

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ПОПОВА Наталья Николаевна**

**ИЗУЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И ИХ КУПИРОВАНИЕ  
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ШЕЙКИ МАТКИ  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ  
ПЕРИОДЕ**

14.01.12 – онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор биологических наук,  
профессор **А.И. Шихлярова**

г. Ростов-на-Дону - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КУПИРОВАНИЯ (обзор литературы) .....</b>	<b>12</b>
1.1. Актуальность противоопухолевой и восстановительной терапии рака молочной железы и рака шейки матки.....	12
1.2. Клинические особенности и патофизиологические механизмы развития постмастэктомического синдрома .....	14
1.3. Развитие постмастэктомического и посткастрационного синдромов у онкологических больных.....	15
1.4. Клинические особенности и патофизиологические механизмы развития посткастрационного синдрома .....	16
1.5. Развитие дезадаптации у онкологических пациентов.....	25
1.6. Принципы восстановительной терапии в онкологии.....	27
1.7. Влияние инертных газов на функциональные системы организма.....	30
1.8. Использование ксенона в медицинской практике и онкологии .....	33
1.9. Применение ксенона с позиции теории адаптационных реакций .....	35
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....</b>	<b>41</b>
2.1. Организация исследования .....	41
2.2. Клиническая характеристика групп.....	42
2.3. Материально-техническое обеспечение ксенотерапии .....	46
2.4. Методы исследования .....	48
2.5. Статистическая обработка .....	53
<b>Глава 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОТЕРАПИИ ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ РШМ И РМЖ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ЭТАПЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....</b>	<b>54</b>
3.1 Разработка алгоритма ксенотерапии для купирования патологических синдромов у больных РШМ и РМЖ.....	55

3.2	Определение степени тяжести посткастрационного синдрома у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ с хирургической кастрацией и применением ксенонотерапии.....	58
3.3	Определение оценки качества жизни у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ после хирургического лечения с применением ксенонотерапии .....	63
3.4	Определение адекватности обезболивания у больных РШМ в послеоперационном периоде с применением ксенонотерапии .....	65
3.5	Оценка физического и психологического компонентов здоровья у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ.....	67
3.6	Расчетные критерии интоксикации при развитии патологических синдромов у больных РШМ и РМЖ с применения ксенонотерапии....	75
3.7	Структура адаптационных реакций у больных РШМ и РМЖ в процессе лечения с применением ксенонотерапии.....	83
3.8	Паттерны психосоматических состояний у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ в процессе лечения с применением ксенонотерапии.....	90
Глава 4.	<b>ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КСЕНОНОТЕРАПИИ.....</b>	<b>99</b>
4.1	Изучение паттерна ЭЭГ при использовании ксенонотерапии у женщин репродуктивного возраста без онкопатологии .....	99
4.2	Изучение паттерна ЭЭГ при использовании ксенонотерапии у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ после хирургического лечения .....	102
4.3	Изучение паттерна ЭЭГ у женщин репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ после хирургического лечения без применения ксенонотерапии .....	111
Глава 5.	<b>ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КСЕНОНОТЕРАПИИ .....</b>	<b>119</b>

