

cer. – 2016. – Vol. 24, Issue 5. – P. 1975–1982. doi: 10.1007/s00520-015-2987-z

11. Судакова, О. С. Специфіка розвитку синдрому емоційного вигорання у лікарів-онкологів [Текст] / О. С. Судакова // Мед. психологія. – 2012. – № 4. – С. 92–96.

12. Rasmussen, V. Burnout among psycho social oncologists: an application and extension of the effort-reward imbalance model [Text] / V. Rasmussen, A. Turnell, P. Butow, I. Juraskova, L. Kirsten, L. Wiener // Psycho-Oncology. – 2016. – Vol. 25, Issue 2. – P. 194–202. doi: 10.1002/pon.3902

References

1. Fedorenko, Z. P., Gulak, L. O., Mihaylovich, Y. J. et. al.; Kolesnik, O. O. (Ed.) (2015). Cancer in Ukraine 2013–2014 years. Kiev: National Cancer Institute. Available at: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm

2. Savin, A. I., Volodin, B. Y. (2015). Features of psychogenic cause mental disorder and psychological character is ties of cancer patients with different tumor localization (approach to the problem). *EruditioJuvenium*, 3, 82–86.

3. Bambauer, K. Z., Zhang, B., Maciejewski, P. K., Sahay, N., Pirl, W. F., Block, S. D., Prigerson, H. G. (2006). Mutuality and specificity of mental disorders in advanced cancer patients and caregivers. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41 (10), 819–824. doi: 10.1007/s00127-006-0103-x

4. Kaygorodova, N. Z., Lyubimova, O. M., Petrova, V. D., Paramonova, O. V. (2014). Some of the psychological characteristics of cancer patients due to psychocorrection activity. *News of Altai State University*, 2 (2), 22–26.

5. Markova M. V., Piontkovska, O. V., Kuzhel, I. R. (2012). State of art and development to modern psycho oncology. *Ukrainian Bulletin of psycho neurology*, 20 (4), 86–91.

6. Grassi, L., Biancosino, B., Marmai, L., Rossi, E., Sabato, S. (2007). Psychological Factors Affecting Oncology Conditions. *Advances in Psychosomatic Medicine*, 57–71. doi: 10.1159/000106797

7. Kuchin, Y. L. (2015). Problems of delirium in cancer patients. *Health of Ukraine*, 1. Available at: <http://health-ua.com/>

8. Holland, J. C., Breitbart, W. S., Jacobsen, P. B. et. al. (2015). *Psycho-Oncology*. Oxford University press, 772.

9. Nielsen, M. K., Neergaard, M. A., Jensen, A. B., Bro, F., Guldin, M.-B. (2016). Psychological distress, health, and socio-economic factor sin caregivers of terminally ill patients: a nationwide population-based cohort study. *Supportive Care in Cancer*, 24 (7), 3057–3067. doi: 10.1007/s00520-016-3120-7

10. Rumpold, T., Schur, S., Amering, M., Kirchheiner, K., Masel, E. K., Watzke, H., Schrank, B. (2015). Informal caregivers of advanced-stage cancer patients: Every second is at risk for psychiatric morbidity. *Supportive Care in Cancer*, 24 (5), 1975–1982. doi: 10.1007/s00520-015-2987-z

11. Sudakova, O. S. (2012). Specificity of emotional burnout syndrome in medical oncologists. *Medical Psychology*, 4, 92–96.

