

КОРЕКЦІЯ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В СИСТЕМІ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ: ФЕРМЕНТАТИВНО- МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

¹ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків)

²Харківський національний медичний університет МОЗ України

(м. Харків)

Дослідження виконано у межах науково-дослідних робіт «Інтенсивна терапія синдрому поліорганої дисфункції у хворих із сепсисом» (№ держ. реєстрації 0112U002383, 2012-2014 р.) кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії (зав. каф. – д-р мед. наук, проф. А. А. Хижняк) Харківського національного медичного університету МОЗ України (ректор – чл. -кор. НАМН України, проф. В. М. Лісовий) та НДР ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України» (директор – проф. М. В. Красносельський) і є фрагментом кваліфікаційної наукової роботи одного із авторів.

Вступ. Проблемою тактики анестезіологічного забезпечення хворих на рак грудної залози (РГЖ) є розробка системи корекції метаболічних порушень за рахунок випереджаючої інтенсивної терапії на етапах комплексного лікування [8]. За даними канцерреєстру в Україні захворюваність жінок на РГЖ сягає 5880‰, смертність – 29,3%, тоді як відносний показник п'ятирічної виживаємості – 49,9%. Ефективність лікування хворих на злоякісні новоутворення значною мірою залежить від біологічних особливостей неоплазій і стану захисних сил організму пухлиноносія [10]. Сучасні принципи діагностики і лікування хворих на РГЖ ґрунтуються на концепції системності злоякісних новоутворень. 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 неoad'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 перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), пригнічення антиоксидантної системи (АОС) хворих, зокрема її ферментативної та неферментативної ланок: супероксиддисмутази (СОД), каталази (Кат), глутатіонпероксидази (ГПР), α -токоферолу (α -ТФА), цистеїну, глутатіону, карназину) на тлі закономірних

змін процесів вільно радикального окиснення (ВРО) та деяких інших порушень метаболізму [9].

Мета дослідження полягала у вивченні особливостей 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).

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні задіяно 126 хворих на РГЖ (віком $44,6 \pm 3,5$ р.) з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодісекцією, яких було стратифіковано за ознакою додаткового використання в системі ІІТ антиоксидантних засобів: група «А» ($n_1 = 57$ осіб – контрольна) та група «Б» ($n_2 = 69$ 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 РГЖ на клінічній базі ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України».

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.) і типового Положення з питань етики МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. та розглянута і позитивно оцінена комісією з біоетики ХНМУ. При обстеженні хворих (у доопераційному періоді, ранньому та відділеному післяопераційних періодах), окрім загальноклінічних методів, виконано систематизоване дослідження стану окисно-відносних процесів (ОВП) на рівні трьох базових підсистем: окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, біоенергетики клітин, ферментативного ланцюга та перекисного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів. Стан ферментативного ланцюга АОЗ оцінювали за показниками вмісту

супероксиддесмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПР), каталази (КАТ) у еритроцитах та α -токоферолу ацетату (α -ТФА) у сироватці крові хворих. Вміст СОД визначалася неферментним методом [4, 5], який заснований на здатності СОД інгібувати відновлення нітросинього тетраозолу в присутності NAD-H₂ та феназинметасульфату. Вміст ГПР визначали за методом R. Olinescu [2, 3, 7]; принцип методу заснований на виявленні витраченого глутатіону, сульфгідрильні групи якого у поєднанні з реактивом Елманса дають забарвлення у жовтий колір; визначається із застосуванням спектрофотометра при $\lambda=412$ нм. Вміст каталази визначався спектрофотометрично [1, 13] при $\lambda=410$ 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, калориметрично. Визначення α -ТФА виконано спектрофотометрично [11] при $\lambda=540$ нм; принцип методу базується на тому, що α -ТКФ відновлює Fe³⁺ в Fe²⁺ у еквівалентному співвідношенні, при цьому новоутворений Fe²⁺ формує забарвлений комплекс з α , α' -дипіриділом, максимум поглинання якого знаходиться при $\lambda=540$ нм. Вміст МДА, як індикатора ВРО в плазмі визначено за методом Стальної І. Д. та Гаришвілі М. С. [3, 11, 12]; принцип методу базується на здатності МДА реагувати з 2-тіобатуровою кислотою (ТБК), утворюючи забарвлений триметилловий комплекс з максимумом поглинання при $\lambda=532$ нм; оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі "Specol-10". Вміст ДК в плазмі; принцип методу [6, 14] полягає в екстрагуванні ДК сумішшю гептану та ізопропілового спирту і визначення їх вмісту у гептановій фазі (суміш сироватки крові з гептаном гомогенізували у пристрої Поттера-Елвегейма) Після розшарування фаз відбирали гептанову фракцію та визначали оптичну щільність на спектрофотометрі «Perkin Elmelzambda – 20» при $\lambda=232$ нм; вміст ТК в плазмі виконували аналогічно ДК, але у якості фонові проби використано гептан, а рівень ТК визначався при $\lambda=270$ з перерахунком у мкмоль/л плазми. Вміст NO-залежних метаболітів (NO_{МЕТ}) в плазмі визначено за методикою Гресса [15], якою передбачається послідовність підготовки плазми з наступною інкубацією суміші плазми та реактиву Гресса і спектрофотометрію надопадової рідини при $\lambda=540$ нм проти стандартизованих розведень реактиву; результат перераховували у мкмоль/л плазми.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз ферментативного ланцюга ОВМ хворих на РГЖ 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, p>0,05), ГПР (33,79±1,28 у. о. /хв та 38,58±2,74 у. о. /хв, p>0,05) та за вмістом у плазмі крові α -ТФА (1,050±0,018 мкмоль/л та 1,011±0,097 мкмоль/л, p>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, p<0,05).

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

Додатковим свідченням цьому є достовірні, але незначні вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів мембран клітин. Так, вміст МДА (у доопераційному – 0,726±0,007 мкмоль/л, у ранньому

Таблиця

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

Примітка: СОД – супероксиддесмутаза, КАТ – каталаза, ГПР – глутатіонпероксидаза, ДК – дієнові кон'югати, МДА – малоновий діальдегід, ТК – триєнкетони, NO – нітританіон, ^а – достовірні відмінності між групами порівняння у межах аналізованого періоду, при p<0,05; ^б – достовірні відмінності змін показника у порівнянні з попереднім періодом, при p<0,05.

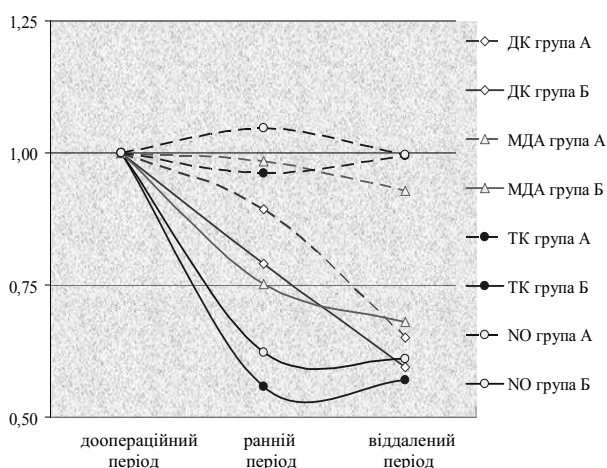


Рис. 1. Динаміка змін (стандартизовані індекси) вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів мембран клітин та етапах клініко-біохімічного моніторингу ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на РГЗ.

