

УДК 616.24-006+615.28.

Белозор Н.В.

АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков

Проведен анализ активности кислой Zn^{2+} -зависимой сфингомиелиназы в сыворотке крови у 59 пациентов НМРЛ IIIA–IIIB стадии, получивших лучевую терапию в режиме ускоренного гиперфракционирования с химиомодификацией (этопозид, цисплатин). Установлено, что активность фермента достоверно повышается после химиолучевой терапии с этопозидом в 2,9 раза, с цисплатином – в 2,5 раза, сопровождается позитивными клиническими показателями в 74,6 % случаев. Позитивный ответ зависит от базового уровня активности фермента, а также имеет ассоциированную корреляцию с динамикой и уровнем активности сфингомиелиназы после лечения. Позитивным прогностическим фактором для общей и безрецидивной выживаемости является динамика активности фермента в процессе лечения (К). Достоверная связь базового уровня фермента (> 200 мкмоль/мг белка) и динамики его активности ($K > 2,1$) с позитивными результатами лечения дает возможность использовать сфингомиелиназу для мониторинга эффективности лучевой терапии с модификацией этопозидом или цисплатином и в качестве прогностического фактора.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, активность сфингомиелиназы.

Данная работа является фрагментом НИР «Розробити нові технології синхронної хемопроменевої терапії недрібноклітинного раку легені, направленої на індукцію апоптозу», шифр теми НАМН.04.11, № гос. регистрации 0111U002042.

По данным экспериментальных исследований последнего десятилетия, терапевтическое воздействие ионизирующего излучения (ИИ) и цитостатиков может реализоваться путем индукции апоптоза в опухолевой клетке [1]. При этом эффективное лечение рака с применением лучевой терапии (ЛТ) и/или противоопухолевых препаратов часто ассоциировано с повышенным уровнем маркеров апоптоза. Разработка способов, направленных на повышение инициации апоптической гибели опухолевых клеток как одного из важнейших способов преодоления радиохимиорезистентности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), может стать перспективным путем дальнейшего развития ЛТ этой патологии. В то же время углубление знаний о механизмах апоптоза, изучение новых маркеров апоптоза позволит проводить прогноз и мониторинг эффективности противоопухолевого лечения, в том числе химиолучевой терапии [2].

В настоящее время немало исследований посвящено изучению керамидного пути апоптоза. Установлено, что апоптической гибели клеток, обусловленной воздействием цитостатических агентов и радиации, предшествует накопление в них про-апоптозного сфинголипида – керамиды [3]. По своей химической структуре керамиды являются соединениями жирных кислот (с длиной цепи от двух до 28 атомов углерода) с аминогруппой сфингозина или другой длинноцепочечной основы. Выполняя функцию гидрофобного скелета всех сложных сфинголипидов, в том числе сфингомиелина, керамид образуется в результате гидролиза последнего, и в небольших количествах содержится в клеточных мембранах. Воздействуя на свои мишени, керамид путем активации сигнального каскада вызывает остановку клеточного цикла и/или апоптоз [4–6]. Важно то, что накопление керамиды с последующим апоптозом раковых клеток осуществляется благодаря действию стресс-

стимулов, к которым относится ИИ, а также химиопрепараты (этопозид, цисплатин) [5, 7, 8, 9].

Установлено, что радиационное повреждение клетки инициируется двумя независимыми путями и вызывает двухфазное повышение содержания внутриклеточного керамиды. В первую фазу, которая длится минуты после воздействия радиации, повышение уровня керамиды происходит независимо от повреждения ДНК, в результате активации кислой сфингомиелиназы. Через несколько часов после облучения наблюдается вторая фаза аккумуляции керамиды, обусловленная активацией керамидсинтетазы и синтеза керамиды de novo вследствие повреждения ДНК [10].