12. Rasmussen, V., Turnell, A., Butow, P., Juraskova, I., Kirsten, L., Wiener, L. et. al. (2015). Burnout among psychosocial oncologists: an application and extension of the effort-reward imbalance model. *Psycho-Oncology*, 25 (2), 194–202. doi: 10.1002/pon.3902

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Маркова М. В.
Дата надходження рукопису 23.05.2016*

Мухаровська Інна Романівна, кандидат медичних наук, Київський міський клінічний онкологічний центр, вул. Верховинна, 69, м. Київ, Україна, 03115
E-mail: mukharovska.i@gmail.com

УДК 615.017; 616-01; 616-035.1; 616-06

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ КАК НОВЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© А. В. Прохач, И. Н. Бондаренко

Целями нашего исследования было изучение влияния прооксидантно-оксидантного равновесия на риск развития гематологических нарушения после проводимой цитотоксической терапии при раке молочной железы, исследовать эффективность и целесообразность применения антиоксидантной терапии с целью профилактики и коррекции лейкопении. Проведенное исследование маркеров оксидативного стресса и клинических результатов применения антиоксидантов указывает на клиническую и лабораторную эффективность исследуемого препарата

Ключевые слова: рак молочной железы, антиоксидантная терапия, гематологическая токсичность, профилактика лейкопении

The aim of our work was to study the effectiveness of antioxidant therapy in prevention and treatment of leucopenia; to investigate the influence of deficit of prooxidant system as to the risk of hematological disorders development (agranulocytosis development; to ground the necessity of application of antioxidant therapy for prevention and treatment of hematological toxicity of chemotherapy.

Materials and methods of research: retrospective study of medical documentation, biochemical analyzes, radiological examination. The control group included 110 persons, the group with studied preparation – 80 ones. All patients were women with spread breast cancer, who were treated by the standard chemotherapy schemes. The studied group received antioxidant Thiotriazoline during the treatment.

Results. In patients of the studied group, who received thiotriazoline in preventive and therapeutic regimes, the frequency of occurrence of leucopenia is reliably lower than in the control group of patients. Patients with the low level of SH-groups (less than 1 mmol/g of protein) at the parallel activation of oxidative stress are the group of neutropenia risk on the background of BC chemotherapy and need the dynamic observation with individual selection of thiol donors and preparations with verified antioxidant effect. The decrease of effectiveness of antioxidant enzymes of glutathione links and displacement of thiol-disulfide balance to the decrease of content of restored indicate the reliable clinical necessity of personal application of medical preparations with glutathione-protective effect and antioxidant potential such as Thiotriazoline, which clinical approbation was realized in our work

Keywords: breast cancer, antioxidant therapy, hematological toxicity, leucopenia prevention

1. Введение

Эффективность комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ) во многом зависит от точности выполнения стандартов лечебных мероприятий и соблюдения временных интервалов между этапами специального лечения [1]. Важным условием четкого выполнения стандарта специального лечения злокачественного заболевания является хорошая переносимость всех методов терапии. Побочные действия противоопухолевых препаратов серьезно ограничивают достижение максимального лечебного эффекта большинства цитостатиков [2]. Как известно, токсическое действие противоопухолевых препаратов на гемопоэз является наиболее частым побочным эффектом, возникающим при лечении больных злокачественными новообразованиями.

Патофизиологической основой развития побочных эффектов является способность цитостатических средств интенсифицировать свободнорадикальные процессы и обусловленное ими перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран в разных органах. Развитие структурных и метаболических нарушений в «нормальных» клетках и обуславливает возникновение выраженных местных и системных побочных эффектов.

Известно, что на фоне роста опухоли в организме происходит смещение прооксидантно-оксидантного равновесия, развивается дефицит антиоксидантных ферментов первой линии защиты – СОД, глутатионпероксидазы и каталазы [3]. Подобное состояние объясняется развивающимся гипогликемическим давлением опухоли на метаболизм нормальных тканей, что, в свою очередь, приводит к мобилизации тканями в качестве энергетических ресурсов жирных кислот. Данное обстоятельство, плюс развивающаяся на фоне роста опухоли тканевая гипоксия, приводят к выраженному усилению процессов перекисного окисления липидов в организме [4]. Сочетание существующего синдрома «эндогенной интоксикации» с действием химиопрепаратов и приводит к нарастанию силы и частоты побочных действий специального лечения, что обуславливает необходимость поиска патогенетических фармакологических протекторов и корректоров данного состояния.

