

and Lisinopril Evaluation / S. Omboni, G. Parati, P. Palatini [et al.] / J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 733–738.

24. Stenehjem A. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern

in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension / A. Stenehjem, I. Os // Blood. Press. – 2004. – Vol. 13. – P. 214–224.



УДК 616.24 – 76.29.49:76.03.31

БІОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВАТКИ КРОВІ ПІД ЧАС ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Т. Ю. Лихолат¹, О. А. Лихолат², Л. В. Зеркаль³, Г. І. Григор'єва³,
Н. В. Жилябова³

¹ Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара

² Університет митної справи та фінансів, м. Дніпропетровськ

³ ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпропетровськ

Резюме

Обосновано использование биохимических показателей сыворотки крови, которые могут служить маркерами реабилитационного потенциала женщин, прооперированных вследствие рака молочной железы. Верификация выделенных показателей, вовлеченных в процессы пролиферации и метастазирования, позволит уточнить клинический прогноз в каждом конкретном случае, с учетом возрастных состояний, для принятия квалифицированного и научно обоснованного решения медико-социальной экспертизы.

Ключевые слова: рак молочной железы, биохимические показатели, клинический прогноз

Summary

The use of biochemical indicators of blood serum, which can serve as markers of the rehabilitation potential of women operated on for breast cancer have been justified. Verification of the selected parameters involved in the proliferation and metastasis, will clarify the clinical prognosis in each case with age-appropriate conditions for qualified and science-based solutions of medical-social examination.

Keywords: breast cancer, biochemical indexes, clinical prognosis

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) – найчастіше новоутворення з тривожним зростанням захворюваності з року в рік [1, 2]. Це найпоширеніша одинична причина смерті серед жінок віком від 35 до 54 років. За оцінками експертів, імовірність захворіти на рак молочної залози становить 1:12, а в деяких групах жінок вона суттєво зростає. У структурі онкологічної захворюваності жінок в Україні РМЗ посідає перше місце. Рівень захворюваності на рак грудей в Україні за останні 45 років (1965–2012) зріс з 17,6 до 69,7 на 100 тис. жіночого населення, за останні 20 років – у 2,5 раза, щороку приріст цієї онкопатології становить більше 2 %: за даними Національного канцер-реєстру щороку в Україні реєструють понад 16,5 тис. нових випадків захворювання, серед яких 25 % – це жінки репродуктивного віку. Згідно з прогнозними оцінками до 2020 р., рівень захворюваності на РМЗ жіночого населення в Україні збереже тенденцію до зростан-

ня [3]. Вік хворих в останні десятиліття дуже знизився – ураженими виявляються навіть 20–30-літні [4–6].

РМЗ – провідне інвалідизуюче захворювання серед жінок. Рецидиви та метастази у перші 5 років після радикального лікування виникають у 38–64 % жінок. Прояви їх свідчать про активізацію процесу та невтішний прогноз. Середні строки тимчасової втрати працездатності (ТВП) під час лікування РМЗ за сприятливого клінічного прогнозу складають 3–4 місяці. За ефективного незакінченого лікування тривалість ТВП може подовжуватись. В інших випадках і в разі проведення хімотерапії у хворих з сумнівним прогнозом тимчасова непрацездатність не повинна перевищувати 4 місяці з подальшим направленням на медико-соціальну експертизу (МСЕ).

Під час проведення МСЕ хворої на РМЗ, перш за все, необхідно скласти її клінічний прогноз, що

може бути сприятливим, несприятливим, сумнівним. Наявність несприятливого або сумнівного клінічного прогнозу навіть на тлі тимчасово збережених функцій організму та стану життєдіяльності може бути обґрунтуванням для визначення інвалідності.

Критеріями клінічного прогнозу є чинники, що характеризують біологічні властивості пухлини, фактори, пов'язані з лікуванням, професійні та біологічні чинники. Стандарти обстеження під час направлення на МСЕ обов'язково містять включають біохімічні показники крові [7].

Мета даної роботи – визначення біохімічних показників сироватки крові пацієток, яким було проведено оперативне втручання з приводу онкологічного захворювання молочної залози, для удосконалення критеріїв визначення клінічного прогнозу.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження були біохімічні показники сироватки крові жінок, яким проведено оперативне втручання з приводу онкологічного захворювання молочної залози.

