

# ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ НЕЕНДОМЕТРІОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

## ВСТУП

Останнім часом особлива увага в медико-біологічних дослідженнях приділяється залежності процесів туморогенезу від антиоксидантних можливостей організму, вираженості дизрегуляції систем вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту та окису азоту (NO) і дисфункції відновлення ДНК [1].

## АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлено, що неконтрольована проліферація клітин пов'язана з підвищенням рівня вільнорадикального окислення і дефіцитом циклічного аденозинмонофосфату, здатним посилювати мітохондріальне дихання і тим самим знижувати внутрішньоклітинне  $pO_2$ . Тобто для гіперпроліферації нормальних клітин і підтримки їх як пухлинних необхідний стан підвищеної гіпероксії [2]. Фізіологічний захист тканин від оксидантного стресу забезпечується спеціальною багаторівневою антиоксидантною системою, завданням якої є запобігання надлишковому утворенню вільнорадикальних молекул у тканинах [3–6]. Важливо відзначити, що оксидантний стрес бере участь в активації ядерного чинника транскрипції «капа-бі» (NF- $\kappa$ B); зокрема,  $H_2O_2$  активує NF- $\kappa$ B, натомість антиоксиданти блокують його активацію, яка призводить до інтенсифікації процесів проліферації, ангіогенезу й уповільнення процесів апоптозу.

Окислювальні пошкодження і дисфункція відновлення ДНК лежать в основі туморогенезу, або неопластичної трансформації [6–8]. Неконтрольоване накопичення високотоксичних продуктів вільнорадикального окислення в кінцевому підсумку призводить до порушення структури і функціональної організації клітинних систем, зокрема дезінтеграції ендоплазматичного ретикулюму і мембран мітохондрій, а також до інгібування синтезу важливих біохімічних з'єднань [9]. Мішенями активних форм кисню та інших оксидантів є нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди, оскільки вони легко взаємодіють із залишками поліненасичених жирних кислот, сульфгідрильними групами й аміногрупами поліпептидів, подвійними зв'язками різних біологічних молекул. Прояв цих реакцій – зміни в генетичному апараті клітин, структурі та функції клітинних

мембран, порушенні регуляторних процесів організму [10]. Циклічне утворення кисневих радикалів за допомогою повторних овуляцій без тривалих періодів ановуляції збільшує сприйнятливості до пухлинної трансформації епітелію яєчників, особливо в умовах зниженого антиоксидантного статусу [7, 8, 11].

Останнім часом спостерігається лавиноподібне зростання числа наукових публікацій щодо дослідження ролі NO. NO є біологічним месенджером, який синтезується з L-аргініну за допомогою синтази оксиду азоту (NOS) [12]. Новітні дані літератури показують, що NO, а також NOS можуть модулювати пов'язані з пухлинами події, включаючи нітрозно-окислювальний стрес, апоптоз, клітинний цикл, ангіогенез, інвазію та метастазування [13].

Як і будь-який патологічний процес, дизрегуляційна патологія залишає по собі патологічний слід. Під час клінічного одужання він є дуже активним і досить значущим, але не проявляється внаслідок прикриття компенсаторними і пластичними процесами. Однак при новому патогенному впливі, який порушує механізми прикриття і підсилює латентний патологічний слід, останній активується і може викликати рецидив. За традиційною медичною термінологією, латентний патологічний слід є місцем найменшого опору (*locus minoris resistentiae*), тому на стадії клінічного одужання відносно легко виникають рецидиви. Через це після клінічного одужання має бути проведений реабілітаційний період, необхідний для того, щоб латентні патологічні сліди зникли або були міцно «замуровані» пластичними саногенетичними механізмами. Ліквідації сліду повинна сприяти адекватна патогенетична терапія [14].

Тому метою нашого дослідження стали розробка та впровадження комплексної методики післяопераційної реабілітації після органозберігаючого лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріоїдного походження.

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням знаходилося 150 жінок репродуктивного віку: 60 – із серозними цистаденомами (група С), 60 – з муцинозними цистаденомами (група М), а також 30 гінекологічно і соматично фертильних здорових жі-



**М.А. ЛИСЕНКО**

аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету

ORCID: 0000-0002-5018-7921

Контакти:

Лисенко Маріанна Анатоліївна  
Університетська клініка ОНМедУ  
65009, Одеса, Тініста, 8  
тел.: +38 (048) 787 14 41;  
+38 (048) 770 69 00  
e-mail: maryana3004@mail.ru

нок без наявності будь-якої ендокринної патології та явищ ендометріозу (контрольна клінічна група К). В групах С і М були виділені наступні підгрупи: СІ і МІ, які отримували післяопераційну реабілітацію за розробленою методикою, а також СІІ і МІІ, в яких післяопераційне ведення здійснювалося відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Пацієнтки з утвореннями яєчників були прооперовані у відділенні хірургії з інвазивними методами діагностики та лікування Університетської клініки № 1 «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ. Проведено комплексне обстеження всіх пацієнток, морфологічне дослідження всіх операційних матеріалів.