2. Обоснование исследования

На фоне роста опухоли в организме происходит смещение прооксидантно-оксидантного равновесия, развивается дефицит антиоксидантных ферментов первой линии защиты – СОД, глутатионпероксидазы и каталазы. При противоопухолевом лечении дефицит антиоксидантных ферментов усугубляется, в ряде случаев, отмечается истощения механизмов ферментативного и неферментативного звеньев антиокислительной защиты, что приводит к снижению резистентности организма и к повреждению жизненно важных органов и систем. В связи с этим представляется важным изучение возможности коррекции нарушений, возникающих у онкологических больных, препаратами с антиоксидантным типом действия. Внедрению антиоксидантных препаратов в клиническую практику препятствует то, что до настоящего времени остается окончательно не исследованным взаимодействие этих препаратов с элементами современной общепринятой схемы комплексного лечения онкологических больных. Целый ряд работ указывает на то, что применение антиоксидантов в комплексной терапии опухолей приводят к снижению степени эндогенной интоксикации, приводящей, в конечном итоге, к дестабилизации и нарушению роста и деления клеток [5–8]. Учитывая то, что практически для каждого онкологического больного на определенном этапе его лечения обсуждается вопрос о возможности использования противоопухолевой химиотерапии, изучение особенностей комбинированного применения противоопухолевых препаратов и антиоксидантов является важной задачей.

3. Цель исследования

1) Изучить эффективность антиоксидантной терапии в профилактике и лечении лейкопении, возникающей на фоне химиотерапии рака молочной железы;

2) Исследовать влияние дефицита прооксидантных систем на риск развития гематологических нарушений и обосновать необходимость применения антиоксидантной терапии с целью профилактики и лечения гематологической токсичности химиотерапии.

4. Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе КУ «Государственная городская многопрофильная клиническая больница № 4» ДОС». Изучение гематологических показателей проводилась в двух группах пациентов – контрольной и группе пациентов с исследуемым препаратом. Количество пациентов в контрольной группе составило 110 человек, в группе с исследуемым препаратом – 80 человек. Все пациенты – женщины с верифицированным гистологически и иммуногистохимически раком молочной железы. Обе группы пациентов получали курсы химиотерапии по поводу рака молочной железы по схеме таксаны+антрациклины. Режим введения препаратов – 1 раз в 21 день с еженедельным контролем показателей крови. Обе группы пациентов получали стандартную премедикацию в день введения химиопрепаратов. В периоде между курсами пациенты исследуемой группы принимали антиоксидант тиотриазолин в дозе 200 мг внутрь 2 раза в сутки. В случае развития лейкопении обе группы получали стандартное лечение по показаниям (колониестимулирующие препараты, гормонотерапию, антибактериальную терапию для профилактики фебрильной нейтропении) [9], кроме того, пациенты исследуемой группы получали инъекционное введение тиотриазолин 2,5 4,0 в/в 1 раз в сутки до нормализации показателей крови. Изучалась частота встречаемости лейкопении в процессе лечения, ее взаимосвязь с сопутствующей патологией, изменениями в других показателях анализов крови, диагнозом. Контроль биохимического анализа крови проводился 1 раз в 3 недели до начала очередного курса ПХТ, общего анализа крови – еженедельно. Исследовалась взаимосвязь таких факторов, как возраст, исходный клинический статус, наличие сопутствующей патологии, патоморфологического типа рака, длительности течения заболевания и развития гематотоксичности. Для изучения параметров оксидативного стресса у пациентов в процессе химиотерапии, проводился забор плазмы крови пациентов за сутки до начала курса химиотерапии и на следующий день после проведения инъекции цитостатиков. После центрифугирования, выделялась сыворотка крови. По стандартным методикам изучались маркеры спонтанной и стимулированной окислительной модификации белка, система оксида азота, тиольная система, маркеры апоптоза [10].