Пацієтки, які страждають на протокову інфільтруючу карциному II-III ступенів злоякісності, були розділені на групи за віком. Групу I (n = 40) склали пацієнти віком 40–50 років на момент постановки діагнозу у передменопаузальному періоді (n = 40). Для проведення біохімічних досліджень цю групу розділено на ще дві підгрупи – IA (n = 27), пацієнти з первинними пухлинами та IB (n = 13), хворі з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли. Групу II (n = 48) склали пацієнти віком 50 років і старші в період постменопаузи: підгрупи – IIA (n = 40), пацієнти без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, IIB (n = 8), хворі з метастазами. Наявність метастазів визначалась шляхом цитологічного аналізу регіонарних лімфатичних вузлів. Пацієнти, залучені в дослідження, не приймали будь-яких препаратів, що могли б вплинути на розбіжності при оцінці ТБК-активних продуктів.

Визначали стан протеолітичних процесів за активністю трипсину та його облігатних інгібіторів – $\alpha 1$ -антитрипсину ($\alpha 1$ -АТ) та $\alpha 2$ -макроглобуліну ($\alpha 2$ -МГ) [8], катепсинів В та L [9], ендогенної інтоксикації за концентрацією молекул середньої маси (МСМ) [10], процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБКАП) [11] та антиокисного захисту за загальною антиокисною активністю (ЗАОА) [12].

Статистичну обробку здійснювали за допомогою ПЕОМ з використанням програми Statistic 6.0. Для оцінки вірогідності отриманих відмінностей використовували t-критерій Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. Особливістю інвалідності онкологічних хворих є її тяжкість та порівняно низький відсоток реабілітації. У зв'язку з цим питання підходів до проведення МСЕ при РМЗ є актуальним. Основою диференційованого підходу до МСЕ є індивідуальний клінічний прогноз, що ґрунтується на оцінці прогностичних чинників кожної хворої.

Розвиток злоякісної пухлини – це мультифакторний процес, який пов'язаний із порушенням або

перебудовою здебільшого внутрішньоклітинних механізмів. Онкологічні захворювання супроводжуються вираженими порушеннями в основних регуляторних системах гомеостазу й насамперед метаболізму.

Протеоліз є важливим компонентом гомеостазу організму, який служить пусковим механізмом багатьох біологічних процесів, підтримує динамічну рівновагу у гемостазі та впливає на функцію мембранних клітин. Посилення експресії протеаз та їхньої активності спостерігається при злоякісних пухлинах людини і корелює зі злоякісністю прогресії і несприятливим прогнозом для пацієнта [13]. За останні роки виявлено, що протеази беруть участь у процесах програмованої клітинної смерті за рахунок селективного вивільнення з лізосом у відповідь на різноманітні впливи [14]. Комплекс протеаз, які беруть участь у розвитку злоякісних новоутворень, отримав назву «раковий деград». Існують дані, які свідчать, що протеоліз відіграє важливу роль у таких визначальних пухлинних процесах, як підвищення проліферативної активності, інгібування апоптозу, стимуляція неоангіогенезу, функціонування імунної системи та індукція лікарської резистентності. Показано, що порушення механізмів деградації білків у клітинах призводить до прогресування пухлинних захворювань. Одним із найголовніших біологічних процесів при пухлинних метастазах є процес епітеліально-мезенхімального переходу, за якого цинк-залежні транскрипційні фактори, зокрема матричні металопротеїнази, стають нерегульованими, і це корелює з підвищеною інвазією та рухливістю пухлинних клітин. Проведені дослідження засвідчили, що чим вищий синтез протеолітичних ферментів, тим більш агресивний фенотип має ракова пухлина [15]. У процесі канцерогенезу малігнізовані клітини продукують низку протеаз, що руйнують клітинні мембрани і позаклітинний матрикс, сприяючи тим самим проникненню ракових клітин у навколишні тканини. Також важливе значення мають інгібітори матриксних протеїназ, які визначають інвазивні властивості пухлини. Різні сигнали клітинної загибелі, такі як, наприклад, активація специфічних рецепторів, активація p53, окиснювальний стрес, можуть індукувати часткову проникність лізосомальних мембран і вивільнення протеаз у цитозоль [16].