5.1	Влияния курса ксенонотерапии на здоровых доноров .....	120
5.2	Изучение гормональных показателей у пациенток с диагнозом РШМ после хирургического лечения и ксенонотерапии .....	121
5.3	Изучение гормональных показателей у пациенток с диагнозом РМЖ после хирургического лечения и ксенонотерапии .....	124
5.4	Изучение гормональных показателей у пациенток с диагнозом РМЖ, хирургической кастрацией и ксенонотерапии .....	127
<b>Глава 6. ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КСЕНОНОТЕРАПИИ .....</b>		
6.1	Изучение показателей малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в крови пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ в раннем послеоперационном периоде .....	132
6.2	Изучение состояния антиоксидантной системы у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ в раннем послеоперационном периоде.....	136
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>		<b>153</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>		<b>168</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>		<b>170</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>		<b>171</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>		<b>172</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....</b>		<b>206</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....</b>		<b>210</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В современной структуре онкологических заболеваний у женщин около 40% занимают опухоли репродуктивной системы (Ferlay J., 2017; Bray F., 2018), среди которых безусловным лидером является рак молочной железы (РМЖ) – 20,9%, второе место – рак шейки матки (РШМ) с частотой встречаемости 5,9% (Каприн А.Д., 2017; Аксель Е.М., 2018). Особую обеспокоенность вызывает тенденция к ускорению роста числа молодых женщин с диагнозом РШМ и РМЖ (Ашрафян Л.А.; Mitrou S., 2016). В результате, у женщин репродуктивного возраста после гормонредуцирующих операций создаются условия для формирования патологических синдромов, в том числе: постмастэктомического – после радикальных операций на молочной железе (Широкова И., 2016; Блинова К.А., 2017; Stagl J., 2015), посткастрационного – после тотальной овариэктомии в онкогинекологии, и их симультанного варианта – после хирургической кастрации при гормонпозитивном РМЖ и сопутствующей генитальной патологии (Хохлова С.В. и соавт., 2018; Auerbach L., 2017; Vogl S.E., 2017). Утрата репродуктивной функции влечет за собой ограничение активного участия социально значимого контингента работоспособного населения, достигшего профессиональной зрелости, компетентности и статуса, в отношении труда и семьи (Чулкова В.А., 2018; Солопова А.Г., 2019). Решение этой актуальной проблемы остается в центре внимания ведущих российских и зарубежных онкологов (Новикова Е.Г., 2014; Чуруксаева О.Н., 2017; Corradetti V. et al., 2019). Для повышения эффективности восстановительной терапии необходим отбор факторов с преимущественным полисистемным протекторным действием (Идрисова Л.Э., 2016).

В настоящее время фармакологическим препаратом мультифункционального действия является медицинский ксенон (Буров Н.Е., 2012; Довгуша В.В., 2013, Потапов А.В., 2019). Известно действие ксенона на стресс-лимитирующие системы, в том числе у лиц в состоянии перманентного психоэмоционального стресса (Рощин И.Н., 2014; Худяков А.Н., 2017; Игошина Т.В., 2017). Патогенетический механизм лечебного действия ксенона определяется

ингибированием преимущественно NMDA (N-methyl D-aspartat)-рецепторов в центральных и периферических структурах нервной системы, а также определяется высокой чувствительностью со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой систем (Китиашвили И.З., 2006; Потиевская В.И., 2017; Schmidt M., 2005). Ксенониндуцированные эффекты проявляются от системного до мембранного уровня, регулируя биохимические и электрофизиологические процессы, вплоть до корковой активности мозга (Буров Н.Е. и соавт., 2003; Ананьев В.Н., 2015; Кукушкин М.Л. и соавт., 2016; Esencan Esem et al., 2013), что указывает на доступность к механизмам регуляции посткастрационных нарушений. Однако необходимо выяснить ряд важных клинических аспектов, а именно, можно ли обеспечить улучшение качества течения раннего послеоперационного периода, который зачастую сопровождается осложнениями, требующими повышенного внимания онкологов и хирургов, назначения высоких доз анальгетиков и антидепрессантов, сопроводительной гормонотерапии? Важно понять, насколько быстро и пролонгировано реализуется перестройка нейросоматического и адаптивного статуса с регрессом патологических синдромов у пациенток молодого возраста, перенесших гормоноредуцирующие операции. Выбранное нами направление по разработке инновационного подхода ксенонотерапии, объясняется стремлением улучшить качество жизни больных РШМ и РМЖ молодого возраста в раннем послеоперационном периоде.