У післяопераційному періоді прооперовані жінки груп СІ та МІ отримували протягом 3 місяців комбіновані оральні контрацептиви (КОК), а також препарати з антиоксидантною та детоксикаційною дією: L-глутатіон у капсулах по 250 мг 1 раз на добу протягом місяця (препарат Гепавал, «Валартин фарма», Україна); L-аргінін – прийом *per os* 4,2% розчину по 25 мл 3 рази на день упродовж 20 днів (препарат Тівортін, «Юрія-Фарм», Україна); при зниженому рівні сироваткового церулоплазміну – розчин 100 мг церулоплазміну у 200 мл 5% розчину глюкози (препарат Біоцерулін®, «Біофарма», Україна) або 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 30 крапель за хвилину, щоденно або через день, на курс лікування – 5 ін'єкцій; капсули зі 100 000 МО вітаміну А і 100 мг вітаміну Е (препарат АЕвіт®, Київський вітамінний завод, Україна) 1 раз на добу протягом місяця.

КОК призначали з метою нормалізації регуляції в гормональній системі. Окрім того, відомо, що прийом КОК на 30% знижує ризик розвитку раку яєчників [15].

Препарат, який вміщує L-глутатіон, забезпечує захисну дію за допомогою трьох складових:

1) антиоксидантний захист (глутатіон, який називають «головним антиоксидантом», зв'язує вільні радикали і відновлює інші антиоксиданти, такі як вітаміни С і Е, після того як ці антиоксиданти нейтралізують вільні радикали, вони самі стають нестабільними молекулами;

2) детоксикація – виведення токсинів і хімічних речовин, які вже абсорбувалися і циркулюють в організмі, нейтралізація токсинів у шлунково-кишковому тракті до їхньої абсорбції;

3) імуностимуляція – стимуляція природних кілерів (NK-клітин), активація Т-лімфоцитів [16].

L-аргінін є замовником NO, виступає в ролі його переносника. Речовина покращує постачання ферментативних систем оксидом азоту, бере участь в реакціях переамінування, підсилює процес очищення організму від накопичених продуктів обміну протеїнів. Препарат перешкоджає розвитку оксидантного стресу, захищає клітини від старіння, знижує утворення патологічного холестерину, підвищує колатеральний кровообіг, збільшує вироблення соматотропного гормону, підвищує витривалість.

Церулоплазмін – багатофункціональний фермент, що являє собою глікопротеїн  $\alpha_2$ -глобулінової фракції та зв'язує до 90% іонів міді в плазмі крові людини. Препарат підви-

щує стабільність клітинних мембран (антиоксидантна дія, гальмування перекисного окиснення ліпідів), бере участь в іонному обміні, реакціях імунітету, стимулює гемопоез (червоний пагін кровотворення), зменшує інтоксикацію. Бере участь у неспецифічних захисних реакціях організму від шкідливих факторів.

Властивості препарату, який містить вітаміни А і Е, визначаються фармакологічними ефектами жиророзчинних вітамінів, що входять до його складу. Препарат впливає на ядра клітин органів-мішеней та ініціює синтез білків-ферментів або структурних елементів тканин, стимулює процеси регенерації, підвищує специфічну і неспецифічну резистентність організму. Препарат нормалізує обмін речовин, виявляє активну антиоксидантну дію, відновлює капілярний кровообіг, тканинну і судинну проникність, підвищує стійкість тканин до гіпоксії.

Після закінчення лікування була проведена оцінка стану оксидантної та нітрозативної систем, а також протягом року оцінювалися репродуктивні результати.

Стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту вивчали до проведення оперативного втручання та через три місяці після нього за допомогою спектрофотометричних та фотоелектроколориметричних методів на спектрофотометрі Genesys 10 UV (ThermoSpectronic, США) і фотоелектричному фотометрі КФК 3-01 (Росія).

Вивчали вміст таких оксидантів, як дієнові кон'югати (ДК) ненасичених жирних кислот в плазмі, малоновий діальдегід (МДА) в еритроцитах крові, перекисний гемоліз еритроцитів (ПГЕ). Вміст в плазмі крові ДК ненасичених жирних кислот досліджували за методом Z. Placer (1966) у модифікації В.Б. Гаврилова і співавторів (1983) при величині піка поглинання кон'югованих дієнових структур гідроперексидів ліпідів та довжині хвилі 233 нм. Рівень МДА в еритроцитах крові встановлювали за методом J.A. Knight (1988) і реєстрували при довжині хвилі 532 і 590 нм. ПГЕ визначали калориметрично за екстинкцією позаеритроцитарного гемоглобіну при порівнянні спонтанного лізису еритроцитарних мембран, викликаного водою, і пероксидним окисленням ліпідів киснем повітря (F.C. Tiager, 1968), оцінювали при довжині хвилі 540 нм.

Для оцінки стану антиоксидантної системи досліджували загальну антиокислювальну активність (ЗАОА) плазми крові, активність ферментів супероксиддисмутази (СОД) і каталази. Резерви антиоксидантного захисту крові в цілому оцінювали за показниками ЗАОА плазми за методом Г.І. Клебанова та співавторів (1988). Визначення активності СОД проводили за методом Fridovich у модифікації О.П. Макаревича і співавторів (1983). Спектрофотометричне вимірювання активності каталази в сироватці крові, засноване на здатності перекису водню утворювати при взаємодії з розчином молібдену амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору, проводили при довжині хвилі 410 нм.