Цистеїнові протеази беруть участь у багатьох процесах, асоційованих із раковою прогресією (гіперпроліферація пухлинних клітин, апоптоз, пухлиноіндукований ангіогенез, інвазія та метастазування), які є потенційними мішенями для лікування раку. Експресію лізосомальних протеаз, наприклад катепсинів В і L, часто пов'язують із негативним прогнозом для пацієнтів з різними злоякісними утвореннями [17, 18].

За визначенням особливостей активності катепсинів В та L у сироватці крові жінок, які були прооперовані з приводу раку молочної залози, встановлено, що у жінок у передменопаузі активність катепсину В перевищує контрольні показники в 1,7 раза, постменопаузі – 1,4 раза. Дослідження

активності катепсину L показало дискретність змін показника, що вивчається залежно від віку пацієнтів: так, у I групі не знайдено певних відхилень від контрольних індексів, у хворих старшого віку активність катепсину складає лише 48 % від показників здорових осіб (табл. 1).

Доведено вплив серинової протеїнази – трипсину на пухлинний процес. У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих зі злоякісними новоутвореннями спостерігається активація трипсину [19].

Інгібітори протеолізу виконують важливі фізіологічні функції: затримують передчасну активацію протеолітичних ферментів, захищають тканини

від протеолізу мікробними ензимами, регулюють стан системи згортання та фібринолізу, впливають на артеріальний тиск і проникність судин [20], процес апоптозу [21].

Співвідношення систем із взаємопротилежною дією знаходиться у чіткій динамічній рівновазі, де кожній з них належить суттєва роль у регуляції життєдіяльності організму. Основним моментом індукції аутокаталізації серинової протеази є порушення рівноваги в системі «трипсин-інгібітор трипсину», яка характеризується дефіцитом інгібітору [22].

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові хворих на рак молочної залози, які не мали метастазів у регіонарні лімфовузли $M \pm m$

Показник	Контроль, n = 35	I група, n = 40	II група, n = 48
Катепсин В, мкмоль/с* л	2,52±0,13	4,24±0,08 ¹	3,51±0,12 ^{1,2}
Катепсин L, ум.од	5,21±0,21	5,41±0,15	2,54±0,20 ^{1,2}
Трипсин, нмоль/с* л	36,54±3,20	45,93±1,18 ¹	40,20±2,73 ^{1,2}
A1- АТ, ммоль/с* л	8,96±0,54	6,23±0,17 ¹	7,87±0,30 ^{1,2}
A2-МГ, ммоль/с* л	1,27±0,11	1,60±0,04 ¹	1,52±0,03 ¹
МСМ, ум.од.	255,7±18,1	353,2±16,6 ¹	434,6±27,3 ^{1,2}
ТБК-активні продукти, нмоль/л	1,29±0,03	3,19±0,18 ¹	3,46±0,26 ¹
ЗАОА, ум. од	3,25±0,16	2,04±0,13 ¹	1,73±0,11 ^{1,2}

Примітка (тут і далі): ¹ – вірогідність змін показників дослідних груп, порівняно з контрольними показниками; $p \leq 0,05$

² – вірогідність змін показників між дослідними групами, $p \leq 0,05$

Пухлиноасоційований інгібітор трипсину синтезується разом із трипсином при багатьох формах раку, і підвищення його сироваткового рівня асоціюється з негативним прогнозом. Інгібітори запобігають трипсин-опосередкованій деградації позаклітинного матриксу пухлинними клітинами, а за деяких форм раку їхня висока тканинна експресія пов'язана зі сприятливим прогнозом [23].

Дослідження сироватки крові жінок, прооперованих з приводу раку молочної залози, свідчать, що в осіб віком 40–50 років активність трипсину на 26 % перевищує показники контрольної групи, у пацієнтів старших 50 років спостерігається тенденція до активації трипсину. Визначення активності облігатних інгібіторів трипсину дало змогу встановити зниження активності $\alpha 1$ -антитрипсину, що зв'язує майже 90 % активності ензиму, на 31 % (I група) і 13 % (II група). Активність $\alpha 2$ -макроглобуліну перевищувала контрольні параметри на 26 % та 20 %, відповідно.