### **Степень разработанности темы**

В патогенезе опухолей репродуктивной системы происходит дисбаланс нейроэндокринных процессов с формированием устойчивых патологических синдромов (Юренева С.В., 2018; Levine M.E., 2016; Auerbach L., 2017; Gobin R.H., 2017). Кроме того, хирургическое лечение, являясь доминирующим методом, вместе с радикализмом привносит острые стрессорные нарушения гомеостаза (Gerbeshagen H., 2013). Общностью изучаемых патологических синдромов являются системные нарушения в нейровегетативной и психоэмоциональной сфере (Самушия М.А., 2015; Apple A.C., 2017), что изменяет самооценку, деформирует образ и смысл жизни, провоцирует социальную дезадаптацию (Таболина А.А.,

2015). Для купирования возникающих после хирургического лечения синдромов (посткастрационного, постмастэктомического, а также их сочетания) у женщин репродуктивного возраста применяются препараты заместительной гормональной терапии, в состав которых входят активные компоненты, оказывающие стимулирующее влияние на гормональный статус. Однако данная терапия зачастую, трудно переносится больными и имеет существенные противопоказания (Rutherford A.J., 2015; Songhee Cheon, 2017). Помимо этого, существующие лечебно-реабилитационные программы с использованием методик релаксации, аутотренинга, фитотерапии и т.д., не всегда имеют положительный результат в полной нормализации нарушенного нейровегетативного и психоэмоционального статуса (Прокопьева Т.А., 2016).

Иными словами, необходим поиск новых методов управляемого лечения с обеспечением целенаправленного перехода патологических стресс-индуцированных к физиологическим состояниям. Значимость проблемы коррекции с помощью ксенонотерапии сложных нейроэндокринных, метаболических, сердечно-сосудистых, детоксикационных, психических и адаптивных нарушений, формирующихся в организме женщин молодого возраста с онкопатологией после хирургического лечения очевидна.

Разрабатываемый подход ксенонотерапии должен быть нацелен на современные требования персонализированной медицины по фактору адекватных алгоритмов дозирования и контроля субъективных состояний в силу детерминированной инверсии порогов индивидуальной чувствительности и адаптивного реагирования.

Использование программированных режимов низкодозной ксенонотерапии может стать эффективным способом коррекции состояния молодых женщин, отягощенного проблемами посткастрационного, постмастэктомического или их симультанного течения, и быть клинически целесообразным и экономически выгодным. Интерпретация механизмов действия инновационной методики ксенонотерапии может представлять интерес не только в теоретическом аспекте, но и для обоснования практического использования.

**Цель исследования:** повышение эффективности восстановительной терапии онкологических больных репродуктивного возраста с диагнозом рак шейки матки и рак молочной железы после хирургического лечения путем разработки и использования программированных режимов низкодозной ксенотерапии.

Поставленная цель достигалась решением следующих **задач**:

1. Разработать экспоненциальный дозовый алгоритм ксенотерапии для купирования патологических синдромов в раннем послеоперационном периоде у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ и оценить непосредственные результаты лечения.

2. Изучить показатели гормонального статуса у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ при формировании патологических синдромов после хирургического лечения и оценить корригирующее влияние программируемых дозовых режимов ксенотерапии.

3. Оценить нейрофизиологический статус, пространственную и частотную инверсию ритмогенеза мозга у исследуемых групп онкологических больных с развитием патологических синдромов в раннем послеоперационном периоде с применением ксенотерапии.

4. Изучить изменения свободно-радикальных процессов организма и системы глутатиона в крови исследуемых групп онкологических больных при проведении ксенотерапии.

5. Провести сравнительную оценку показателей качества жизни с учетом купирования стресс-индуцированных состояний и психологической дезадаптации онкологических пациенток на этапах хирургического лечения с включением ксенотерапии.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Диссертационная работа построена на последовательном применении методов научного познания. Работа выполнена в дизайне открытого сравнительного исследования с использованием клинико-лабораторных методов, представляющих информацию о нейроэндокринных, метаболических и адаптивных процессах, с проведением статистического анализа.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе впервые:

- разработан и использован в клинике новый программированный экспоненциальный дозовый режим ксенотерапии для коррекции патологических синдромов и повышения качества жизни онкологических больных РШМ и РМЖ репродуктивного возраста (Патент на изобретение № 2675773 от 14.12.2017);