Одним из ведущих ферментов керамидного пути апоптоза является кислая сфингомиелиназа, представленная двумя формами: 1) лизосомальной, которая считается катион-независимой и 2) секреторируемой, активность которой зависит от Zn^{2+} . Исследованиями последних лет установлено, что секреторируемая кислая Zn^{2+} -зависимая сфингомиелиназа (КСМ-аза) может активироваться под действием фактора некроза опухоли, цитокинов, радиации, цитостатиков, и других стрессовых факторов, что ведет к релокализации фермента на внешнюю поверхность мембраны и генерации керамиды путем ферментативного гидролиза сфингомиелина, в результате чего происходит инициация апоптоза в клетках через митохондриальную систему [6, 11, 12].

Показано, что КСМ-аза секреторируется в значительном количестве культуральными клетками васкулярного эндотелия, что дает возможность предположить эндотелиальное происхождение этого фермента в сыворотке крови. По результатам экспериментальных исследований установлено, что ИИ влияет на КСМ-азу микроваскулярных эндотелиальных клеток легкого. Активируемая химиолучевым воздействием

КСМ-аза усилює гідроліз екстраклеточного сфингомиєліна, викликає підвищення вмісту кераміда в сировотці крові і індукуює апоптоз мікровазкулярного ендотелію опухолі, що сприяє регресії. Являється специфічним сировоточним маркером керамідного шляху апоптозу, КСМ-аза може служити біологічним критерієм його ефективності [7, 13, 14].

Однак прогностичні можливості фермента при хіміолучевому ліченні НМРЛ вимагають подальшого вивчення, що і послужило метою проведеного дослідження.

Об'єкт і методи дослідження

Для оцінки активності фермента в сировотці крові були обрані 59 хворих у віці 43–78 років, з міснорозповсюдженим НМРЛ IIIA і IIIB стадії, не оперовані з-за місної розповсюженості опухолевого процесу або медичних протипоказань. Середній вік пацієнтів не перевищував ($61,7 \pm 8,7$) років, медіана віку становила 62 роки. Згідно стадіювання IIIA стадія діагностована у 39 пацієнтів (66,1 %), IIIB стадія – у 20 хворих (33,9 %). Відношення IIIB і IIIA стадій становило 1/1,95. Всім хворим була проведена радикальна програма лікування до суммарної очагової дози (СОД), ізоефективної 68–70 Гр.

Серед обстежених хворих 24 пацієнтам (група 1) облучення проведено в режимі прискореного гіперфракціонування з ескаляцією дози (УГФ з ЕД) в поєднанні з етопозидом за методикою дроблення добової дози на дві фракції з інтервалом між фракціями 5–6 годин, 10 фракцій в тиждень. Лучеве лікування проведено в два етапи (після 36 Гр – запланований тиждень перериву). На I етапі розова очагова доза (РОД) становила 1,2 Гр, на II етапі РОД збільшувалася до 1,6 Гр за фракцію. Методика включала внутривенні крапельні інфузії етопозиду в дозі 60 мг/м² 1 раз в тиждень. Суммарно в середньому пацієнт отримував 300 мг препарату.

Лучеве лікування в режимі прискореного гіперфракціонування (УГФ) в поєднанні з етопозидом проведено 21 пацієнту (група 2), отримавшому на I етапі РОД 1,6 Гр при облученні двічі в день з інтервалом між фракціями 5 годин, 10 фракцій в тиждень, до СОД 32 Гр. На II етапі, після тиждень перериву, радіотерапія продовжувалася РОД 1,2 Гр двічі в день. В якості модифікатора один раз в тиждень вводили етопозид по 60 мг/м² до суммарної дози – 300 мг.

Радіотерапія в режимі УГФ з ЕД з модифікацією цисплатиною проведена 14 хворим НМРЛ (група 3). Препарат вводили внутривенно крапельно з розрахунку 30 мг/м² один раз в тиждень. Суммарно пацієнт отримував 150 мг цистостатику.

