, з урахуванням норм, які застосовуються у міжнародній практиці – правил GCP ICH принципів Гельсінської декларації /за ред. Ю.Б.Бєлоусова // Планування та про-ведення клінічних досліджень лікарських засобів.-2000.
90. Тихоненко Ю.С., Кухнина Т.Н., Романенко К.В. Активность аденозиндезаминазы в норме и при псориазе // Акт. пробл. клін., експеримент. та профілактичної медицини: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф.-Донецьк, 2002.-С.216-217.
91. Тромбоз — фактор прогноза у больных распространенным раком яичников / Н. Г. Кормош, К. П. Лактионов, О. В. Сомонова [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2013. — Т. 24, № 3-4. — С. 30-42
92. Труніна Т.І. Роль ендогенної інтоксикації в патогенезі псоріазу та комплексна дезинтоксикацій на терапія хворих. – Автореф. дис. ... канд.. мед. наук.-Київ, 1999. –20с.
93. Усенко Л. В. Новые возможности ускорения восстановления познавательных функций у больных после общей анестезии в условиях стационара одного дня / Л. В. Усенко, И. С. Полинчук // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. — 2010. — Т. 11, № 1. — С. 32-38.
94. Фейгин В.Л. Основы мета-анализа: теория и практика // Междунар. журн. мед. практики. -1999.-№7.-С.7-13.
95. Харитончук О.Л. Вплив УФО на клінічні параметри хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на псоріаз // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. −2001. − №2-3. −с. 83−85.
96. Харитончук О.Л. Застосування нових засобів в лікуванні псоріазу // 5 Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих учених, приурочений до 10-ї річницінезалежності України. − Тернопіль: Укрмедкнига. − 2001. −с.91.
97. Хижняк А. А. Логіко-статистичне обґрунтування заходів поліпшення періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнтів з раком грудної залози / А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Медицина сьогодні і завтра. — 2016. — № 2–3. — С. 57–60.
98. Цыбин А.К., Доценко А.А. Клиническая значимость диагностического исследования с позиций доказательной медицины // Здравоохр. Беларуси.-2002.-№8.-С.52-55.
99. Чевари С., Андеял Т., Штренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение // Лаб. дело.- 1991.-№10.-С.9-13
100. Черенкевич С. Н. Редокс-гомеостаз биологических систем: теория и эксперимент / С. Н. Черенкевич, Г. Г. Мартинович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2009. — № 2. — С. 9-11.
101. Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н.Псориаз (иммуномеханизмы патогенеза и методы лечения).-М.: Медицина.-1989.-224 с.
102. Шульга М. В. Засоби оцінки ефективності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнток з раком грудної залози / Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Медицина сьогодні і завтра. — 2016. — № 4. — С. 72–76.
103. Шульга М. В. Інтраопераційна корекція біоенергетичного забезпечення окислювального гомеостазу хворих на рак грудної залози / М. В. Шульга // Світ медицини та біології. — 2015. — № 1 (48). — С. 94–98.
104. Шульга М. В. Порівняльна ефективність впливу антиоксидантів на окислювальний гомеостаз при інтраопераційній інтенсивній терапії хворих на рак грудної залози / М. В. Шульга // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали VIII Науково-практичної конференції, Тернопіль, 1 лютого 2015 р. — Тернопіль, 2015. — С. 105–106.
105. Щербань Н.Г. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов / Н.Г. Щербань, Т.И. Горбач, Н.Р.Гусева // Методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистрантов исполнителей НИР. – Харьков : ХДМУ, 2004. - 36 с.
106. Этические принципы проведения клинических исследований: избранные материалы руководства «Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств» / под. ред. Ю.Б.Белоусова // Український медичний часопис.-2001.-№4.-С.59-65.
107. Яковлева Е.В. Дисбаланс состояния про- и антиоксидантных систем у больных псориазом //Акт. проблемыэкспериментальной и профилактической медицины: Сб.матер. научню-практ. конф.-Донецк, 2001.-С.165.
108. Яковлева О.А., Савченко Н.П., Стопинчук А.В., Семененко И.Ф. Влияние тиотриазолина на состояние ендотелиальной дисфункции и липидно-перекисный дисбаланс при моно- и комбинированной терапии с мето-прололом у больных ИБС // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей ЗДМУ, 2002. –С.245–249.
109. Яковлєва О.В. Комплексна коригуюча терапія хворих на псоріаз з урахуванням змін в стані про- та антиоксидантних систем. – Автореф. дис. ... канд.. мед. наук.-Київ, 2005. –20 С.