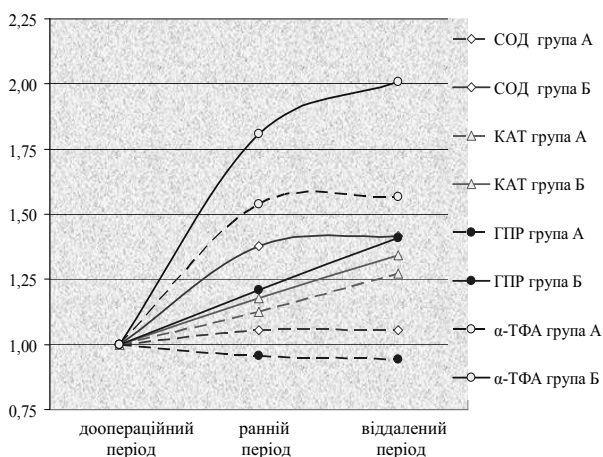


Рис. 2. Динаміка змін (стандартизовані індекси) індикаторів ферментативного ланцюга окислювального гомеостазу та етапах клініко-біохімічного моніторингу ефективності інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на РГЗ.

післяопераційному – $0,714 \pm 0,003$ мкмоль/л, $p > 0,05$) та ТК (у доопераційному – $0,331 \pm 0,09$ мкмоль/л, у ранньому післяопераційному – $0,318 \pm 0,005$ мкмоль/л, $p > 0,05$) у ранньому післяопераційному періоді практично не змінився. При цьому, у ранньому післяопераційному періоді серед пацієнок групи А зареєстровано достовірне зменшення вмісту ДК (з $0,521 \pm 0,023$ мкмоль/л до $0,465 \pm 0,008$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та зростання вмісту NO-метаболітів (з $30,62 \pm 0,04$ мкмоль/л до $32,05 \pm 0,29$ мкмоль/л, $p < 0,05$). У віддаленому післяопераційному періоді серед хворих групи А рівень вмісту ТК залишався без змін (у доопераційному – $0,331 \pm 0,09$ мкмоль/л, у віддаленому післяопераційному – $0,329 \pm 0,009$ мкмоль/л, $p > 0,05$), а рівень вмісту NO-метаболітів, після достовірного зростання у ранньому періоді, знову повернувся до первісних значень (у доопераційному – $30,62 \pm 0,04$ мкмоль/л,

у віддаленому післяопераційному – $30,53 \pm 0,28$ мкмоль/л, $p > 0,05$). Зміни вмісту МДА та ДК характеризувалися достовірним ($p < 0,05$) зменшенням у порівнянні з доопераційним періодом (табл.).

Отже, ферментативно-метаболічні особливості ОВМ пацієнок групи А на етапах КБМ наступні: у доопераційному періоді вони не відрізнялись за основними індикаторами ОВМ від пацієнок групи Б; виключенням є лише дещо більш низька активність КАТ; у ранньому післяопераційному періоді 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 метаболітів окиснення: МДА і ТК; у віддаленому періоді – мала місце лише часткова активація ферментативного ланцюга при накопиченні ТК та NO-залежних метаболітів (рис. 1).

Узагальнений аналіз динамічних змін ферментативно-метаболічного забезпечення ОВМ хворих порівнюваних груп виконано з використанням стандартизованих метаболічних індексів на етапах клініко-біохімічного моніторингу (рис. 2).

Як продемонстровано на рис. 2, серед пацієнок групи Б найбільш виразними змінами ферментативного забезпечення у ранньому та віддаленому післяопераційних періодах були (у ранговій послідовності): зростання вмісту α -ТФА (з $1,011 \pm 0,097$ мкмоль/л до $2,03 \pm 0,070$ мкмоль/л), СОД (з $164,1 \pm 18,8$ у. о. /хв до $232,6 \pm 6,84$ у. о. /хв, $p < 0,01$), ГПР (з $38,58 \pm 2,74$ у. о. /хв до $54,40 \pm 1,39$ у. о. /хв, $p < 0,001$) 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 у віддаленому періоді КБМ є лише свідченням сталості ефекту застосування ІІТ.