Для оцінки активності сировоточної КСМ-ази забор крові у хворих НМРЛ виробляли до і після лучевого лікування. В склад інкубаційної суміші входили: 0,1 ммоль ацетатний буфер (5,0 рН) з додаванням 1 ммоль ЕДТА, 1 % тритон Х-100, 0,1 ммоль ZnCl₂, 2 ммоль [N-метил-¹⁴C] сфингомиєліна (СФМ) (1924 МБк/ммоль), ендогенний СФМ мозку бика і 0,1 мл сировотки крові. Суміш інкубували при температурі 37 °С на протязі трьох годин. Реакцію зупиняли додаванням охолодженої суміші: хлороформ-метанол (1:2, по об'єму). [N-метил-¹⁴C] СФМ і [N-метил-¹⁴C] фосфорилхолін екстрагували з допомогою багаторазової послідовної екстракції суспензії хлороформом, метанолом і водою. СФМ активність визначали за інтенсивності переходу метки в вигляді [N-метил-¹⁴C] СФМ в хлороформну фазу. Хлороформну фазу використовували для хроматографічного розподілу ліпідів і визначення радіоактивності [¹⁴C] СФМ. Радіоактивність образців вимірювали за допомогою лічильника БЕТА-1 («Медприбор», Київ). Активність КСМ-ази визначали за кількістю гідролізованого під дією фермента субстрату – [N-метил-¹⁴C] СФМ (виробництво PerkinElmer, USA).

Активність Zn²⁺-залежимої секретованої КСМ-ази досліджували у 71 пацієнта і в 59 випадках був виявлений НМРЛ. Чувствителісність тесту в дослідженні становила – 86,4 % при специфічності – 83,3 %.

Комплексний статистичний аналіз і обробка даних проводили за допомогою пакету програм STATISTICA v.8.0. for Windows, IBM SPSS Statistics v.19. програми обробки електронних таблиць Microsoft Excel 2003. Для представлення кількісних ознак отриманих даних розраховували середнє значення величини і помилка середнього. Якісні ознаки оцінювали шляхом розрахунку частки (%) і помилки частки (m %) в процентному відношенні. Для перевірки вірогідності відмінностей показників застосовували непараметричні критерії: хи-квадрат (χ^2), точний критерій Фішера. При аналізі активності біомаркера для визначення статистичної значимості відмінностей величин застосовували критерій Вількоксона. З метою виявлення прогностичного значення біологічного маркера на загальну і безрецидивну виживаемість проводили багаторічний аналіз (регресійна модель Кокса).

Результати досліджень і їх обговорення

Лучева терапія в режимі прискореного гіперфракціонування з модифікацією хіміопрепаратами (цисплатин, етопозид) при неоперабельному НМРЛ III стадії дозволила досягти позитивного відпові на 74,6 % випадків (у 44 з 59 хворих).

Для аналізу залежності безпосередніх результатів лучевого лікування від початкових по-

казателей фермента все полученные базовые данные активности КСМ-азы разделены на три подгруппы (исходя из нижнего и верхнего квартеля базовых значений активности КСМ-азы – 205,27 и 310,11 мкмоль/ мг белка):

а) первая подгруппа (11 пациентов (18,6 %)) – активность КСМ-азы до лечения ≤ 200 мкмоль/мг белка;

б) вторая подгруппа (26 пациентов (44,1 %)) – активность КСМ-азы находится в пределах: $200 < \text{СМ-аза (мкмоль/ мг белка)} \leq 300$;

в) третья подгруппа (22 пациента (37,3 %)) – активность КСМ-азы до лечения > 300 мкмоль/ мг белка.