110. Якушев В.С. Влияние гистидина на содержание МДА в тканях при экспериментальном инфаркте миокарда / В.С. Якушев, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. 22, № 4. – С. 476-478.
111. Яценко Л. Д. Клиническое применение антиоксидантов растительного происхождения / Л. Д. Яценко // Світ медицини та біології. — 2014. — №1. — С. 196-198.
112. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral coenzyme Q10 to relieve self-reported treatment-related fatigue in newly diagnosed patients with breast cancer / G. J. Lesser, D. Case, N. Stark [et al.] // The Journal of Supportive Oncology. — 2013. — Vol. 11, No. 1. — P. 31-42.
113. Afanas'ev I. Reactive oxygen species signaling in cancer: comparison with aging / I. Afanas'ev // Aging and Disease. — 2011. — Vol. 2, No. 3. — P. 219-230.
114. Allen J. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers / J. Allen, R. D. Bradley // The journal of alternative and complementary medicine. — 2011. — Vol. 17, No. 9. — P. 827-833.
115. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice / V. I. Sayin, M. X. Ibrahim, E. Larsson [et al.] // Science translational medicine. — 2014. — Vol. 6, No. 221. — P. 221ra15.
116. Arterbery V.E., Pryor W.A. Breath ethane generation during clinical total body irradiation as marker of oxygen-free-radical mediated lipid peroxidation. // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 17, №13. – P. 569 – 576.
117. Awad J.A., Burk R.F. Effect of selenium deficiency and glutathione-modulation agent on diquant toxicity and lipid peroxidation in patients // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol.270, №2. – P. 858 –864.
118. Bagchi D. Adriamycin – induced hepatic and myocardial lipid peroxidation and DNA damage and enhanced excre-tion of urinary lipid metabolites in rats // Toxicolody. – 1997. – Vol. 95, №2. – P. 1-9.
119. Balaban R. S. Mitochondria, Oxidants, and Aging / R. S. Balaban, S. Nemoto, T. Finkel // Cell. — 2005. — Vol. 120, No. 4. — P. 483-495.
120. Bird R.P., Silas S. Determination of malon aldehyde in biological materials // Anal. Biochem. – 1993. – Vol. 128, №3. – P. 240 – 244.
121. Bonner M. Y. The antioxidant paradox: what are antioxidants and how should they be used in a therapeutic context for cancer / M. Y. Bonner, J. L. Arbiser// Future Medicinal Chemistry. — 2014. — Vol. 6, No. 12. — P. 1413-1422.
122. Breast cancer and aging: results of the U13 conference breast cancer panel / M. F. Barginear, H. Muss, G. Kimmick [et al.] // Breast Cancer Res Treat. — 2014. — Vol. 146, No. 1. — P. 1-6.
123. Breast Cancer, Version 3.2013 / L. Richard, D. O. Theriault, W. Robert [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. — 2013. — Vol. 11, No. 7. — P. 753-761.
124. Breast health and reducing breast cancer risk: a functional medicine approach / P. J. Muran, S. Y. Muran, C. L. Beseler [et al.] // Journal of Alternative and Complementary Medicine. — 2015. — Vol. 21, No. 6. — P. 321-326.
125. Buss H., Chan T.P., Sluis K.B. Protein carbonyl measurement by a sensitive ELIZA method // Free Radical Biology and medicine.-1997.-Vol.23.-№3.-P.361-366.
126. Cathocart R., Schwiers E. Thymine glucol and thymidine glucol in human urine. A possible assay for oxidative DNA damage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 85. – P. 2706-2709.
127. Ceballos-Picot I., Witko-Sarsat V. Glutathion antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic skin failure // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 21. – P. 845-853.
128. Ceballos-Picot I., Witko-Sarsat V. Glutathion antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic skin fail-ure // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 21. – P. 845-853.
129. Changes in plasma thiol levels induced by different phases of treatment in breast cancer; the role of commercial extract from black chokeberry. / M. Kędzierska, R. Głowacki, U. Czernek [et al.] // Molecular and cellular biochemistry. — 2013. — Vol. 372, No. 1-2. — P. 47-55.
130. Chemotherapy modulates the biological activity of breast cancer patients plasma: the protective properties of black chokeberry extract. / M. Kędzierska, J. Malinowska , B. Kontek [et al.] // Food and Chemical Toxicology. — 2013. — No. 53. — P. 126-132.