Існує пряма кореляція між рівнем протеолітичної активності крові та інтегрованими показниками синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ), а саме молекулами середньої маси (МСМ), які можуть інгібувати трансформацію лімфоцитів, фагоцитарну активність лейкоцитів, спричиняти нейротоксичну дію і диз'юнктивний вплив на процеси тканин-

ного дихання й окисного фосфорилування, пригнічувати синтез білка у безклітинних системах, сприяти гемолізу еритроцитів, впливати на еритропоез, різко порушувати проникність мембран і викликати клітинну агрегацію [24]. Молекули середньої маси, що є продуктами розпаду білків, діють як вторинні ендотоксини, викликаючи розлади різних фізіологічних процесів. Вони здатні формувати міцні комплекси з транспортними системами крові, роблячи їх функціонально інертними. У таких умовах відбувається конформаційна модифікація транспортних компонентів у крові (альбуміну, еритроцитів) [25]. Ендотоксини шляхом піноцитозу проникають у клітини і, взаємодіючи з лізосомами та мітохондріями, призводять до активації протеолітичних ензимів, накопичення перекисів, супероксидних радикалів, лактату зі зміною рН середовища, що викликає вторинну активацію лізосомальних ферментів з порушенням проникності мембрани та появою додаткових кластерів.

У прооперованих пацієнток спостерігається значна ендотоксикація: концентрація молекул середньої маси у сироватці пацієнтів IA групи перевищує показники здорових осіб на 38 %, IIA групи – на 70 %.

Серед факторів ризику розвитку злоякісних новоутворень важлива роль належить порушенню

рівноваги у системі вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). При цьому спостерігається підвищений рівень вільнорадикального окиснення і зниження загальної антиоксидантної активності, що свідчать про інгібування антиоксидантних реакцій і накопичення вільних радикалів у крові пацієнтів із РМЗ і призводять до ушкодження нуклеїнових кислот, індукції хромосомних аберацій, порушень регуляції клітинної проліферації та апоптозу, є індукторами у злоякісній трансформації клітин та пухлинній прогресії [26].

В онкологічних хворих виявлені порушення окисного гомеостазу у вигляді активації процесів ПОЛ зі значним накопиченням у крові початкових і кінцевих продуктів, виснаження неферментативної ланки антиоксидантної системи, появи продуктів окисної деструкції білків і нуклеїнових кислот, а також збільшення концентрації катехоламінів і глюкокортикоїдів, що сприяє розвитку метаболічної імунодепресії, яка проявляється виникненням вторинного імунодефіциту і ендогенної інтоксикації. Окиснювальний стрес може також активувати

мітохондріальний ініційований апоптоз у ракових клітинах [27]. Модуляція окисного стресу може бути потенційною стратегією для лікування метастатичного раку молочної залози [28].

У проведеному дослідженні вміст ТБК-активних продуктів, що є маркерами процесів перекисного окислення ліпідів, у жінок у передменопаузі зростає у майже в 2,5 раза, у постменопаузі – в 2,7 раза на тлі зниження загальної антиоксидантної активності на 37 % та 47 %, відповідно (табл. 1).

Поширення метастазів за раку молочної залози є причиною смерті у більшості випадків. Дослідження сироватки крові жінок, у яких діагностовані метастази в регіонарні лімфовузли, дало можливість установити маніфестацію протеолізу (табл. 2). Так, активність катепсину В у жінок в передменопаузі в 2 рази перевищувала контрольні показники і на 20,5 % відповідний індекс пацієнтів підгрупи ІА. Для старших жінок перевищення склало 1,6 раза та 20 %, відповідно. Порівняння активності ензиму за віковим критерієм детермінувало вищу на 27 % активацію у крові пацієток підгрупи ІБ.