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соотношение степени регрессии опухолевого процесса после ЛТ и исходного уровня активности КСМ-азы

Степень регрессии	Активность КСМ-азы до лечения (мкмоль/мг белка)			Σ
	≤ 200 абс. (%)	$< 200 - 300 \leq$ абс. (%)	> 300 абс. (%)	
$\geq 50\%$	4 (9,09)	19 (43,18)	21 (47,73)	44 (100%)
$< 50\%$	7 (46,67)	7 (46,67)	1 (6,66)	15 (100%)
Σ	11 (подгруппа 1)	26 (подгруппа 2)	22 (подгруппа 3)	59

Анализ активности КСМ-азы до начала ЛТ продемонстрировал прямую зависимость частоты позитивного ответа от исходного уровня активности фермента. Так, при базовых значениях КСМ-азы свыше 300 мкмоль/мг белка доля полной и частичной регрессии составила $(95,5 \pm 4,4)\%$ (у 21 из 22 больных) против $(62,2 \pm 7,9)\%$ (у 23 из 37 больных), если исходная активность не превышала 300 мкмоль/мг белка, и $(36,4 \pm 14,5)\%$ (у четырех из 11 больных), если активность фермента была менее 200 мкмоль/мг белка.

Таким образом, прослеживается тенденция роста частоты позитивного ответа опухолевого процесса при увеличении исходной активности

фермента больше 200 мкмоль/мг белка; $p=0,001$ (критерий хи-квадрат (χ^2)).

При анализе активности фермента после химиолучевого лечения установлено, что лишь у четырех больных активность КСМ-азы не превышала 200 мкмоль/мг белка. В остальных случаях уровень Zn^{2+} -зависимой СМ-азы был выше 300 мкмоль/мг белка. При этом в ходе исследования выявлено, что частота позитивного ответа достоверно возрастает, если активность фермента после химиолучевой терапии превышает 500 мкмоль/мг белка. Данные соотношения степени регрессии опухолевого процесса и активности фермента после лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Соотношение степени регрессии опухолевого процесса после ЛТ и конечного уровня активности КСМ-азы

Степень регрессии	Активность КСМ-азы после лечения (мкмоль/мг белка)		Σ
	≤ 500 абс. (%)	> 500 абс. (%)	
$\geq 50\%$	2 (4,5)	42 (95,5)	44 (100%)
$< 50\%$	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100%)
Σ	15	44	59

Из представленных в таблице 2 данных видно, что регрессия опухоли менее 50 % наблюдается у 13 из 15 больных (86,7 %), если уровень активности КСМ-азы после лечения не превышает 500 мкмоль/мг белка. Рост активности фермента выше 500 мкмоль/мг белка сопровождается позитивным объективным ответом (полная и частичная регрессия опухоли) в $(95,5 \pm 3,1)\%$ случаев (у 42 из 44 больных) ($p < 0,05$).

Наряду с абсолютными показателями концентрации маркера церамидного пути апоптоза у больных НМРЛ проведен анализ динамики активности фермента в процессе радиотерапии с модификацией этопозидом и цисплатином. Проведенными исследованиями установлено, что активность КСМ-азы в процессе лучевого лечения статистически достоверно возрастает к концу терапии в 2,8 раза ($p < 0,05$) (рис.).



Рис. Динамика активности КСМ-азы в процессе химиолучевого лечения больных НМРЛ:

* – разница достоверна.

В ходе исследования проведена сравнительная оценка изменения активности сывороточного маркера церамидного пути апоптоза при разных режимах лучевого лечения с модификацией химиопрепаратами.

Исходя из полученных данных, установлено, что активность КСМ-зы в сыворотке крови больных НМРЛ после проведения химиолучевой терапии ускоренными режимами гиперфракционирования с этопозидом и цисплатином статисти-

чески достоверно увеличивается в первой группе в 2,96 раза, во второй – в 2,87 раза, в третьей – в 2,5 раза. Однако статистически достоверной разницы в динамике активности фермента между группами не обнаружено.