131. Cheng K.C., Cahilly D.C. 8-Hydroxyguanine an aberndant from of oxidative DNA damage // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 267. – P. 166-172.
132. Cooper K.D. Dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy // Invest Dermatol.-1994.-V.102.-P.128-137.
133. Cost-utility analyses of drug therapies in breast cancer: a systematic review / V. Nerich, S. Saing, E. M. Gamper [et al.] // Breast Cancer Res Treat. — 2016. — Vol. 159, No. 3. — P. 407-424.
134. Crawford S. Anti-inflammatory/antioxidant use in long-term maintenance cancer therapy: a new therapeutic approach to disease progression and recurrence / S. Crawford// Therapeutic advances in medical oncology. — 2014. — Vol. 6, No. 2. — P. 52-68.
135. Current perspectives of molecular pathways involved in chronic inflammation-mediated breast cancer / S. Suman, P. K. Sharma, G. Rai [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. — 2016. — Vol. 472, No. 3. — P. 401-409.
136. Daneshvar B., Frandsen H. g-Glytamyl semialdehyde and 2-amino-adipic semialdehyd: Biomarkers of oxidative damage to proteine // Biomarkers – 1997. – Vol. 2, №11. - P. 117-123.
137. Differential oxidative status and immune characterization of the early and advanced stages of human breast cancer / C. Panis, V. J. Victorino, A. C. Herrera [et al.] // Breast Cancer Research and Treatment. — 2012. — Vol. 133, No. 3. — P. 881-888.
138. Dillard C.J. Lipid peroxidation prodacts in biological thisues / C.J. Dillard, A.L. Tappel // J. Free Radic. Biol. Med. - 1989. - Vol. 7. - P. 193-196.
139. Dolman A.W., Black H.R. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in patients // Biochem. J. – 1997. – Vol.21, №1. – P. 547-556.
140. Dormandi T.I. The experimental and clinical pathology of diene conjugation / T.I. Dormandi, D. Wickens // Chem. Phys. Lipids. – 1987. - Vol. 45. - P. 353-364.
141. Economopoulos K. P. GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA1 and colorectal cancer risk: a comprehensive metaanalysis / K. P. Economopoulos, T. N. Sergentanis // European Journal of Cancer. — 2010. — Vol. 46, No. 9. — P. 1617-1631.
142. Effect of antioxidant supplementation over oxidative stress and quality of life in cervical cancer / V. Fuchs-Tarlovsky, M. Bejarano-Rosales, G. Gutiérrez-Salmeán [et al.] // Nutrición hospitalaria. — 2011. — Vol. 26, No. 4. — P. 819-826.
143. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) / S. M. Lippman, E. A. Klein, P. J. Goodman [et al.] // JAMA. — 2009. — Vol. 301, No. 1. — P. 39-51.
144. Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy / N. Suhail, N. Bilal, H. Y. Khan [et al.] // Journal of clinical pharmacy and therapeutics . — 2012. — Vol. 37, No. 1. — P. 22-26.
145. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study / B. Schmitt, M. Vicenzi, C. Garrel [et al.] // Redox Biology. — 2015. — doi: 10.1016/j.redox.2015.07.012. — P. 198-205.
146. Epigenetic induction of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 by green tea polyphenols in breast cancer cells / G. Deb, V. S. Thakur, A. M. Limaye [et al.] // Molecular Carcinogenesis. — 2015. — Vol. 54, No. 6. — P. 485-499.
147. Fang J. Tumor-targeted induction of oxystress for cancer therapy / J.Fang, H. Nakamura, A. K. Iyer// Journal of Drug Targeting. — 2007. — Vol. 15, No. 7-8. — P. 475-486.
148. Fernandez L. M. Women's select health issues in underserved populations / L. M. Fernandez, J. A. Becker // Prim Care. — 2017. — Vol. 44, No. 1. — P. 47-55.
149. Floyd R.A. Hydroxyl free radical adduct of deoxyguanosine: Sensitive detection and mechanism of formation // Free Radic. Res. Comm. – 1996. – Vol. 1, №11. – P. 163-172.
150. Foygel K. Monitoring the Antioxidant Mediated Chemosensitization and ARE-Signaling in Triple Negative Breast Cancer Therapy / K. Foygel, T. V. Sekar, R. Paulmurugan// Plos One. — 2015. — Vol. 10, No. 11. —doi: 10.1371/journal.pone.0141913 .
151. Fuchs-Tarlovsky V. Role of antioxidants in cancer therapy / V. Fuchs-Tarlovsky// Nutrition. — 2013. — Vol. 29, No. 1. — P. 15-21.