Вміст сироваткового ретинолу (вітаміну А) визначали методом флуоресцентної спектрометрії при довжині хвилі збудження 335 нм і флуоресценції 460 нм. Вміст  $\alpha$ -токоферолу (вітаміну Е) в сироватці крові визначали за методом J. Viery в модифікації Р.Ш. Кисилевич і співавторів (1973).

Визначення активності церулоплазміну в сироватці крові проводили за методом Ревіна у модифікації С.В. Бестужева, В.Б. Колб.

Концентрацію сумарних нітрит-аніонів (NO<sub>x</sub>) визначали, використовуючи реакцію з реактивом Гресса-Ілосвая. Вміст вільного L-аргініну в сироватці крові досліджували класичним методом Сакагучі.

При дослідженні стану глутатіонової каталітичної системи еритроцитів визначали рівень відновленого глутатіону (GSH), активність глутатіон-S-трансферази (GST), глутатіон-редуктази (GRD) і глутатіонпероксидази (GPO) в гемолізаті еритроцитів, отриманому за загальноприйнятою методикою. Концентрацію GSH визначали за реакцією з 5,5'-дітіобіс-2-нітробензойною кислотою. Активність GST оцінювали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів між відновленим глутатіоном і 1-хлор-2,4-динітробензолом. Активність GRD визначали за швидкістю зміни оптичної щільності при λ = 340 нм, обумовленого окисненням нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ·Н); GPO – за реакцією взаємодії GSH із гідроперекису трет-бутилом.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток із серозними цистаденомами склав 30,10 ± 0,51 років, з муцинозними – 30,17 ± 0,47 року, групи контролю – 31,00 ± 0,45 року і вірогідно між групами не відрізнявся. Найбільший діаметр серозних цистаденом досліджуваних жінок у середньому дорівнював в правому

яєчнику 8,09 ± 0,73 см, в лівому – 7,33 ± 0,43 см; муцинозних цистаденом – 12,34 ± 0,97 і 11,63 ± 1,08 см відповідно.

Результатом проведеного лікування стало вірогідне зниження в динаміці в усіх досліджуваних групах вмісту таких показників вільнорадикального окислення, як ДК ненасичених жирних кислот у плазмі периферичної крові, рівня МДА в еритроцитах крові і ПГЕ (табл. 1). Водночас рівень ДК у групах CI і MI був нижчим, ніж у групах CII і MII, в 1,12 (p < 0,01) і 1,11 (p < 0,02); МДА – в 1,15 (p < 0,01) і 1,13 (p < 0,02); ПГЕ – в 1,33 (p < 0,01) і 1,22 (p < 0,04) рази відповідно, що вказує на ефективність розробленої методики.

Зниження рівня оксидантів відбувалося на тлі підвищення активності ферментних компонентів системи антиоксидантного захисту. Активність каталази і СОД підвищилася після лікування в групі CI в 1,32 і 1,23, в групі CII – в 1,12 і 1,32, в групі MI – в 1,24 і 1,28, в групі MII – в 1,20 і 1,35 рази відповідно (p < 0,01), і таким чином нормалізувалася в усіх групах, але не мала вірогідних відмінностей в групах CI і MI порівняно з групами CII і MII (табл. 2).

ЗАОА плазми збільшилася у жінок групи CI в 1,18, групи CII – в 1,12, групи MI – в 1,15 і групи MII – в 1,06 рази відповідно (p < 0,01), що привело до її вищих рівнів у групі CI порівняно з групою CII – 49,40 ± 0,56 проти 47,40 ± 0,78 % (p < 0,04) та в групі MI порівняно з групою MII – 48,47 ± 0,69 проти 44,59 ± 0,54 % (p < 0,01).

В результаті впровадження розробленої методики реабілітації збільшилась активність таких неферментних компонентів системи антиоксидантного захисту, як вітаміни ретинол і α-токоферол, а також церулоплазміну (табл. 3).

**Таблиця 1.** Динаміка показників вільнорадикального окислення в пацієнток із прооперованими епітеліальними цистаденомами в залежності від методу реабілітації, M ± m

Група	Час відносно лікування	ДК, Од/мл	МДА, мкмоль/г білка	ПГЕ, %
CI, n = 30	До	2,80 ± 0,05 <sup>к</sup>	12,81 ± 0,42 <sup>к</sup>	6,50 ± 0,42 <sup>к</sup>
	Після	2,33 ± 0,06 <sup>к, d, *</sup>	8,32 ± 0,31 <sup>к, d, *</sup>	4,65 ± 0,07 <sup>к, *</sup>
CII, n = 30	До	2,85 ± 0,05 <sup>к</sup>	13,12 ± 0,36 <sup>к</sup>	6,73 ± 0,46 <sup>к</sup>
	Після	2,61 ± 0,07 <sup>к, d, *</sup>	9,60 ± 0,28 <sup>к, d, *</sup>	6,19 ± 0,33 <sup>к, d, *</sup>
MI, n = 30	До	2,85 ± 0,05 <sup>к</sup>	13,23 ± 0,39 <sup>к</sup>	7,04 ± 0,49 <sup>к</sup>
	Після	2,49 ± 0,08 <sup>к, mll, *</sup>	8,65 ± 0,38 <sup>к, mll, *</sup>	4,98 ± 0,32 <sup>mll, *</sup>
MII, n = 30	До	2,97 ± 0,06 <sup>к</sup>	13,01 ± 0,40 <sup>к</sup>	6,68 ± 0,50 <sup>к</sup>
	Після	2,76 ± 0,07 <sup>к, mll, *</sup>	9,81 ± 0,32 <sup>к, mll, *</sup>	6,06 ± 0,41 <sup>к, mll</sup>
K, n = 30		2,09 ± 0,02	7,05 ± 0,20	4,49 ± 0,13