Результаты исследования активности КСМ-зы в сыворотке крови больных НМРЛ в процессе химиолучевой терапии с этопозидом и цисплатином при разных режимах ускоренного гиперфракционирования отражены в таблице 3.

*Таблица 3
Активность КСМ-зы в сыворотке крови больных НМРЛ в процессе химиолучевой терапии с этопозидом и цисплатином при разных режимах ускоренного гиперфракционирования (n = 59)*

Группа, кол-во больных	Время обслед.	Среднее (M ± m)	p	Медиана	min	max
1 (n=24)	До лечения	252,8±3,76	0,00002*	240,5	99,12	399,48
	После леч.	747,8±14,83		857,69	101,2	1343,7
2 (n=21)	До лечения	247,7±4,05	0,00007*	239,65	80,6	395,52
	После лечения	710,29±17,32		748,99	99,81	1400,0
3 (n=14)	До лечения	263,4±3,31	0,00098*	250,67	201,21	340,81
	После лечения	662,77±9,13		702,41	407,21	843,53

*Примечание: * – различия статистически достоверны.*

Отмечено, что динамика активности фермента в процессе лучевой терапии с модификацией химиопрепаратами совпадает с клиническими результатами. Достоверное повышение активности КСМ-азы, обнаруженное в сыворотке крови у 74,6 % больных НМРЛ, сопровождалось позитивными клиническими показателями, а именно регрессией опухоли более 50 %. Зависимость непосредственных результатов лечения от динамики активности фермента имеет статистическое подтверждение.

Полученные результаты позволили разработать критерии применения онкомаркера – активности КСМ-азы, для контроля эффективности лучевой терапии НМРЛ. Необходимо определить активность КСМ-азы до лечения (КСМ-аза₁) и после лечения (КСМ-аза₂) и установить коэффициент соотношения активности КСМ-азы: $K = \text{КСМ-аза}_2 / \text{КСМ-аза}_1$.

Соотношение динамики активности КСМ-азы и непосредственных результатов лечения представлено в таблице 4.

*Таблица 4
Соотношение динамики активности КСМ-азы и степени регрессии опухоли*

Степень регрессии	K = КСМ-аза ₂ /КСМ-аза ₁		Σ
	> 2,1 абс. (%)	≤ 2,1 абс. (%)	
≥ 50 %	39 (88,64)	5 (11,36)	44 (100%)
< 50 %	2 (13,33)	13 (86,67)	15 (100%)
Σ	41	18	59

Исходя из представленных в таблице 4 данных, в 95,1 % случаев (у 39 из 41 пациента) отмечена полная и частичная регрессия опухоли при $K > 2,1$ против 27,8 % (у пяти из 18 пациентов) при $K \leq 2,1$. Отсутствие объективного ответа сопровождалось значительным ростом активности фермента ($K > 2,1$) лишь в 4,9 % случаев (у двух из 41 больного), тогда как в 72,2 % случаев (у 13 из 18 больных) стабилизации и прогрессированию опухолевого процесса соответствовала динамика фермента в 2,1 раза и меньше. Согласно точному критерию Фишера различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Стойкое повышение активности КСМ-азы в динамике ЛТ с этопозидом или цисплатином на фоне повышения регрессии опухоли более 50 %, когда K больше 2,1, свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Таким образом, проведенное нами исследование активности КСМ-азы в сыворотке крови больных НМРЛ показало в большинстве случаев активацию фермента при условии лучевой терапии с модификацией хи-

миопрепаратами. Такая динамика активности фермента сопровождалась позитивными клиническими наблюдениями, коррелировала со степенью регрессии опухоли (свыше 50 %) и не зависела от режима облучения.