Лабораторные (гематологические) показатели изучались на анализаторе BC-1800 Auto Hematology Analyzer. Биохимические показатели, такие как почечно-печеночный комплекс, глюкоза, уровень общего белка, холестерин, электролиты, изучались на биохимическом и иммуноферментном автоматическом анализаторе BiochemAnalette. Обработка результатов исследований проводилась с использованием общепринятых методов математической статистики: для количественных признаков – параметрическими методами, а для качественных – непараметрическими.

5. Результаты исследования

В контрольной группе пациентов на 1 курсе лечения лейкопения регистрировалась в 78,5 % случаев, на 2 курсе – в 79,5 % наблюдений. В исследуемой группе пациентов лейкопения была выявлена у 43,8 % случаев, на 2 курсе – в 36,2 % случаев. Различия между группами пациентов носят достоверный характер. Рассмотрим динамическое изменение показателей крови. При контроле показателей крови на 1 неделе 1 цикла химиотерапии частота встречаемости лейкопении в контрольной группе составила: лейкопения 1 ст – 16,4 % (18 случаев), лейкопения 2 ст. – 24,5 % (27 пациенток), лейкопения 3 ст. – 22,7 % (25 случаев), лейкопения 4 ст. – 7,3 % (8 случаев). В группе пациентов с исследуемым препаратом наблюдалась следующая картина гемограммы: лейкопения 1 ст. – 6,3 % (5 случаев), лейкопения 2 ст. – 16,3 % (13 пациенток), лейкопения 3 ст. – 1,3 % (1 наблюдение), лейкопения 4 ст. – 1,3 % (1 случай). В группе пациентов, получающих тиотриазолин, частота встречаемости лейкопении достоверно ниже ($p < 0,001$).

На 2 неделе 1 цикла специального лечения в контрольной группе пациентов наблюдалась следующая картина показателей крови: лейкопения 1 ст. – 18,2 %, анемия 1 ст. – 42,7 %; лейкопения 2 ст. – 16,4 % (18 случаев), анемия 2 ст. – 5,5 %; лейкопения 3 ст. – 4 случая (3,6 %), лейкопения 4 ст. не встречалась. В группе пациентов с исследуемым препаратом наблюдалось достоверно меньшее количество отклонений показателей ($p < 0,05$): лейкопения 1 ст. – 11,3 %, анемия 1 ст. – 8 случаев (10 %); лейкопения 2 ст. – 6 пациентов (11,2 %), анемия 2 ст. не встречалась; лейкопения 3 ст. – не наблюдалась, было выявлено 2 случая лейкопении 4 ст.

На 1 неделе 2 цикла химиотерапии регистрировались следующие изменения общего анализа крови. Частота выявления лейкопении была существенно выше в контрольной группе – 70,4 % по сравнению с исследуемой группой (28,7 %). Различия достоверны ($p < 0,001$). Аналогичная картина гемограммы наблюдалась и на 2 неделе 2 цикла химиотерапии. В контрольной группе пациентов частота отклонений составила: лейкопения 1 ст. – 19,4 % (16 случаев); лейкопения 2 ст. – 14,8 % (16 наблюдений); лейкопения 3 ст. – 4,6 %. В исследуемой группе пациенток частота регистрации гематологических осложнений была достоверно ниже: лейкопения 1 ст. – 4 случая (5 %); лейкопения 2 ст. – 3 случая (3,8 %); лейкопения 3 ст. не регистрировалась.

Далее мы исследовали влияние клинических и морфологических особенностей пациента и опухолевого процесса на вероятность возникновения лейкопении в процессе специального лечения. Возраст пациенток был в диапазоне от 24 лет до 71 года. Все пациентки находились исходно в клиническом статусе ECOG 0-2. У 1 пациентки были выявлены метастазы рака в костный мозг. У 48 % пациентов была определена сопутствующая патология (болезни сердечно-сосудистой системы, эндокринологические, гинекологические заболевания). Согласно классификации консенсуса StGallen 2011 по

гистогенетическим типам наблюдалась следующая картина: у 31 % пациенток был выявлен люминальный А тип опухоли, у 48 % – люминальный В, у 9 % – Her-2/neu позитивный тип, и у 12 % – тройная негативная опухоль молочной железы. Срок от верификации диагноза до начала лечения в данном наблюдении составил от 2 недель до 6,3 лет.