к, d, dI, mI, mII, \* – різниця статистично вірогідна відносно показників груп K, CI, CII, MI, MII та вихідних показників, p < 0,05

**Таблиця 2.** Динаміка ЗАОА плазми та ферментних компонентів системи антиоксидантного захисту в прооперованих жінок у післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації, M ± m

Група	Час відносно лікування	Каталаза, мкат/л	СОД, Од/мг білка	ЗАОА плазми, %
CI, n = 30	До	12,97 ± 0,65 <sup>к</sup>	0,088 ± 0,005	41,70 ± 0,69 <sup>к</sup>
	Після	17,16 ± 0,63 <sup>г</sup>	0,108 ± 0,006 <sup>г</sup>	49,40 ± 0,56 <sup>dI, *</sup>
CII, n = 30	До	14,41 ± 0,77 <sup>к</sup>	0,074 ± 0,007 <sup>к</sup>	42,27 ± 0,88 <sup>к</sup>
	Після	16,20 ± 0,46 <sup>г</sup>	0,098 ± 0,006 <sup>г</sup>	47,40 ± 0,78 <sup>к, d, *</sup>
MI, n = 30	До	13,80 ± 0,78 <sup>к</sup>	0,082 ± 0,006	41,33 ± 0,94 <sup>к</sup>
	Після	17,05 ± 0,63 <sup>г</sup>	0,105 ± 0,005 <sup>г</sup>	48,47 ± 0,69 <sup>mII, *</sup>
MII, n = 30	До	13,14 ± 0,76 <sup>к</sup>	0,072 ± 0,006 <sup>к</sup>	42,03 ± 0,80 <sup>к</sup>
	Після	15,81 ± 0,69 <sup>г</sup>	0,097 ± 0,005 <sup>г</sup>	44,59 ± 0,54 <sup>к, mI, *</sup>
K, n = 30		17,14 ± 0,37	0,095 ± 0,004	49,80 ± 0,38

к, d, dI, mI, mII, \* – різниця статистично вірогідна відносно показників груп K, CI, CII, MI, MII та вихідних показників, p < 0,05

**Таблиця 3.** Динаміка сироваткового вмісту вітамінних антиоксидантів та церулоплазміну в прооперованих жінок у післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації,  $M \pm m$  (мкмоль/л)

Група	Час відносно лікування	Ретинол	$\alpha$ -токоферол	Церулоплазмін
CI, n = 30	До	2,70 $\pm$ 0,06 <sup>к</sup>	5,58 $\pm$ 0,11 <sup>к</sup>	2,38 $\pm$ 0,11 <sup>к</sup>
	Після	2,99 $\pm$ 0,08 <sup>к,dl</sup>	6,46 $\pm$ 0,11 <sup>к,dl</sup>	2,49 $\pm$ 0,02 <sup>dl</sup>
CII, n = 30	До	2,69 $\pm$ 0,07 <sup>к</sup>	5,95 $\pm$ 0,12 <sup>к</sup>	2,25 $\pm$ 0,05 <sup>к</sup>
	Після	2,77 $\pm$ 0,07 <sup>к,dl</sup>	6,16 $\pm$ 0,11 <sup>d</sup>	2,31 $\pm$ 0,05 <sup>к,d</sup>
MI, n = 30	До	2,82 $\pm$ 0,06 <sup>к</sup>	5,95 $\pm$ 0,16 <sup>к</sup>	2,23 $\pm$ 0,09 <sup>к</sup>
	Після	3,10 $\pm$ 0,07 <sup>к,mll</sup>	6,44 $\pm$ 0,11 <sup>к,mll</sup>	2,50 $\pm$ 0,04 <sup>к,mll</sup>
MII, n = 30	До	2,60 $\pm$ 0,05 <sup>к</sup>	5,71 $\pm$ 0,11 <sup>к</sup>	2,23 $\pm$ 0,03 <sup>к</sup>
	Після	2,61 $\pm$ 0,06 <sup>к,mll</sup>	6,07 $\pm$ 0,12 <sup>к,mll</sup>	2,28 $\pm$ 0,03 <sup>к,mll</sup>
K, n = 30		3,02 $\pm$ 0,05	6,35 $\pm$ 0,11	2,50 $\pm$ 0,02

к, dl, dl, ml, mll, \* – різниця статистично вірогідна відносно показників груп K, CI, CII, MI, MII та вихідних показників,  $p < 0,05$

Після лікування рівень ретинолу в групі CI перевищував такий в групі CII в 1,08 разу ( $p < 0,04$ );  $\alpha$ -токоферолу – в 1,05 разу ( $p < 0,05$ ); церулоплазміну – в 1,08 разу ( $p < 0,01$ ); в групі MI ці показники були більшими за аналогічні в групі MII у 1,19 ( $p < 0,01$ ), 1,06 ( $p < 0,02$ ) і 1,10 ( $p < 0,01$ ) разу відповідно.