При изучении отдаленных результатов лечения по данным многофакторного анализа установлено, что общая выживаемость коррелирует с активностью КСМ-азы после лечения и динамикой активности фермента. При этом позитивными прогностическими факторами являются активность КСМ-азы после лечения > 300 мкмоль/мг белка и $K > 2,1$, когда риск летального исхода меньше в 4,2 раза и в 2,7 раза соответственно. Безрецидивная выживаемость зависит только от динамики активности фермента в процессе лечения (K). При этом риск развития рецидива с каждым месяцем жизни возрастает при $K \leq 2,1$ в 2,3 раза. Результаты моделирования общей и безрецидивной выживаемости для первой–третьей групп суммированы и представлены в таблице 5.

Таблиця 5

Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от значений КСМ-азы до и после лечения, от динамики активности КСМ-азы при ускоренных режимах ЛТ

Показатель	Выживаемость					
	общая			безрецидивная		
	В	станд. ошибка	p	В	станд. ошибка	p
СМ-аза до лечения	0,025	0,497	0,960	-0,108	0,527	0,837
СМ-аза после лечения	1,427	0,696	0,040	1,323	0,715	0,064
К	-0,980	0,351	0,005	-0,850	0,353	0,016

Таким образом, в ходе исследования установлено, что активность КСМ-азы в сыворотке крови больных НМРЛ достоверно повышается после химиолучевой терапии с этопозидом в 2,9 раза, с цисплатином – в 2,5 раза, сопровождается позитивными клиническими показателями в 74,6% случаев. Позитивный ответ зависит от базового уровня активности фермента, а также имеет ассоциированную корреляцию с динамикой и уровнем активности СМ-азы после лечения. Непосредственный эффект достоверно выше при базовой активности СМ-азы₁ > 200 мкмоль/мг белка, при конечном уровне СМ-азы₂ > 500 мкмоль/мг белка и динамики активности фермента в процессе лечения К > 2,1. Позитивным прогностическим фактором для общей выживаемости является активность СМ-азы₂ после лечения больше 300 мкмоль/мг белка и К > 2,1. Безрецидивная выживаемость зависит только от динамики активности фермента в процессе лечения (К).

Выводы

Достоверная связь исходного уровня и динамики активности кислой Zn²⁺-зависимой сфингомиелиназы с результатами лечения дает возможность использовать сывороточный маркер у больных НМРЛ IIIA–IIIB стадии в качестве предиктивного фактора, для мониторинга эффективности лучевой терапии с модификацией этопозидом и цисплатином и дальнейшего прогноза. При базовом уровне активности КСМ-азы ≤ 200 мкмоль/мг белка (в 18,6 % случаев – у 11 из 59 больных) применение ускоренных режимов фракционирования в сочетании с цисплатином или этопозидом не целесообразно, что указывает на дальнейший поиск новых подходов к химиомодификации ЛТ. Однако исходная активность фермента свыше 200 мкмоль/мг белка (в 81,4 % случаев – у 48 из 59 больных) свидетельствует о потенциальной эффективности нестандартных методик ЛТ с модификацией цисплатином и этопозидом, направленных на индукцию керамидного пути апоптоза.

Полученные результаты дают основание утверждать, что определение активности секретируемой КСМ-азы в сыворотке крови больных НМРЛ является целесообразным и необходимым для решения таких задач клинической

онкологии, как прогнозирование и мониторинг эффективности лучевой терапии.

Перспективы дальнейших исследований

В то же время дальнейшее исследование возможности применения данного онкомаркера для индивидуализации химиолучевого лечения НМРЛ является перспективным, поскольку оптимизация выбора режима лучевого лечения и приемлемого химиопрепарата на основе биологических факторов прогноза, безусловно, будет реальным резервом повышения эффективности лечения НМРЛ.