В ходе процедуры дисперсионного анализа в качестве группирующего (факторного) признака рассматривали различные клинико-демографические и лабораторно-инструментальные параметры, а в качестве результирующего признака, подверженного воздействию независимой детерминанты (или являющегося следствием изменения независимого аргумента), использовали показатель, отражающий тяжесть нейтропении – количество гранулоцитов крови у пациентов со злокачественным процессом молочной железы.

Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Дисперсионная таблица однофакторного анализа для оценки сопряженности характеристик различных изучаемых параметров на выраженность лейкопении у онкобольных после проводимой химиотерапии при РМЖ (основные достоверные показатели)

Показатели	F	η	η^2	Уровень значимости
Биологический возраст пациента	5,242233	0,360858	0,130218	0,041
Исходный клинический статус	10,40204	0,480375	0,23076	0,0086
Метастазы в костный мозг	23,70331	0,624023	0,389405	0,001
Интенсивность процессов оксидативного стресса	12,71916	0,515451	0,265689	0,0052
Наличие сопутствующей патологии, включая почечную и печеночную дисфункцию, потенциально влияющую на лейкопоз	14,09027	0,533306	0,284415	0,004
Наличие тиол-дисульфидного дисбаланса	18,34471	0,579326	0,335619	0,002
Патоморфологический тип рака молочной железы	6,986824	0,410963	0,16889	0,022
Первоначальный уровень лейкоцитов крови	8,027853	0,435187	0,189388	0,016
Срок с момента верификации диагноза	9,29746	0,460795	0,212332	0,0113

Примечания: F – значение F-отношения; η^2 – удельное значение влияния фактора, лежащего в основе группировки, среди совокупности факторов, воздействующих на результирующий признак; η – эмпирическое корреляционное отношение

В качестве индикаторов прооксидантно-оксидантного баланса в организме мы изучали уровень и активность тиол-дисульфидных групп (SH-групп), маркеры спонтанной окислительной модификации белка и маркеры стимулированной окислительной модификации белка. В табл. 2 представлены средние значения маркеров в контрольной группе и группе с изучаемым препаратом.

Таблица 2

Индикаторы прооксидантно-оксидантного баланса у пациентов контрольной и изучаемой групп после первого курса химиотерапии

Группа	SH-группы ммоль/г	Спонтанная окислительная модификация белка		Стимулированная окислительная модификация белка	
		Альдегидфенилгидрозон, у.е./г	Кетонфенилгидразон, у.е./г	Альдегидфенилгидрозон, у.е./г	Кетонфенилгидразон, у.е./г
Контрольная	0,4	3,37	2,55	5,36	3,65
Изучаемая	1,46	2,89	1,98	4,26	2,45

6. Обсуждение результатов исследования

У пациентов исследуемой группы, получающих тиотриазолин в профилактическом и лечебном режимах, частота встречаемости лейкопении достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе пациентов. При этом наблюдается достоверно более низкая частота встречаемости глубоких лейкопении (2 и выше степени), чем в контрольной группе, как на первом, так и на втором цикле лечения. При этом, статистически, частота и выраженность нейтропений на 1 и 2 курсе применительно к каждой группе пациентов достоверно не отличалась.