Аналіз ферментативної активності глутатіону в прооперованих жінок у динаміці лікування показав вірогідне зниження активності GPO і GST, підвищення активності GPO, наслідком чого стало збільшення рівнів GSH (табл. 4). В результаті в пацієнок із серозними цистаденомами рівень GPO знизився в групі CI порівняно з CII в 1,06 разу ( $p < 0,01$ ), GST – в 1,08 разу ( $p < 0,01$ ), активність GRD підвищилася в 1,60

разів ( $p < 0,01$ ), вміст GSH – в 1,13 разу ( $p < 0,02$ ); в групі MI ці показники склали у порівнянні з групою MII 1,07 ( $p < 0,02$ ), 1,07 ( $p < 0,01$ ), 1,50 ( $p < 0,01$ ) і 1,11 ( $p < 0,01$ ) відповідно.

Під час оцінювання стану системи NO було встановлено, що в динаміці лікування в пацієнок групи CI рівень L-аргініну в периферичній крові підвищився в 1,15 ( $p < 0,01$ ), в групі CII – в 1,07 ( $p > 0,05$ ) разу, в групі MI – в 1,17 ( $p < 0,01$ ), в групі MII – в 1,08 ( $p < 0,01$ ) разу; вміст NO<sub>x</sub> у цих групах відповідно підвищився в 1,07 ( $p < 0,01$ ), 1,03 ( $p > 0,05$ ), 1,09 ( $p < 0,01$ ) і 1,01 ( $p > 0,05$ ) разу (табл. 5). В результаті рівень L-аргініну нормалізувався і в групах CI і MI став більшим за такий у групах CII і MII в 1,09 ( $p < 0,02$ ) і 1,09 ( $p < 0,01$ ) разу відповідно; вміст NO<sub>x</sub> – в 1,08 ( $p < 0,01$ ) і 1,09 ( $p < 0,01$ ) разу відповідно.

**Таблиця 4.** Динаміка показників системи глутатіону в прооперованих жінок у післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації,  $M \pm m$

Група	Час відносно лікування	GSH, мкмоль/л	GPO, мкмоль/(хв. · мг)	GRD, мкмоль/(хв. · мг)	GST, мкмоль/(хв. · мг)
CI, n = 30	До	1195,38 $\pm$ 59,60 <sup>к</sup>	0,361 $\pm$ 0,005 <sup>к</sup>	0,094 $\pm$ 0,002	0,359 $\pm$ 0,004 <sup>к</sup>
	Після	1353,10 $\pm$ 53,06 <sup>к,dl,*</sup>	0,332 $\pm$ 0,005 <sup>к,dl,*</sup>	0,199 $\pm$ 0,002 <sup>к,dl,*</sup>	0,320 $\pm$ 0,004 <sup>к,dl,*</sup>
CII, n = 30	До	1126,26 $\pm$ 29,49 <sup>к</sup>	0,358 $\pm$ 0,004 <sup>к</sup>	0,091 $\pm$ 0,003 <sup>к</sup>	0,364 $\pm$ 0,005 <sup>к</sup>
	Після	1201,26 $\pm$ 29,49 <sup>к,dl</sup>	0,351 $\pm$ 0,004 <sup>к,dl</sup>	0,124 $\pm$ 0,003 <sup>к,dl,*</sup>	0,346 $\pm$ 0,005 <sup>к,dl,*</sup>
MI, n = 30	До	1001,20 $\pm$ 50,78 <sup>к</sup>	0,377 $\pm$ 0,006 <sup>к</sup>	0,064 $\pm$ 0,002 <sup>к</sup>	0,371 $\pm$ 0,005 <sup>к</sup>
	Після	1334,53 $\pm$ 45,38 <sup>к,mll,*</sup>	0,344 $\pm$ 0,006 <sup>к,mll,*</sup>	0,175 $\pm$ 0,002 <sup>к,mll,*</sup>	0,329 $\pm$ 0,005 <sup>к,mll,*</sup>
MII, n = 30	До	999,76 $\pm$ 18,18 <sup>к</sup>	0,384 $\pm$ 0,006 <sup>к</sup>	0,081 $\pm$ 0,016 <sup>к</sup>	0,365 $\pm$ 0,006 <sup>к</sup>
	Після	1197,76 $\pm$ 18,18 <sup>к,mll,*</sup>	0,367 $\pm$ 0,006 <sup>к,mll</sup>	0,117 $\pm$ 0,016 <sup>к,mll</sup>	0,351 $\pm$ 0,006 <sup>к,mll</sup>
K, n = 30		1347,66 $\pm$ 12,75	0,327 $\pm$ 0,004	0,217 $\pm$ 0,001	0,300 $\pm$ 0,005

к, dl, dl, ml, mll, \* – різниця статистично вірогідна відносно показників груп K, CI, CII, MI, MII та вихідних показників,  $p < 0,05$

**Таблиця 5.** Динаміка вмісту L-аргініну і сироваткових нейтральних метаболітів NO в прооперованих жінок у післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації,  $M \pm m$