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові хворих на рак молочної залози, що мали метастази у регіонарні лімфовузли, $M \pm m$

Показник	Контроль, n = 35	Підгрупа ІБ, n = 13	Підгрупа ІБ, n = 8
Катепсин В, мкмоль/с* л	2,52±0,13	5,11±0,12	4,02±0,23 ^{1,2}
Катепсин L, ум.од	5,21±0,21	5,7±0,15	2,93±0,18 ^{1,2}
Трипсин, нмоль/с* л	36,54±3,20	56,78±2,31 ¹	46,42±3,16 ^{1,2}
α1- АТ, ммоль/с* л	8,96±0,54	4,02±0,11 ¹	5,63±0,17 ^{1,2}
α2-МГ, ммоль/с* л	1,27±0,11	1,14±0,04	1,39±0,04 ²
МСМ, ум.од.	255,7±18,1	397,2±12,7 ¹	482,8±31,6 ^{1,2}
ТБК-активні продукти, нмоль/л	1,29±0,03	3,68±0,23 ¹	4,59±0,39 ¹
ЗАОА, ум. од	3,25±0,16	2,72±0,18 ¹	1,97±0,15 ^{1,2}

Активність катепсину L пацієток підгрупи ІБ перевищувала контрольну величину на 9 %, на відміну, у жінок підгрупи ІБ знайдено зниження активності (на 44 %). Наявність метастазів впливала на активність ензиму: спостерігалась тенденція до її зростання у жінок підгрупи ІБ, порівняно з показниками підгрупи ІА, і посилення на 15 % у підгрупі ІБ відносно індексу підгрупи ІА. У жінок у постменопаузі показник на 49 % нижчий, ніж у молодших пацієток.

Активність трипсину підвищена на 55 % (підгрупа ІБ) та 27 % (підгрупа ІБ), порівняно з контролем, і на 22 % (підгрупа ІБ до підгрупи ІБ). Метастазування призводило до посилення активності ензиму сироватки крові молодших жінок на 24 %, старших жінок – 15 %.

Оцінка інгібіторної ланки довела інгібіцію α1-АТ на 55 % та 37 % (підгрупи ІБ та ІБ, відповідно). Водночас, показник жінок у постменопаузі перевищував відповідну величину сироватки жінок у передменопаузі на 40 %. За метастазування в регіонарні лімфовузли спостерігається інгібіція

α1-АТ сироватки молодших жінок на 35,5 %, старших пацієток – на 27,5 %.

Активність α2-МГ знижена на 11 % у підгрупі ІБ щодо контрольного показника, у підгрупі ІБ перевищувала контроль на 9 % та показник підгрупи ІБ на 22 %. Індекси жінок, які мають метастази, знижені на 29 % та 9 %, порівняно зі значеннями відповідних вікових підгруп пацієток, у яких метастази відсутні.

Метастазування призводило до інтенсифікації процесів пероксидації ліпідів у сироватці крові хворих на рак молочної залози. Так, рівень ТБКАП зростав у 2,85 раза (підгрупа ІБ) та 3,6 раза (підгрупа ІБ), порівняно з контролем та 15 % і 33 %, порівняно з відповідними підгрупами групи А. Вік пацієтки також безпосередньо впливав на посилення оксидативних процесів.

Загальна антиоксидантна активність знижена на 16 % та 39 % (підгрупа ІБ та ІБ) відповідно контрольному значенню та зростала на 33 % та 14 % до показників пацієток відповідного віку,

які не мали метастазів. У старших жінок індекс знижений на 28 % (табл. 3.2).

Рівень молекул середньої маси зростає на 55 % та 89 % до контрольного показника та 12 % і 11 % до величин сироватки крові жінок, які склали підгрупи А за віком. Збільшення віку призводило до посилення ендогенної інтоксикації (на 22 %).

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у жінок, прооперованих з приводу раку молочної залози, у сироватці крові посилені процеси протеолізу на тлі зниження активності основних облігатних інгібіторів. Ступінь інтенсифікації протеолізу вищий у жінок віком 40–50 років, порівняно з показниками жінок старшого віку. Вміст ТБК-активних продуктів як маркерів активності процесів перекисного окиснення ліпідів вищий у сироватці жінок у передменопаузі та зворотно корелював з загальною антиокисною активністю. Накопичення показників ендогенної інтоксикації в сироватці крові також вище у жінок старшої вікової групи.

Метастазування призводило до інтенсифікації процесів протеолізу, пероксидації ліпідів у сироватці крові хворих на рак молочної залози на тлі послаблення системної антиокисної активності, що результувалося посиленням ендогенної інтоксикації. З віком пацієнтки зазначені порушення активувалися.