При изучении клинических и морфологических характеристик опухолевого процесса и их влияния на риск развития гематотоксичности, следует отметить наличие влияния метастазов в костный мозг. В соответствующем дисперсионном комплексе, согласно полученным данным, этот признак достоверно определял около 38 % вариации значений уровня лейкоцитов при $\eta = 0,62$ и $F = 23,7$, указывая на взаимосвязь между этими признаками. Однако, если эти описанные детерминанты нейтропении были прогнозируемыми, то выявленная взаимосвязь между выраженностью нарушений в тиол-дисульфидной системе и тяжестью лейкопении является достаточно инновационным. Так, показательные, с этой точки зрения, результаты расчета дисперсионного отношения и доли общей дисперсии, которая определяется влиянием уровня восстановленных (SH)-групп тиолов на количество лейкоцитов в единице объема крови: 18,34 и 33 % при $p = 0,002$. Рассмотрение функциональной зависимости путем расчета показателя эмпирического корреляционного отношения (0,58) позволило также установить наличие тесной ассоциации между изучаемыми признаками. И если пер-

вый, более значимый, фактор является трудно или практически немодифицируемыми, то выявление наличия дефицитов тиолов в рамках оценки состояния восстановительного звена тиол-дисульфидной системы при данной патологии может быть в перспективе важной рациональной мишенью терапии потенциальной гематологической токсичности при системной химиотерапии больных с РМЖ.

С целью дальнейшего изучения влияния окислительно-восстановительного равновесия на риск развития агранулоцитоза, мы провели логистический регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов, статистики Вальда, χ^2 и соотношение шансов с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). После соответствующих расчетов оказалось, что уровень тиолов менее 1 ммоль/г белка в условиях интенсификации свободно-радикального окисления (уровень стим. АФГ более 6 у. е./г белка (относительный риск для этой когорты больных составил 5,83 из 95 % ДИ (3,47; 9,61)) достоверно увеличивает почти в 6 раз вероятность «миелосупрессии как осложнения химиотерапии», согласно полученного соотношения шансов, в сравнении с пациентами, у которых вышеуказанные показатели были в пределах нормы, $p < 0,01$.

Анализ полученных данных показал, что у больных с низким уровнем восстановленных (SH)-групп тиолов, недостаточной активностью ГТФ в условиях нитрозирующего стресса (нарушение метаболизма NO вследствие воздействия активных форм кислорода) регистрировалась статистически значимо чаще частота встречаемости лиц после химиотерапии с уровнем лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$ ($\chi^2 = 24,6$ при $p < 0,01$).

Таким образом, нитрозирующий стресс приводит к дефициту восстановленного глутатиона, что способствует элевации токсичности дериватов NO, в свою очередь, формирование дефицита восстановленных форм глутатиона в условиях интенсификации процессов окислации при РМЖ снижает и биологическую доступность оксида азота, детерминируя синтез азотистого ангидрида, который нитрозирует тиолы, дополнительно используя клеточные резервы глутатиона и усугубляя тиол-дисульфидный баланс после проведения химиотерапии.

7. Выводы

1. У пациентов исследуемой группы, получающих тиотриазолин в профилактическом и лечебном режимах, частота встречаемости лейкопении достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе пациентов. При этом наблюдается достоверно более низкая частота встречаемости глубоких лейкопений (2 и выше степени), чем в контрольной группе.

2. Наличие тиол-дисульфидного дисбаланса на фоне химиотерапии достоверно повышает риск развития гематологической токсичности при проведении химиотерапии рака молочной железы. Пациенты с низким уровнем SH-групп (менее 1 ммоль/г белка) при параллельной активации окислительного стресса

представляют собой группу риска по возникновению нейтропении на фоне химиотерапии РМЖ и требуют динамического наблюдения с индивидуальным подбором донаторов тиолов и препаратов с доказанным антиоксидантным эффектом.

3. Снижение активности антиоксидантных ферментов глутатионового звена и смещению тиол-дисульфидного равновесия в сторону снижения содержания восстановленных форм указывает на достоверную клиническую необходимость персонального применения лекарственных препаратов с глутатион-протективным эффектом и антиокислительным потенциалом, коим является Тиотриазолин, клиническая апробация которого и проводилась в нашей работе.