Висновки.

1. 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.

2. Аналіз ефективності удосконаленої інтраопераційної інтенсивної терапії (пацієнтки групи Б) виявив, що вже у ранньому післяопераційному періоді мало місце достовірне зростання активності СОД, КАТ, ГПР та вмісту α -ТФА у плазмі з подальшим стійким (у віддаленому післяопераційному періоді) ефектом (див. рис. 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).

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням патогенетичних особливостей впливу продуктів перекисного окиснення 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.

Література

1. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и АОС организма / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. – СПб, 2000. – С. 44-49.
2. Гаврилов Б. В. Спектрофотометрическое определение содержания глутатионпероксидазы в плазме крови / Б. В. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Лемешко В. В. Глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза / В. В. Лемешко, Ю. В. Никитченко, И. В. Евич // Український біохімічний журнал. – 1987. – № 8. – С. 59-57.
8. Сидельников В. О. Топографо-анатомические аспекты восстановления груди кожно-мышечным лоскутом на основе широчайшей мышцы спины (литературный обзор) / В. О. Сидельников // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2009. – № 1. – С. 60-65.
9. Тодоров И. Н. Роль оксидативного стресса и мутаций митохондриальной ДНК в процессе старения, прогрессии патологий и апоптозе / И. Н. Тодоров // Технологии живых систем. – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 19-50.
10. Туманян С. В. Экстракорпоральная антиоксидантная терапия у онкогинекологических больных / С. В. Туманян, Л. Г. Иванова // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV, № 2. – С. 68-74.
11. 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.
12. 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.
13. Dillard C. J. Lipid peroxidation products in biological tissues / C. J. Dillard, A. L. Tappel // J. Free Radic. Biol. Med. – 1989. – Vol. 7. – P. 193-196.
14. 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.
15. Hevel S. M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / S. M. Hevel, K. A. White // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266, № 11. – P. 789-791.

УДК 618.19-006.55-08-039.74:612.015.11

КОРЕКЦІЯ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В СИСТЕМІ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ: ФЕРМЕНТАТИВНО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Красносельський М. В., Хижняк А. А., Крутько Є. М., Шульга М. В.

Резюме. Аналіз ефективності удосконаленої інтраопераційної інтенсивної терапії (ІІТ) виявив, що вже у ранньому післяопераційному періоді мало місце достовірне зростання активності ферментативного забезпечення окислювального гомеостазу з подальшим стійким (у віддаленому післяопераційному періоді) ефектом. Одночасно, зменшення вмісту у плазмі крові первинних та вторинних продуктів окиснення NO-залежних метаболітів свідчить про ефективність ІІТ щодо корекції метаболічних порушень та досягнення випереджаючого ефекту (антиоксидантна протекція можливих наступних негативних впливів хіміотерапії).

Ключові слова: інтраопераційна інтенсивна терапія, окислювальний гомеостаз, рак грудної залози.

УДК 618.19-006.55-08-039.74:612.015.11

КОРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В СИСТЕМЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ФЕРМЕНТАТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ НА РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Красносельський М. В., Хижняк А. А., Крутько Е. Н., Шульга М. В.

Резюме. Анализ эффективности усовершенствованной интраоперационной интенсивной терапии (ИИТ) выявил, что уже в раннем послеоперационном периоде имеет место достоверное возрастание активности ферментативного обеспечения окислительного гомеостаза с дальнейшим стойким (в отдаленном послеоперационном периоде) эффектом. Одновременно, уменьшение в плазме крови первичных, вторичных продуктов окисления и NO-зависимых метаболитов свидетельствовало об эффективности ИИТ относительно

уменьшения метаболических расстройств и достижения опережающего эффекта (антиоксидантной протекции возможных последующих неблагоприятных влияний химиотерапии).

Ключевые слова: интраоперационная интенсивная терапия, окислительный гомеостаз, рак грудной железы.