Група	Час відносно лікування	L-аргінін, мг/л	NO <sub>x</sub> , мкмоль/л
CI, n = 30	До	19,47 $\pm$ 0,47 <sup>к</sup>	24,61 $\pm$ 0,37 <sup>к</sup>
	Після	22,40 $\pm$ 0,43 <sup>к,dl,*</sup>	26,23 $\pm$ 0,21 <sup>к,dl,*</sup>
CII, n = 30	До	19,18 $\pm$ 0,61 <sup>к</sup>	23,73 $\pm$ 0,40 <sup>к</sup>
	Після	20,56 $\pm$ 0,62 <sup>к,dl</sup>	24,37 $\pm$ 0,41 <sup>к,dl</sup>
MI, n = 30	До	18,91 $\pm$ 0,39 <sup>к</sup>	24,06 $\pm$ 0,48 <sup>к</sup>
	Після	22,41 $\pm$ 0,10 <sup>к,mll,*</sup>	26,13 $\pm$ 0,18 <sup>к,mll,*</sup>
MII, n = 30	До	19,18 $\pm$ 0,29 <sup>к</sup>	23,72 $\pm$ 0,51 <sup>к</sup>
	Після	20,66 $\pm$ 0,76 <sup>к,mll,*</sup>	24,03 $\pm$ 0,53 <sup>к,mll</sup>
K, n = 30		22,70 $\pm$ 0,23	26,19 $\pm$ 0,24

к, dl, dl, ml, mll, \* – різниця статистично вірогідна відносно показників груп K, CI, CII, MI, MII та вихідних показників,  $p < 0,05$

В результаті спостереження за прооперованими жінками, яке тривало протягом року, було встановлено, що вагітність наставала частіше в групах CI (у 73,33% випадків) і MI (66,67%) порівняно з групами CII (46,67%) і MII (40,00%) – тобто, в 1,57 ( $p < 0,04$ ) і в 1,67 ( $p < 0,04$ ) разів відповідно. У 1 (3,33%) жінки групи CII розвинулася ектопічна вагітність; у 2 (6,67%) пацієнток групи CII, 1 (3,33%) групи MI і 3 (10,00%) групи MII вагітність, що настала, закінчилася мимовільним абортom. Кількість пологів в групі CI (73,33%) перевищувала таку в групі CII (36,67%) у 2,00 рази ( $p < 0,01$ ), а в групі MI (63,33%) була більшою, ніж у групі MII (30,00%) в 2,11 рази ( $p < 0,01$ ).

## ВИСНОВОК

Застосування розробленої методики реабілітації жінок після органозберігаючого оперативного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендомет-