152. Glutathione and glutathione peroxidase expression in breast cancer: an immunohistochemical and molecular study / B. V. Jardim, M. G. Moschetta, C. Leonel [et al.] // Oncology Reports. — 2013. — Vol. 30, No. 3. — P. 1119-1128.
153. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression / I. S. Harris, A. E. Treloar, S. Inoue [et al.] // Cancer Cell. — 2015. — Vol. 27, No. 2. — P. 211-222.
154. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and susceptibility to breast cancer in Chinese population: a metaanalysis / G. Wan, F. Li, W. Li [et al.] // Chinese journal of pathology. — 2014. — Vol. 43, No. 3. — P. 158-62.
155. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in patients with multiple breast cancers and breast cancer in association with another type of cancer / D. N. Chirilă, O. Bălăcescu, R. Popp [et al.] // Chirurgia. — 2014. — Vol. 109, No. 5. — P. 626-633.
156. Gutteridge J.M., Tickner T.R. The characterization of thiobarbituric acid reactivity in human plasma and urine // Anal. Biochem. – 1978. – Vol.91. – P.250-257.
157. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine. – London: OICA Int., 1999. – 420 p.
158. Hevel S.M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide syntase / S.M. Hevel, K.A. White // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266,№ 11. – P. 789-791.
159. Hevel S.M., White K.A. Purification of the inducible urine macrophage nitric oxide syntase // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266. - №11. – P. 22789- 22791.
160. Human endoplasmic reticulum oxidoreductin 1-like α regulates immune response of cancer cells via modulation of major histocompatibility complex class I expression and oxidation / K. Kukita, Y. Tamura, K. Oku-ya [et al.] // Cancer & Chemotherapy. — 2012. — Vol. 39, No. 12. — P. 1800-1802.
161. Human endoplasmic reticulum oxidoreductin 1-α is a novel predictor for poor prognosis of breast cancer / G. Kutomi, Y. Tamura, T. Tanaka [et al.] // Cancer Science. — 2013. — Vol. 104, No. 8. — P. 1091-1096.
162. Hypoxic signaling and the cellular redox tumor environment determine sensitivity to MTH1 inhibition / L. Bräutigam, L. Pudelko, A. S. Jemth [et al.] // Cancer research. — 2016. — doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2380.
163. Impact of tumor removal on the systemic oxidative profile of patients with breast cancer discloses lipid peroxidation at diagnosis as a putative marker of disease recurrence / A. C. Herrera, V. J. Victorino, F. C. Campos [et al.] // Clinical breast Cancer. — 2014. — Vol. 14, No. 6. — P. 451-459.
164. Improved antioxidant status by omega-3 fatty acid supplementation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a case series / P. Mansara, M. Ketkar, R. Deshpande [et al.] // Journal of Medical Case Reports. — 2015. — doi: 10.1186/s13256-015-0619-3.
165. Kapp A. The role of eosinophils in the pathogenesis of dermatitis // Allergy.- 1993.-Vol.48.- Р.1-5.
166. Kuo P.C., Abe K.Y. Nitric oxide – associated regulation of hepatocyte glutation synthesis is a guanylil cyclase // Surgery. – 1996. – Vol. 120, №6. – P. 309-314.
167. Lee L. H. Using the cognitive behavioral therapy to improve the mental health of women with breast cancer / L. H. Lee, Y. P. Lai, C. I. Yang // Hu Li Za Zhi. — 2017. — Vol. 64, No. 2. — P. 28-33.
168. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Methods Enzymology.-1990.-Vol.186.-P.464-478.
169. Lovaas E. Hypothesis: Spermine May be an important epidermal antioxidant // Med. Hypotheses. – 1999. – Vol. 1, №6. –p. 59 – 67.
170. Lushchak V. I. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions / V. I. Lushchak // Journal of Amino Acids. — 2012. — doi: 10.1155/2012/736837.
171. Magdalena L. C. Glutathione and apoptosis / L. C. Magdalena, Y. A. Tak // Free Radical Research. — 2008. — Vol. 42, No. 8. — P. 689-706.
172. McQueen M. Overwiew of evidence-based medicine: Challenge for evidence-based laboratory medicine / M. McQueen // J. Clin. Chem. — 2001. — Vol. 47, No. 8. — P. 1536–1546.