UDC 618. 19-006. 55-08-039. 74:612. 015. 11

Correction of Oxidative Homeostasis in Intraoperative Intensive Therapy System: Enzymatic and Metabolic Characteristics of the Patient with Breast Cancer

Krasnoselskii N. V., Khizhnyak A. A., Krutko E. N., Shulga N. V.

Abstract. *The aim of the study was to examine the characteristics of redox metabolism, including enzymatic chain and level of cells membranes lipid accumulation in patients with breast cancer with different versions of intraoperative intensive therapy (IIT).*

Materials and methods. The study involved 126 patients with BC (aged $44,6 \pm 3,5$) with surgery as quadrantectomy with limphodissection who were stratified on the basis of further use in the IIT antioxidant drugs: Group "A" (n1=57 people – control) and group "B" (n2=69 individuals who completed the antioxidant protection). Antioxidant means «Glutargin» (40. 0% intravascular, 10. 0 ml) and «Thiotriazolin» (2.5% intravascular, 4.0 ml) was applied in the IIT Anaesthesia system at radical surgery in BC at «Institute of medical Radiology of NAMS of Ukraine». When examining patients (preoperative period, the early and late postoperative period), in addition to general clinical methods systematic study of the relative redox processes (RP) performed at three basic subsystems: oxidative modification of proteins and nucleic acids, bio-energy of cells, enzymatic chain and membranes lipid peroxidation of cells and NO-dependent metabolites. Condition of enzymatic chain evaluated by the yields of superoxyddismutaze (SOD), glutathione peroxidase (HPR), catalase (CAT) in erythrocytes and α -tocopherol acetate (α -TFA) in serum of patients.

Results and their discussion. Analysis of redox enzymatic chain in patients with BC found that at preoperative period compared patient groups did not differ (group A and group B, respectively) in terms SOD ($151,2 \pm 9,01$ SU/min and $164,1 \pm 18.8$ SU/min, $p > 0.05$), HPR ($33,79 \pm 1,28$ SU/min and $38,58 \pm 2,74$ SU/min, $p > 0.05$) and on the content of plasma α -TFA ($1,050 \pm 0,018$ $\mu\text{mol/l}$ / l and $1,011 \pm 0,097$ $\mu\text{mol/l}$ / l, $p > 0.05$), while the average levels of CAT activity were slightly higher among patients in group B (respectively $6,38 \pm 0,09$ SU/min and $8,92 \pm 0,93$ SU/min, $p < 0.05$). However, on further stages of clinical and biochemical monitoring patients of group A showed: no changes in the activity of SOD and HPR, a significant increase in CAT activity in early (from $6,38 \pm 0,09$ SU/min to $7,18 \pm 0,04$ SU/min, $p < 0.05$) and remote (up to $8,11 \pm 0,061$ SU/min, $p < 0.05$) periods, and increase content α -TFA in early (from $1,050 \pm 0,018$ $\mu\text{mol/l}$ / l to $\mu\text{mol/l}$ / L, $p < 0.05$) and remote (up to $1,646 \pm 0,016$ $\mu\text{mol/l}$ / l, $p < 0.05$) postoperative periods. All this shows the poor enzymatic ensure of redox mechanisms in patients in the early and late period after implementation of radical surgery.