Литература

1. Митряева Н.А. Оценка влияния разных противоопухолевых препаратов в комбинации с лучевой терапией на индукцию керамидного пути апоптоза у больных немелкоклеточным раком легкого / Н.А. Митряева, Т.С. Бакай В.П. Старенький [та ін.] // УРЖ. – 2008. – Т. XVI, Вып. 4. – С. 409–412.
2. Gimenez-Bonafe P. Overcoming drug resistance by enhancing apoptosis of tumor cells [Text] / P. Gimenez-Bonafe, A. Tortosa, R. Perez-Tomas // Current Cancer Drug Targets. – 2009. – № 3. – P. 320–340.
3. Huaug Wei-Ching Apoptotic sphingolipid ceramide in cancer therapy / Wei-Ching Huaug, Chia-Ling Chen, Yee-Shin Lin, Chiou-Feng Lin // Journal Lipids. – 2011. – Vol. 2011: 565316 – 15 p.
4. Gulbins E. Physiological and pathophysiological aspects of Ceramide / E. Gulbins, P.L. Li // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 11–26.
5. Radin N.S. Killing tumours by ceramide-induced apoptosis: a critique of available drugs / N.S. Radin // Biochem. J. – 2003. – Vol. 371. – P. 423–256.
6. Stancevich B. Ceramide-rich platforms in transmembrane signaling / B. Stancevich, R. Kolesnick // FEBS Letters. – 2010. – Vol. 584 (9). – P. 1728–1740.
7. Митряева Н.А. Використання хемомодифікації для направленої індукції керамідного шляху апоптозу пухлини / Н.А. Митряева, Т.С. Бакай, Т.В. Сегеда [та ін.] // УРЖ. – 2012. – Т. XX, Вып. 2. – С.176–177.
8. Kolesnick R. Radiation and ceramide-induced apoptosis / R. Kolesnick, Z. Fuks // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, № 37. – P. 5897–5906.
9. Meyn R.E. The role of apoptosis in radiation oncology / R.E. Meyn, L. Millas, K.K. Ang. // Int J Radiat. Biology. – 2009. – Vol. 85 (2). – P. 107–115.
10. Vit J.P. Role of the ceramide-signaling pathways in ionizing radiation-induced apoptosis / J.P. Vit, F. Rosselli // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, № 54. – P. 8645–8652.
11. Бакай Т.С. Ферменти сфінголіпідного метаболізму як мішені протиракової терапії / Т.С. Бакай, Т.В. Сегеда, Н.А. Митряева [та ін.] // УРЖ. – 2013. – Т. XXI, Вып. 2. – С. 69–73.
12. Zeidan Y.H. The acid sphingomyelinase/ceramide pathway: biomedical significance and mechanisms of regulation / Y.H. Zeidan, Y.A. Hannun // Current Molecular Medicine. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 454–466.
13. Sathiskumar S. Elevated sphingomyelinase activity and ceramide concentration in serum of patients undergoing high dose spatially fractionated radiation treatment: implications for endothelial apoptosis / S. Sathiskumar, B. Boyanovsk, A.A. Karakashian [et al.] // Cancer Biol. Ther. – 2005. – Vol. 4, № 9. – P. 979–986.
14. Savic R. Use of acid sphingomyelinase for cancer therapy / R. Savic, E.H. Schuchman // Adv. Cancer Res. – 2013. – Vol. 117. – P. 91–115.

Реферат

АНАЛІЗ АКТИВНОСТІ СФІНГОМІЕЛІНАЗИ ПРИ ХІМІОПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ
Белозор Н.В.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, променева терапія, активність сфінгомїєлінази.

Проведено аналіз активності кислотої Zn^{2+} -залежної сфінгомїєлінази в сироватці крові у 59 пацієнтів з НДРЛ IIIA-IIIВ стадії, які отримали променево-радіотерапію в режимі прискореного гіперфракціонування з хіміомодифікацією (етопозид, цисплатин). Встановлено, що активність ферменту вірогідно підвищується після хіміопроменевої терапії з етопозидом в 2,9 разу, з цисплатином – в 2,5 разу, супроводжуючись позитивними клінічними показниками в 74,6 % випадків. Позитивна відповідь залежить від базового рівня активності ферменту, а також має асоційовану кореляцію з динамікою і рівнем активності сфінгомїєлінази після лікування. Позитивним прогностичним фактором для загальної та безрецидивної виживаності є динаміка активності ферменту в процесі лікування (К). Вірогідний зв'язок базового рівня ферменту (> 200 мкмоль/мг білка) і динаміки його активності ($K > 2,1$) з позитивними результатами лікування дає можливість використовувати сфінгомїєліназу для моніторингу ефективності променевої терапії з модифікацією етопозидом або цисплатином і в якості прогностичного фактора.