173. Mohammad A. K. OTC antioxidant products for the treatment of cardiovascular and other Disorders: Popular Myth or Fact? / M. A. Kaisar, L. Cucullo // . — 2015. — Vol. 3, No. 2. — doi:10.4172/2329-6887.1000e136 .
174. Natural resistance to ascorbic acid induced oxidative stress is mainly mediated by catalase activity in human cancer cells and catalase-silencing sensitizes to oxidative stress / C. Klingelhoeffer, U. Kämmerer, M. Koospa [et al.] // BMC complementary and alternative medicine. — 2012. — doi: 10.1186/1472-6882-12-61. — .
175. Orth M., Shapiro A.H. Mitochondria and degenerative disorders // Am. J. Med. Genet. – 2001. – Vol. 106, №1. – P. 27-36.
176. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review / R. K. Gupta, A. K. Patel, N. Shah [et al.] // Asian Pacific journal of cancer prevention. — 2014. — Vol. 15, No. 11. — P. 4405-4409.
177. Ozben T Antioxidant supplementation on cancer risk and during cancer therapy: an update. / T. Ozben // Current Topics in Medical Chemistry. — 2015. — Vol. 15, No. 2. — P. 170-278.
178. Redox homeostasis of breast cancer lineages contributes to differential cell death response to exogenous hydrogen peroxide / F. Hecht, J. M. Cazarin, C. E. Lima [et al.] // Life Sci. — 2016. — No. 158. — P. 7-13.
179. Redox imbalance in lung cancer of patients with underlying chronic respiratory conditions / M. Mateu-Jiménez, A. Sánchez-Font, A. Rodríguez-Fuster [et al.] // Molecular Medicine. — 2016. — doi: 10.2119/molmed.2015.00199.
180. Reid M.B., Li Y.P. Cytokines and oxidative signoling //Acta. Physiol. Scand. – 2001. – Vol. 171, №2. – P. 225-232.
181. Role of Glutathione System Redox Potential in Apoptosis Dysregulation in MCF-7 Breast Adenocarcinoma / E. V. Shakhristova, E. A. Stepovaya, N. V. Ryazantseva [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2016. — Vol. 160, No. 3. — P. 364-367.
182. Roles of antioxidant enzymes in corpus luteum rescue from reactive oxygen species-induced oxidative stress / A-G. H. Kaıs, C. Garrel, P. Faure [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. — 2012. — № 25. — P. 551-560. .
183. Sarsunova M. Chromatografia na tenrych vrstvach vo farmacii a v klinicrej biochemii / M. Sarsunova, V. Schwarz, C. Michalec. – Pragha : Vydavatelstvo Osveta, 1980. - 621 p.
184. Saul R. Genetic toxicology of environmental chemicals. – New York: Liss, 1985. – 415 p.
185. Saul R. Oxidative damage to DNA and protein // Proc. Natl. Acad. USA. – 1998. – Vol. 85, № 1. -P. 2706 – 2720.
186. Scaglione C. N. Direct measurement of catalase activity in living cells and tissue biopsies / C. N. Scaglione, Q. Xu, V. K. Ramanujan // Biochemical and biophysical research communications. — 2016. — Vol. 470, No. 1. — P. 192-196.
187. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? / B. D. Lawenda, K. M. Kelly, E. J. Ladas [et al.] // Journal of National Cancer Institute. — 2008. — Vol.100, No. 11. — P. 773-783.
188. Shulga M. V. Mathematical reasoning of oxidative-reductive metabolism improvement in perioperative care for patients with breast cancer / M. V. Shulga // Yale Review of Education and Science. — 2016. — Vol. 6, No. 1 (16). — Р. 348–357.
189. Shulga N. V. Bio-oxidative ensure of homeostasis in patients with breast cancer: intensive therapy and intraoperative correction / N.V. Shulga // Фундаментальна наука – практичній медицині: морфофункціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Івано-Франківськ, 30 вересня-1 жовтня 2015р. — Івано-Франківськ, 2015. — С. 85–87.
190. Shulga N. V. Intraoperative intensive therapy system: enzymatic and metabolic characteristics of the patient with breast cancer / N. V. Shulga // Медицина XXIстоліття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 27 листопада 2014 р. — Харків, 2014. — С. 149–151.
191. Shulga N. V. Bio-oxidative ensure of homeostasis in patients with breast cancer: intensive therapy and intraoperative correction / N. V. Shulga // Фундаментальна наука – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів: програма науково-практичної конференції з міжнародною участю, Івано-Франківськ, 30 вересня-1 жовтня 2015р. — Івано-Франківськ, 2015. — С. 8.