Литература

1. Foote, M. A. The Importance of Planned Dose of Chemotherapy on Time: Do We Need to Change Our Clinical Practice? [Text] / M. A. Foote // *The Oncologist*. – 1998. – Vol. 3, Issue 5. – P. 365–368.
2. Crane, F. L. Control of cell growth by plasma membrane NADH oxidation [Text] / F. L. Crane, H. Low, P. Navas, I. L. Sun // *Pure and Applied Chemical Sciences*. – 2013. – Vol. 1. – P. 31–42. doi: 10.12988/pacs.2013.3310
3. Pervin, S. Oxidative stress specifically downregulates survivin to promote breast tumour formation [Text] / S. Pervin, L. Tran, R. Urman, M. Braga, M. Parveen, S. A. Li et. al. // *British Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 108, Issue 4. – P. 848–858. doi: 10.1038/bjc.2013.40
4. Dayem, A. A. Role of Oxidative Stress in Stem, Cancer, and Cancer Stem Cells [Text] / A. A. Dayem, H.-Y. Choi, J.-H. Kim, S.-G. Cho // *Cancers*. – 2010. – Vol. 2, Issue 2. – P. 859–884. doi: 10.3390/cancers2020859
5. Antioxidant Supplementation During Cytotoxic Therapy [Text] // *JNCI J Natl Cancer Inst*. – 2008. – Vol. 100, Issue 11. – P. 755.
6. Sharifi, N. Commentary: Antioxidants for Cancer: New Tricks for an Old Dog? [Text] / N. Sharifi // *The Oncologist*. – 2009. – Vol. 14, Issue 3. – P. 213–215. doi: 10.1634/theoncologist.2008-021
7. Mahalingaiah, P. K. S. Chronic Oxidative Stress Increases Growth and Tumorigenic Potential of MCF-7 Breast Cancer Cells [Text] / P. K. S. Mahalingaiah, K. P. Singh // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, Issue 1. – P. e87371. doi: 10.1371/journal.pone.0087371
8. Victorino, V. Oxidative Stress, Redox Signaling and Cancer Chemoresistance: Putting Together the Pieces of the Puzzle [Text] / V. Victorino, L. Pizzatti, P. Michelletti, C. Panis // *Current Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 21, Issue 28. – P. 3211–3226. doi: 10.2174/0929867321666140601164647
9. Marsh, C. Adult neutropenic sepsis guidelines [Text] / C. Marsh, T. Iveson, A. Milne // *Central South Coast. Cancer network*. – 2010. – P. 1–17.
10. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition [Text] / R. L. Lundblad, F. Macdonald (Eds.). – CRC Press, 2010. – 1098 p. doi: 10.1201/b11923

References

1. Foote, M. A. (1998). The Importance of Planned Dose of Chemotherapy on Time: Do We Need to Change Our Clinical Practice? *The Oncologist*, 3 (5), 365–368.