Summary

ANALYSIS OF ACTIVITY OF SPHINGOMYELINASE AT CHEMORADIOTHERAPY OF NON-SMALL CELL CARCINOMA OF LUNG
Belozor N. V.

Key words: non-small cell carcinoma of lung, radiotherapy, sphingomyelinase activity.

This article presents the analysis of the activity of acid Zn^{2+} -dependent sphingomyelinase in the blood serum of 59 patients with NSCCL stages IIIA-IIIВ who underwent accelerated hyperfractionation radiotherapy with chemomodifications (etoposide, cisplatin). It has been established that the enzyme activity significantly increases following chemoradiotherapy with etoposide in 2.9 times, and with cisplatin in 2.5 times, and is accompanied by positive clinical indicators in 74.6 % of cases. Positive response depends on the basic level of enzyme activity and also has an associated correlation with the dynamics and level of the sphingomyelinase activity following the treatment. The dynamics of the enzyme activity in the process of the therapy (K) is a positive prognostic factor for disease-free and overall survival. The significant association between the basic level of enzyme activity (> 200 micromole/mg of protein) and the dynamics of its activity ($K > 2.1$) with the positive results of treatment allows us to use sphingomyelinase for monitoring the effectiveness of radiation therapy with cisplatin or etoposide modification and as a prognostic factor.

УДК:614

Бєлікова І.В., Костріков А.В.

ВДОСКОНАЛЕННЯ СТАТИСТИЧНОЇ ЗВІТНОСТІ В РОЗРІЗІ АНАЛІЗУ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Стаття присвячена встановленню основних напрямків вдосконалення статистичної звітності системи охорони здоров'я. Було проведено соціологічне опитування в якому прийняло участь 265 лікарів загальної практики-сімейної медицини, 80 з яких є сімейними лікарями амбулаторій сімейної медицини обласного центру, 185 - лікарів центрів первинної медико-санітарної допомоги районних центрів. Проведене анкетування вказує на те, що лікарі первинної ланки вважають за необхідне вдосконалювати методіку збору та статистичні форми, в цілому готові до ведення електронного документообігу. Більшість опитаних вважають, що цілком можливо скоротити облікові та звітні форми без втрати їх смислового навантаження. Основним принципом управління є постійний зв'язок між його суб'єктами за допомогою інформації. Саме інформація є джерелом управління і контролю якості медичної допомоги. Існує потреба в удосконаленні системи статистичної звітності в системі охорони здоров'я України. За даними соціологічного опитування, необхідність вдосконалення статистичної звітності системи охорони здоров'я відзначили 94% +1,4 респондентів.

Ключові слова: якість медичної допомоги, медична статистика, управління.

Основною стратегічною задачею реформування охорони здоров'я України є збереження та поліпшення здоров'я населення, а також підвищення якості медичної допомоги [2].

Реформування охорони здоров'я неможливо без форматування всіх її складових, в тому числі і медичної статистики.

Необхідність проведення всебічного аналізу стану і тенденцій розвитку мережі лікувальних

установ ставить за першочергову задачу - забезпечити систему охорони здоров'я якісною та своєчасною інформацією. А також, медико-статистична інформація є основою для визначення стратегії подальшого розвитку, а також є індикатором якості самих управлінських рішень [1].

Систематична оцінка стану здоров'я населення є необхідною умовою для аналізу діяль-