- проведено сравнительное исследование гормонального статуса у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ репродуктивного возраста и выявлены новые возможности коррекции эстрогендефицитных состояний на основе программирования низкодозной ксенотерапии (Патент на изобретение №2619341 от 15.05.2017);

- проанализированы изменения паттерна психического состояния в рамках доминирующей интегральной реакции больных РШМ и РМЖ, подтвержденные изменением пространственной и частотной активности мозга под влиянием экспоненциального программируемого режима ксенотерапии;

- выявлены особенности свободно-радикальных процессов, системы глутатиона и индексов интоксикации при посткастрационном, постмастэктомическом синдромах и их сочетании у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ до и после проведения ксенотерапии в экспоненциальном режиме дозирования;

- получены новые данные о влиянии программированных режимов низкодозной ксенотерапии на самооценку и качество жизни пациенток с проявлением патологических синдромов, сформированных после гормонредуцирующих операций.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Подтверждены и расширены представления о клинических проявлениях патологических синдромов после гормонредуцирующих операций при РШМ и РМЖ у женщин репродуктивного возраста. Обоснован инновационный подход для коррекции нейрогормональных нарушений и адаптивного статуса с помощью

программированных режимов ксенонотерапии. Полученные данные позволяют рекомендовать метод ксенонотерапии для включения в схемы восстановительной терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Проведение ксенонотерапии в экспоненциальных программированных режимах целенаправленно и в короткие сроки реализует механизмы биоадаптивной регуляции нарушений гормональных, электрофизиологических, психоэмоциональных, свободно-радикальных, токсических реакций после хирургического лечения рака шейки матки и молочной железы.

2. Возможность купирования посткастрационного, постмастэктомического синдромов и их симультанного проявления с помощью методики персонализированной ксенонотерапии обеспечивает восстановление функционального статуса и повышение качества жизни пациенток репродуктивного возраста в раннем послеоперационном периоде.

### **Степень достоверности**

Определяется достаточным количеством проведенных исследований и сформированными группами сравнения, корректными методами исследований статистической обработки. Сформулированные выводы, положения и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

### **Апробация диссертации**

Апробация диссертации состоялась 15.11.2019 г. на заседании Ученого Совета при ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования доложены на конференциях с международным участием в виде постерных докладов на 15 съезде Федерации Анестезиологов и Реаниматологов (2016), Европейском обществе гинекологической онкологии (ESGO) (2019). Тезисы представлены на II онкологическом форуме юга России (2016), IX и X Съездах онкологов и

радиологов стран СНГ и Евразии (2016, 2018), Петербургском онкологическом форуме (2016, 2018), XIII International Congress – Neuroscience for Medicine and Psychology(2017), XXI Российском онкологическом конгрессе (2017), IX Съезде онкологов России (2017), I Международном Форуме онкологии и радиологии (2019).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (3 входят в международные научные базы Web of Science и Scopus). Получено 2 патента на изобретение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 214 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинического материала, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений, указателя литературы, включающего 190 отечественных и 104 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 29 рисунками.

**ИЗУЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И ИХ КУПИРОВАНИЕ  
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ  
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА  
(обзор литературы)**

**1.1 Актуальность противоопухолевой и восстановительной терапии  
рака молочной железы и рака шейки матки**

По данным Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака (МАИР) 25,1% всех заболеваний приходится на злокачественные новообразования и смертность от рака составляет 14,7% (Torre L.A., 2015). В структуре онкологической заболеваемости, среди женского населения, в Российской Федерации наибольший удельный вес 38,2% от всех злокачественных новообразований составляют опухоли репродуктивной системы (Масленникова А.В. и соавт., 2016; Аксель, Е.М., 2018). Безусловным лидером является рак молочной железы (РМЖ) существенно опережая другие новообразования и составляя 25% от всей онкопатологии (Александрова Л.М., 2016; Мерабишвили В.М., 2017). По данным МАИР, ежегодно в мире регистрируют более 1 млн. новых случаев РМЖ (Mitrou S., 2016). Прослеживается явная тенденция к увеличению заболеваемости (за двадцатилетний период прирост заболеваемости составил 64%) и данная проблема приобретает жизнеугрожающий характер (Ward E.M., 2015). В России, на заболеваемость РМЖ приходится 20,9%, а в возрастной группе 40–54 лет зафиксирован наибольший показатель смертности – 17,3% (Каприн А.Д. и соавт., 2017; Аксель Е.М., 2018).