ріюїдного походження в порівнянні з традиційною реабілітацією приводить до зниження активності показників вільнорадикального окислення і перекисного гемолізу еритроцитів; підвищення активності ферментних і неферментних антиоксидантів, рівнів L-аргініну і нейтральних метаболітів NO. Результатом є вірогідне збільшення числа випадків настання вагітності та пологів: при серозних цистаденомах у 1,57 ( $p < 0,04$ ) і 2,00 ( $p < 0,01$ ) рази, при муцинозних цистаденомах – в 1,67 ( $p < 0,04$ ) і 2,11 ( $p < 0,01$ ) рази порівняно з відповідними категоріями пацієнток, які пройшли традиційну реабілітацію.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гирин, С.В. Комплексное определение состояния организма в практике семейного врача / С.В. Гирин // Биологическая терапия. – 2013. – № 1 – С. 30–33.  
Girin, S.V. "A comprehensive definition of the state of the body in the practice of the family doctor." *Biological therapy* 1 (2013): 30–33.
2. Генинг, Т.П. Функциональное состояние нейтрофилов и антиоксидантный статус у крыс с асцитной опухолью яичников / Т.П. Генинг, Т.В. Абакумова, Д.Р. Арсланова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 1. – С. 32–33.  
Gening, T.P., Abakumova, T.V., Arslanova, D.R. "Functional state of neutrophils and antioxidant status in rats with ascites tumor of the ovary." *Bulletin of new medical technologies* XV.1 (2008): 32–33.
3. Носенко, О.М. Доброякісні кістозні утворення яєчників: епідеміологія, патогенез, діагностика та відновлення репродуктивного здоров'я: автореф. дис. ... д. мед. н. : спеціальність 14.01.01 / О.М. Носенко. – Київ, 2008. – 40 с.  
Nosenko, O.M. *Benign ovarian cysts: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and recovery of reproductive health. Thesis abstract for MD degree, speciality 14.01.01. Kyiv (2008): 40 p.*
4. Jones, D.P. "Redefining oxidative stress Antioxidants and Redox Signaling." *Antioxidants and Redox Signaling* 8.9–10 (2006): 1865–79. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1865
5. Xu, X., Wang, Y., Guo, W., et al. "The significance of the alteration of 8-OHdG in serous ovarian carcinoma." *J Ovarian Res* 6 (2013): 74. DOI: 10.1186/1757-2215-6-74
6. Falfushynska, H.I., Gnatyshyna, L.L., Deneha, H.V., et al. "Manifestations of oxidative stress and molecular damages in ovarian cancer tissue." *Ukr Biochem J* 87.5 (2015): 93–102.
7. Lurie, G., Wilkens, L.R., Thompson, P.J., et al. "Genetic polymorphisms in the paraoxonase 1 gene and risk of ovarian epithelial carcinoma." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17.8 (2008): 2070–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0145
8. Kang, S.W. "Superoxide dismutase 2 gene and cancer risk: evidence from an updated meta-analysis." *Int J Clin Exp Med* 8.9 (2015): 14647–55.
9. Айзикович, Б.И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у больных при кистах и раке яичников на фоне полихимиотерапии / Айзикович Б.И., Лебедева В.А., Верба О.Ю., Сафронов, И.Д. // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – Приложение «Медицинские науки».  
Aizikovich, B.I., Lebedeva, V.A., Verba, O.Y., Safronov, I.D. "Lipid peroxidation and antioxidant activity in patients with ovarian cancer and cystoma on the background of chemotherapy." *Modern problems of science and education* 6 (2011), *Medical sciences annex*. Available from: [http://online.rae.ru/title/2011/13.pdf], last accessed Nov 3, 2016.
10. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.  
Vladimirov, Y.A. "Free radicals in biological systems." *Soros Educational Journal* 6.12 (2000): 13–9.
11. Арсланова, Д.Р. Система «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» у крыс на разных стадиях онтогенеза и канцерогенеза: дис. ... канд. биол. наук: специальность 03.00.13 – физиология; 16.00.02 – патология, онкология и морфология животных / Д.Р. Арсланова. – Ульяновск, 2009. – 96 с.  
Arslanova, D.R. *The system "lipid peroxidation-antioxidants" in rats at different stages of ontogeny and carcinogenesis. Thesis for PhD degree in specialty 03.00.13 – physiology; 16.00.02 – pathology, oncology and morphology of animals. Ulyanovsk (2009): 96 p.*
12. Чанчаева, Е.А. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека / Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев // Экология человека. – 2013. – № 7. – С. 50–58.  
Chanchaeva, E.A., Aizman, R.I., Gerasev, A.D. "A modern representation of the antioxidant system of the human body." *Human Ecology* 7 (2013): 50–8.
13. Yang, G.Y., Taboada, S., Liao, J. "Induced nitric oxide synthase as a major player in the oncogenic transformation of inflamed tissue." *Methods Mol Biol* 512 (2009): 119–56. DOI: 10.1007/978-1-60327-530-9\_8
14. Крыжановский, Г.Н. Регуляция и дизрегуляция в живых системах / Г.Н. Крыжановский // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2008. – № 1 (11). – С. 12–16.  
Kryzhanovskiy, G.N. "The regulation and dysregulation in living systems." *Actual problems of transport medicine* 1.11 (2008): 12–6.
15. Beral, V., Doll, R., Hermon, C., et al.; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. "Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls." *Lancet* 371.9609 (2008): 303–14.
16. Валартин Фарма [Электронный ресурс]. Гепавал – гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием (2014).  
Valartin Pharma [Online]. "Gepaval - hepatoprotector with powerful antioxidant and detoxification action" (2014). Available from: [http://www.valartin.com/news/stati/gepaval-gepatoprotektor-s-moshchnym-antioksidantnym-i-detoksikacionnym-deystviem.html], last accessed Nov 3, 2016.

**ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОМУ ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ НЕЕНДОМЕТРІОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**М.А. Лисенко**, аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету

Останнім часом особлива увага в медико-біологічних дослідженнях приділяється залежності процесів туморогенезу від антиоксидантних можливостей організму, вираженості дизрегуляції систем вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту та окису азоту (NO) і дисфункції відновлення ДНК. Латентний патологічний слід дизрегуляційної патології є місцем найменшого опору і не проявляється під час клінічного одужання, однак в разі нового патогенного впливу на цій стадії може викликати рецидив. Через це після клінічного одужання має бути проведений реабілітаційний період, необхідний для того, щоб латентні патологічні сліди зникли або були міцно «замуровані» пластичними самогенетичними механізмами. Ліквідації сліду повинна сприяти адекватна патогенетична терапія.

Метою проведеного дослідження стала розробка та впровадження комплексної методики післяопераційної реабілітації після органозберігаючого лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріоїдного походження.

Під спостереженням знаходилося 150 жінок репродуктивного віку, із них 60 – із серозними цистаденомами, 60 – із муцинозними цистаденомами, а також 30 жінок контрольної групи. У післяопераційному періоді прооперовані жінки основних груп отримували комбіновані оральні контрацептиви, а також препарати з антиоксидантною та детоксикаційною дією: L-глутатіон, L-аргінін, церулоплазмін та комплекс вітамінів А і Е. Післяопераційне ведення жінок груп порівняння здійснювалося відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Результатом застосування розробленої методики післяопераційної реабілітації жінок основних груп в порівнянні з пацієнтками із традиційною реабілітацією стало зниження активності показників вільнорадикального окислення і перекисного гемолізу еритроцитів; підвищення активності ферментних і неферментних антиоксидантів, рівнів L-аргініну і нейтральних метаболітів NO. У підсумку в жінок, які проходили реабілітацію за розробленою методикою, відзначалося вірогідне збільшення числа випадків настання вагітності та пологів: при серозних цистаденомах – у 1,57 і 2,00 рази, при муцинозних цистаденомах – в 1,67 і 2,11 разу порівняно з відповідними категоріями пацієнток, які пройшли традиційну реабілітацію.