2. Crane, F. L., Low, H., Navas, P., Sun, I. L. (2013). Control of cell growth by plasma membrane NADH oxidation. *Pacs*, 1, 31–42. doi: 10.12988/pacs.2013.3310
3. Pervin, S., Tran, L., Urman, R., Braga, M., Parveen, M., Li, S. A. et. al. (2013). Oxidative stress specifically downregulates survivin to promote breast tumour formation. *British Journal of Cancer*, 108 (4), 848–858. doi: 10.1038/bjc.2013.40
4. Dayem, A. A., Choi, H.-Y., Kim, J.-H., Cho, S.-G. (2010). Role of Oxidative Stress in Stem, Cancer, and Cancer Stem Cells. *Cancers*, 2 (2), 859–884. doi: 10.3390/cancers2020859
5. Antioxidant Supplementation During Cytotoxic Therapy (2008). *JNCI J Natl Cancer Inst.*, 100 (11), 755.
6. Sharifi, N. (2009). Commentary: Antioxidants for Cancer: New Tricks for an Old Dog? *The Oncologist*, 14 (3), 213–215. doi: 10.1634/theoncologist.2008-021
7. Mahalingaiah, P. K. S., Singh, K. P. (2014). Chronic Oxidative Stress Increases Growth and Tumorigenic Potential of MCF-7 Breast Cancer Cells. *PLoS ONE*, 9 (1), e87371. doi: 10.1371/journal.pone.0087371
8. Victorino, V., Pizzatti, L., Michelletti, P., Panis, C. (2014). Oxidative Stress, Redox Signaling and Cancer Chemoresistance: Putting Together the Pieces of the Puzzle. *Current Medicinal Chemistry*, 21 (28), 3211–3226. doi: 10.2174/0929867321666140601164647
9. Marsh, C., Iveson, T., Milne, A. (2010). Adult neutropenic sepsis guidelines. *Central South Coast. Cancernetwork*, 1–17.
10. Lundblad, R. L., Macdonald, F. (Eds.) (2010). *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology*, Fourth Edition. CRC Press, 1098. doi: 10.1201/b11923

Дата надходження рукопису 18.05.2016

Прохач Анна Владимировна, аспірант, кафедра онкології та медичинської радіології, ГУ «Днепропетровська медичинська академія МЗ України», ул. Дзержинського, 9, г. Днепропетровськ, Україна, 49044
E-mail: anna_medicine@mail.ru

Бондаренко Игорь Николаевич, доктор медичинських наук, професор, завідувач кафедри, кафедра онкології та медичинської радіології, ГУ «Днепропетровська медичинська академія МЗ України», ул. Дзержинського, 9, г. Днепропетровськ, Україна, 49044
E-mail: oncology@dsma.dp.ua

УДК 617.547-031.22-009.7-036.12-07-08:616.8

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДИК ЕЛЕКТРОНЕЙРОГРАФІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ НЕВРОПАТИЧНОГО КОМПОНЕНТУ БОЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

© В. І. Романенко

У статті висвітлюється досвід застосування окремих методик електронейрографії, а саме ноцицептивного флексорного рефлексу, для визначення невропатичного компоненту болю у пацієнтів з хронічними больовими синдромами попереково-крижової локалізації. Доведена придатність цього методу та показані значення основних, важливих для клінічної практики, показників у групі пацієнтів та практично здорових випробовуваних

Ключові слова: біль в нижній частині спини, електронейрографія, ноцицептивний флексорний рефлекс, невропатичний біль

Aim of research: to study the possibility to use the separate methods of electroneurography, namely nociceptive flexor reflex (NFR) for determination of neuropathic component of pain in patients with the chronic pain syndrome of lumbar-sacral localization.

Materials and methods: 103 patients with the chronic vertebrogenic lumbar-sacral pain syndrome (CVLSPS) and 30 practically healthy persons were examined. According to the results of clinical-neurological examination all patients were divided in groups that corresponded to the first four groups of Classification of spine disease of Quebec special commission (CSDQSC). The determination of state of peripheral neuromotor apparatus was realized using electroneurography of the calf nerve, after that the NFR study was realized.

Results: the speeds of impulse passing on the calf nerve did not differ between patients with CVLSPS and the control group. The reliable decrease of pain threshold (PT) ($7,65 \pm 1,77$), reflex threshold (RT) ($9,67 \pm 2,0$) and ratio of pain threshold/reflex threshold (PT/RT) ($0,77 \pm 0,11$) were revealed in the group of patients with CVLSPS comparing with the group of practically healthy examined persons ($8,90 \pm 0,94$, $10,38 \pm 1,05$ and $0,86 \pm 0,07$ respectively). At the analysis of NFR parameters between the groups of patients with CVLSPS the statistically significant differences in PT and RT parameters were not found. PT/RT ratio was statistically reliably lower in IV group ($0,73 \pm 0,12$) comparing with other three groups of patients.