192. Shulga N. V. Enzymatic and metabolic characteristics of the patient with breast cancer in intraoperative intensive therapy system / М. В. Шульга // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Львів, 25–26 вересня 2015 р. — Львів, 2015. — С. 73–77.
193. Shulga N. V. Evaluation of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and education without borders – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Przemysl, Poland, December, 7th–15th, 2016. — Przemysl, 2016. — Р. 6–8.
194. Shulga N. V. Intraoperative correction of bio-oxidative ensure in patients with breast cancer / N. V. Shulga, H.R.Hordiienko, L.O. Kinash // Актуальні питання клінічної медицини: тези за матеріалами IX Всеукраїнської науково-практичної конференції, Запоріжжя, 30 жовтня 2015р. — Запоріжжя, 2015. — С. 119.
195. Shulga N. V. Oxidative modification of plasma proteins as an indicator of the effectiveness of intraoperative antioxidant protection for patients with breast cancer / М. В. Шульга // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 16–17 жовтня 2015 р. — Одеса, 2015. — С. 47–50.
196. Shulga N. V. Practical approbation of evaluation method for perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and education – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Praha, Czech Republic, December, 22nd–30th, 2016. — Praha, 2016. — Р. 3–5.
197. Shulga N. V. Prognosis of results of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Perspective questions of world science – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Sofia, Bulgaria, December, 15th–22nd, 2016. — Sofia: Byal GRAD-BG, 2016. — Р. 9–11.
198. Shulga N. V. Results of practical approbation of an approach to prognosis of results of perioperative correction of oxidative-reductive metabolism efficacy in complex treatment of patients with breast cancer / N. V. Shulga // Science and innovations – 2016: proceedings of XI International scientific-practical conference, Sheffield, Great Britain, December, 30th, 2016 – January, 7th, 2017. — Sheffield: Science and Education Ltd., 2016. — Р. 17–19.
199. Sinclair S. Evidence-based Medicine // Br.Med.Bull.-2004.-Vol.64.-P.179-196.
200. Stadman E.R. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological conseguenses // Free Radical Biology and medicine.-1990.-Vol.9.-P.315-325.
201. Stocker A., Azzi A. Tocopherol – binding proteins: the function and physiological significance. // Antioxidant and Red/Ox Signaling. – 2000.– Vol. 2, №3. – P. 397 – 404.
202. Targeting Thioredoxin Reductase by Parthenolide Contributes to Inducing Apoptosis of HeLa Cells / D. Duan, J. Zhang, J. Yao [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. — 2016. — pii: jbc.M115.700591. —.
203. The impact of a breast cancer diagnosis on health-related quality of life. A prospective comparison among middle-aged to elderly women with and without breast cancer / R. V. Karlsen, K. Frederiksen, M. B. Larsen [et al.] // Acta Oncol. — 2016. — Vol. 55, No. 6. — P. 720-727.
204. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy / F. Hecht, C. F. Pessoa, L. B. Gentile [et al.] // Tumour Biol. — 2016. — Vol. 37, No. 4. — P. 4281-4291.
205. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy / F. Hecht, C. F. Pessoa, L. B. Gentile [et al.] // Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. — 2016. — doi 10.1007/s13277-016-4873-9. — .
206. Thiol-based antioxidant supplementation alters human skeletal muscle signaling and attenuates its inflammatory response and recovery after intense eccentric exercise / Y. Michailidis, L. G. Karagounis, G. Terzis [et al.] // The Americal Journal of Clinical Nutrition. — 2013. — Vol. 98, No. 1. — P. 233-245.
207. Tischenko A.L., Atapatsu D., Haddad S.M. Effects of chronic alcohol intake on the blood serum vitamin A in patients with psoriasis // 1 Int Symp on Clin Valeology.-Colombo.-1991.-Vol.-Р.1-13.
208. Vitamin C suppresses cell death in MCF-7 human breast cancer cells induced by tamoxifen / T. Subramani, S. K. Yeap, W. Y. Ho [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. — 2014. — Vol. 18, No. 2. — P. 305-313.
209. Wald A. Sequential analysis / A. Wald. — N.Y., 1947. — 212 p.
210. Yasueda A. Efficacy and Interaction of Antioxidant Supplements as Adjuvant Therapy in Cancer Treatment: A Systematic Review / A. Yasueda, H. Urushima, T. Ito// Integrative Cancer Therapies. — 2016. — Vol. 15, No. 1. — P. 17-39.