**Ключові слова:** доброякісні епітеліальні пухлини неендометріоїдного походження, органозберігаюче лікування, післяопераційна реабілітація, серозна цистаденома, муцинозна цистаденома, комбіновані оральні контрацептиви (КОК), L-глутатіон, L-аргінін, церулоплазмін, комплекс вітамінів А і Е.

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ НЕЭНДОМЕТРИОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**М.А. Лысенко**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

В последнее время особое внимание в медико-биологических исследованиях уделяется зависимости процессов туморогенеза от антиоксидантных возможностей организма, выраженности дизрегуляции систем свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и окиси азота (NO) и дисфункции восстановления ДНК. Латентный патологический след дизрегуляционной патологии является местом наименьшего сопротивления и не проявляется в период клинического выздоровления, однако в случае нового патогенного влияния на этой стадии может вызвать рецидив. Поэтому после клинического выздоровления должен быть проведен реабилитационный период, необходимый для того, чтобы латентные патологические следы исчезли или были прочно «замурованы» пластическими самогенетическими механизмами. Ликвидации следа должна способствовать адекватная патогенетическая терапия.

Целью проведенного исследования стала разработка и внедрение комплексной методики послеоперационной реабилитации после органосохраняющего лечения доброкачественных эпителиальных опухолей неэндометриоидного происхождения.

Под наблюдением находилось 150 женщин репродуктивного возраста, из них 60 – с серозными цистаденомами, 60 – с муцинозными цистаденомами, а также 30 женщин контрольной группы. В послеоперационном периоде прооперированные женщины основных групп получали комбинированные оральные контрацептивы, а также препараты с антиоксидантным и детоксикационным действием: L-глутатион, L-аргинин, церулоплазмин и комплекс витаминов А и Е. Послеоперационное ведение женщин групп сравнения осуществлялось в соответствии с приказом Минздрава Украины № 417 от 15.07.2011 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине».

Результатом применения разработанной методики послеоперационной реабилитации женщин основных групп по сравнению с пациентками с традиционной реабилитацией стало снижение активности показателей свободнорадикального окисления и перекисного гемолиза эритроцитов; повышение активности ферментных и неферментных антиоксидантов, уровней L-аргинина и нейтральных метаболитов NO. В итоге у женщин, которые проходили реабилитацию по разработанной методике, отмечалось достоверное увеличение числа случаев наступления беременности и родов: при серозных цистаденомах – в 1,57 и 2,00 раза, при муцинозных цистаденомах – в 1,67 и 2,11 раза в сравнении с соответствующими категориями пациенток, которые прошли традиционную реабилитацию.

**Ключевые слова:** доброкачественные эпителиальные опухоли неэндометриоидного происхождения, органосохраняющее лечение, послеоперационная реабилитация, серозная цистаденома, муцинозная цистаденома, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), L-глутатион, L-аргинин, церулоплазмин, комплекс витаминов А и Е.

**POSTOPERATIVE REHABILITATION AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF BENIGN EPITHELIAL OVARIAN TUMORS OF NON-ENDOMETRIOID ORIGIN**

**M.A. Lysenko**, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Odesa National Medical University

In recent years, special attention in biomedical research is given to relation the processes of tumorigenesis from antioxidant capacities of the organism, systems' of free radical oxidation, antioxidant protection and nitric oxide (NO) and recovery dysfunction of DNA. The latent pathological trace of dysregulation pathology is the place of least resistance and not manifested during the clinical recovery, but in the case of a new pathogenic effect in this step may cause a relapse. Therefore, after clinical recovery must be carried the rehabilitation period, that is necessary for disappearance of latent pathological traces or for their permanent "immurement" through plastic sanogenetic mechanisms. The adequate pathogenetic therapy should promote to elimination of the traces.

The aim of the study was the development and implementation of a comprehensive methodology of postoperative rehabilitation after organ-preserving treatment of benign tumors of epithelial origin of nonendometrioid origin.

We observed 150 women of reproductive age of which: 60 – with a serous cystadenoma, 60 – with mucinous cystadenoma; 30 female control group. Postoperatively, women of main groups, who underwent surgery, received COCs, as well as drugs with antioxidant and detoxification action: L-glutathione, L-arginine, ceruloplasmin, and a complex of vitamins A and E. Postoperative management of comparison groups is carried out in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine № 417 from 15.07.2011 "On the organization of outpatient obstetric care in Ukraine".

Application of the developed method of postoperative rehabilitation for women of main groups led compared by women with traditional rehabilitation to reduce the activity indicators of free radical oxidation and peroxidation of erythrocyte hemolysis; increase the activity of non-enzymatic and enzymatic antioxidant levels, of L-arginine and neutral NO metabolites. As a result, women with developed postoperative rehabilitation techniques had increased the number of cases of pregnancy and childbirth.

**Keywords:** benign epithelial ovarian tumors of nonendometrioid origin, organ-preserving treatment, post-operative rehabilitation, serous cystadenoma, mucinous cystadenoma, combined oral contraceptives (COC), L-glutathione, L-arginine, ceruloplasmin, a complex of vitamins A and E.