Висновки

Отже, кожен чинник онкопрогнозу повинен розглядатися лише у сполученні з іншими чинниками під час проведення МСЕ. Біохімічне дослідження показників протеолітичних процесів (активності трипсину та його облігатних інгібіторів, цистеїнових катепсинів), процесів перекисного окиснення ліпідів (зокрема вмісту ТБК-активних продуктів), стану антиокисного захисту, ступеня ендогенної інтоксикації (накопичення молекул середньої маси) засвідчили, що зазначені індекси в сироватці крові у жінок, прооперованих з приводу раку молочної залози, можуть використовуватися для оцінки реабілітаційного потенціалу як незалежні маркери безрецидивності захворювання після лікування пацієнток.

Для підвищення об'єктивності оцінки метаболічного статусу організму онкохворих жінок необхідною є верифікація балансу біохімічних показників, що характеризують відповідні системи.

Водночас, під час детермінації стану необхідно враховувати вікові зміни біохімічного гомеостазу пацієнтів. Відмінності біохімічного гомеостазу визначаються зміною метаболізму в організмі жінки з віком, який призводить до зміни гормонального статусу, зокрема, підвищення або зменшення порога чутливості до ендокринної терапії. До того ж зменшення швидкості метаболізму призводить до гальмування проліферативного росту пухлини.

Дослідження зазначених показників сироватки крові, що є маркерами стану механізмів, залучених до процесів проліферації та метастазування, впливатиме на вибір тактики реабілітаційних програм хворих, прооперованих з приводу онкопатології, з урахуванням вікових станів, визначення клінічного прогнозу в кожному конкретному випадку для

прийняття кваліфікованого та науково обгрунтованого рішення медико-соціальної експертизи.

Література

1. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region / D. R. Youlten., S. M. Cramb, Ch. H. Yip, P. D. Baade // *Cancer Biol. Med.* – 2014. – № 11 (2). – P. 101–115.
2. Рак молочной железы в Украине после аварии на ЧАЭС / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, А. Ю. Рыжов и др. // *Клиническая онкология.* – 2012. – № 5 (1). – С. 11–16.
3. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2011–2012: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак та ін. // *Бюлетень нац. канцерреєстру України.* – К., 2013. – 120 с.
4. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations / P. Boyle // *Ann Oncology.* – 2012. – Vol. 233. – P. 7–12.
5. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region / D. Youlten, S. Cramb, C. Yip, P. Baade et al. // *Cancer Biology Medicine.* – 2014. – № 1(2). – P. 101–115.
6. Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study / A. Castelló, M. Martín, A. Ruiz et al. // *PLoS One.* – 2015. – 15; 10 (5). – P. 34–43.
7. Иванилов А. К. Инвалидность и особенности медико-социальной экспертизы, реабилитации больных вследствие злокачественных новообразований (обзор литературы) / А. К. Иванилов // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2014. – № 2. – С. 49–52.
8. Карягина И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Карягина, З. А. Зарембский, М. Д. Балябина // *Лабораторное дело.* – 1990. – № 2. – С. 10–13.
9. Очистка и некоторые свойства тиаоактивируемого катепсина из больших полушарий головного мозга и мозжечка быка / В. А. Березин, В. И. Черная, А. Д. Рева, Л. Д. Смагина // *Украинский биохим. журнал.* – 1982. – № 3. – С. 249–253.
10. Методи дослідження ендогенної інтоксикації: методичні рекомендації. – К.: УЦНМІПЛІ, 1998. – 27 с.
11. Коробейникова Е. Н. Модификация метода определения ТБК-активных продуктов / Е. Н. Коробейникова // *Лаб. дело.* – 1989. – № 7. – С. 8–9.
12. Клебанов Г. И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г. И. Клебанов, И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин // *Лаб. дело.* – 1988. – № 5. – P. 59–62.
13. Palermo C. Cysteine cathepsin proteases as pharmacological targets in cancer / C. Palermo, J. A. Joyce // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2008. – № 29. – P. 22–28.

14. Protein phosphatase 1 and its complexes in carcinogenesis / J. Figueiredo, E. da Cruz, O. A. Silva, M. Fardilha // Curr. Cancer Drug Targets. – 2014. – 4 (1). – P. 2–9.