Additional evidence of this is true, but a low content of products of lipid peroxidation of cell membranes. So, the content of MDA (preoperative – $0,726 \pm 0,007$ $\mu\text{mol/l}$ in the early postoperative – $0,714 \pm 0,003$ $\mu\text{mol/l}$, $p > 0.05$) and TC (preoperative – $0,331 \pm 0.09$ $\mu\text{mol/l}$ in the early postoperative – $0,318 \pm 0,005$ $\mu\text{mol/l}$, $p > 0.05$) in the early postoperative period has not changed. However, in the early postoperative period among patients group registered a significant decrease in the content of DK ($0,521 \pm 0,023$ $\mu\text{mol/l}$ to $0,465 \pm 0,008$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$) and the increase of NO-metabolites ($30,62 \pm 0.04$ $\mu\text{mol/l}$ to $32,05 \pm 0.29$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$). In the late postoperative period among patients of group A the levels of TC remained unchanged (preoperative – $0,331 \pm 0.09$ $\mu\text{mol/l}$, in the late postoperative – $0,329 \pm 0,009$ $\mu\text{mol/l}$, $p > 0.05$) and the levels of NO metabolites, after significant growth in the early period, returned to their original values (in preoperative – $30,62 \pm 0.04$ $\mu\text{mol/l}$, in the late postoperative – $30,53 \pm 0.28$ $\mu\text{mol/l}$, $p > 0.05$). Changes in the content of MDA and DC were characterized by a significant ($p < 0.05$) reducing compared with the preoperative period.

So, enzymatic and metabolic features of redox mechanisms (RM) in patients of group A on stages of treatment the following: in the preoperative period they did not differ in the main indicators of the RM from patients of group B; only exception is a slightly lower activity of CAT; in the early postoperative period was unsatisfactory (and divergent) enzymatic RM activity that reliably showed only an increase in the activity of CAT and content of the α -TN unchanged when compared with the preoperative period the activity of other enzymes in the background to maintain the high levels of metabolites oxidation: MDA and TC; in the long term – there was only partial activation of the enzymatic chain with accumulation of TC and NO-dependent metabolites.

Generalized analysis of dynamic changes of enzyme-metabolic supply of the RM in patients of compared groups performed using standardized metabolic indexes on the stages of the clinical and biochemical monitoring. Among the patients of group B the most expressive changes in enzymatic ensure at early and late postoperative periods were (in rank order): the increase in the content of α -TFA ($1,011 \pm 0,097$ $\mu\text{mol/l}$ to $2.03 \pm 0,070$ $\mu\text{mol/l}$), SOD ($164,1 \pm 18,8$ SU/min to $232,6 \pm 6,84$ SU/min, $p < 0.01$), HPR ($38,58 \pm 2,74$ SU/min to $54,40 \pm 1,39$ SU/min, $p < 0.001$) and CAT. This enzymatic activity of the antioxidant defense system, an overview on intraoperative intensive care can be explained as the influence of the applied tools and mediated by them activation of the «native reserves». Saving trends to growth in the activity of enzymatic chain protection in the long term is the only evidence of the constancy of the effect of IIT.

Conclusions. One of basic directions of intra-operative intensive care of patients with BC during surgery as quadrantectomy with lymphodissection is a correction of RM, which should be focused on harmonization (substitution or natural activation) of enzymatic ensure of these processes in order to reduce the content of peroxide oxidation of cells lipid membranes and prevention of metabolic disorders associated with the accumulation of TC and NO-dependent metabolites.

Analysis of the effectiveness of improved perioperative intensive care (patient group B) found that in the early postoperative period there was significant increase in the activity of SOD, CAT, GPR and content of the α -TFA in a plasma with subsequent stable (in the remote postoperative period) effect. At the same time, the decrease in plasma of DK, MDA, TK and NO-dependent metabolites testifies to the effectiveness of IIT for the correction of metabolic disorders and achieve rapid effect (antioxidant protection of possible subsequent negative impacts, such as chemotherapy).

Prospects for further research related to the study of pathogenetic features of influence of peroxide oxidation of proteins and nucleic acids on the metabolic profile of patients with BC, assessing the effectiveness of the correction of these violations with the goal of individualization of intraoperative intensive therapy and prophylaxis of postoperative metabolic disorders and cognitive dysfunctions.

Keywords: intraoperative intensive therapy, oxidative homeostasis, breast cancer.

Рецензент – д. мед. н. Шкурупій Д. А.

Стаття надійшла 3. 09. 2014 р.