15. Matrix metalloproteinase-9 cooperates with transcription factor Snail to induce epithelial-mesenchymal transition / C. Y. Lin, P. H. Tsai, C. C. Kandaswami et al. // Cancer Sci. – 2011. – 102 (4). – P. 815–827.

16. Protease activated receptors: theme and variations / P. J. O'Brien, M. Molino, M. Kahn, L. F. Brass // Oncogene. – 2001. – Vol. 20. – P. 1570–1581.

17. Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis / V. Gocheva, W. Zeng, D. Ke et al. // Genes. Dev. – 2006. – 20. – P. 543–556.

18. Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis / J. A. Joyce, A. Baruch, K. Chehade et al. // Cancer Cell. – 2004. – 5 (5). – P. 443–453.

19. Trypsinogen expression in human ovarian carcinomas / F. Hirahara, Y. Miyagi, E. Miyagi et al. // Int. J. Cancer. – 1995. – Vol. 63. – P. 176–181.

20. Кухарчук О. Л. Вплив спленектомії на обмежений і необмежений протеоліз у плазмі крові і тканинах внутрішніх органів білих щурів / О. Л. Кухарчук, О. В. Кузнецова // Вісник наук. досліджень. – 2001. – № 1. – С. 96–98.

21. Effect of serine protease inhibitors on the radiation-induced apoptosis in thymocytes and lymphoma cells / T. Shimokawa, Y. Fukuda, H. Ohyama, T. Yamada // Biochim. – 1996. – Vol. 151, № 8. – P. 216–218.

22. Barnes P. J. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. J. Barnes. – London, Science press, 2000. – 80 p.

23. El-mezayen H. A. A novel discriminant score based on tumor-associated trypsin inhibitor for accurate diagnosis of metastasis in patients with breast cancer / H. A. El-mezayen, F. M. Metwally, H. Darwish // Tumour Biol. – 2014. – 35 (3). – P. 2759–2767.

24. Эндогенная интоксикация и биохимическая протекция у детей при целиакии: оценка состояния и корреляционно-регрессионный анализ / И. Д. Успенская, Е. И. Шабунина, Е. А. Жукова и др. // Вестн. РАМН. – 2014. – № 7. – С. 93–99.

25. Смолякова Р. М. Оценка связывающей способности и транспортной функции сывороточного альбумина у больных раком легкого / Р. М. Смолякова и соавт. // Новости хирургии. – 2005. – Т. 13., № 1 – С. 78–84.

26. Determination of oxygen derived free radicals producer (xanthine oxidase) and scavenger (paraoxonase1) enzymes and lipid parameters in different cancer patients / Z. G. Samra, S. Pervaiz, S. Shaheen et al. // Clin Lab. – 2011. – 57 (9–10). – P. 741–747.

27. Implications of free radicals and antioxidant levels in carcinoma of the breast: a never-ending battle for survival / R. J. Sinha, R. Singh, S. Mehrotra, R. K. Singh // Indian J. Cancer. – 2009. – 46 (2). – P. 146–150.

28. Lee W. L. Deoxyelephantopin impedes mammary adenocarcinoma cell motility by inhibiting calpain-mediated adhesion dynamics and inducing reactive oxygen species and aggresome formation / W. L. Lee, L. F. Shyur // Free Radic. Biol. Med. – 2012 – 15, 52(8). – P. 1423–1436.



УДК 616.82, 617.53

СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОКОМПРЕСІЙНИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ У ШИЙНОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА

О. М. Тарасенко, Л. В. Мирончук, Л. В. Кузьміна, К. В. Різник

ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпропетровськ

Резюме

Нейрокомпрессионные шейные болевые синдромы являются одной из наиболее частых причин госпитализации больных в неврологические стационары. Существует множество методов лечения данной патологии, однако проблема эффективного лечения больных с нейрокомпрессионными шейными болевыми синдромами далека от разрешения.

Цель: проанализировать ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с использованием метода селективной блокады в сравнении с группой, получавшей стандартную терапию; определить наиболее быстрые и эффективные методы лечения и реабилитации больных с шейными нейрокомпресси-