Второе место среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин занимает рак шейки матки (РШМ) – 5,9%, уступая лишь РМЖ (Мерабишвили В.М., 2017). По официальным данным мировой статистики новые случаи РШМ диагностируются у 9% всех женщин с онкопатологией (Ferlay J., 2017; Bray F., 2018). В России РШМ занимает

10-е место среди всех злокачественных опухолей (Каприн А.Д. и соавт., 2017). Данная проблема остается актуальной и требует внимания ведущих российских и зарубежных онкологов (Новикова Е.Г., 2014; Чуруксаева О.Н., 2017; Corradetti V. et al., 2019). Особую обеспокоенность вызывает факт увеличения заболеваемости раком в молодом возрасте, и данная тенденция прослеживается у женщин со злокачественными опухолями репродуктивной сферы (увеличение заболеваемости за 10 лет до 70%), в возрастной группе 30–39 лет смертность достигает 23,6% (Мерабишвили В.М., 2017; Ашрафян Л.А., 2019). Неутешительные статистические данные актуализируют постоянный поиск новых методов и технологий в онкологии, которые должны учитывать особенности течения опухолевого процесса, сопутствующие клинические и психологические факторы, прогноз заболевания (Караваева Т.А., 2018). Основными целями специализированной помощи онкологическим больным являются: достижение терапевтического эффекта, продление жизни с максимально длительным сохранением ее качества и возможностью снизить риск возникновения побочных токсических эффектов и осложнений проводимой терапии (Дьяченко В.Г., 2016; Семиглазова Т.Ю. и соавт., 2017).

Значимые достижения современной медицины и уровень развития новейших технологий, изучение биологических особенностей развития опухолей с определением стратегии и тактики специализированного лечения способствуют улучшению непосредственных и отдаленных результатов в комплексном лечении онкологических больных с локализацией опухолевого процесса в репродуктивных органах (Идрисова Л.Э., 2016; Приходько К.А. и соавт., 2016). Многочисленные исследования показывают, что онкологический процесс, локализующийся в гормонозависимых и гормонпродуцирующих органах, формирует гормональный дисбаланс, провоцируя функциональные осложнения в виде патологических симптомокомплексов, сложных в прогнозировании и коррекции (Колбасова Е.А. и соавт., 2015; Росса W.A. et al., 2012; Cochrane D.R., 2014).

## **1.2 Клинические особенности и патофизиологические механизмы развития постмастэктомического синдрома**

РМЖ является гетерогенной опухолью, поэтому определение молекулярно-биологических и генетических факторов, выявление рецепторов эстрогенов и прогестерона определяют потенциальную чувствительность к противоопухолевому воздействию, улучшая прогноз и течение заболевания (Герщенко Т.С. 2013; Семиглазов В.Ф., 2018; Turner N.C., 2014). Доминирующим методом лечения больных РМЖ является хирургический, в России более 90% радикально прооперированных пациенток с данной патологией (Блинова К.А., 2017). К негативным последствиям хирургического лечения РМЖ относится постмастэктомический синдром (ПМЭС), который формируется в раннем послеоперационном периоде в виде местной и общей клинической симптоматики. ПМЭС проявляется нарушениями венозного кровоснабжения и лимфатического оттока с отеком мягких тканей в зоне послеоперационного дефекта, лимфостазом конечности на стороне операции, ограничением амплитуды движения в плечевом суставе, снижением мышечной силы, поражением периферической нервной системы с нарушением чувствительности и болью (Блинова К.А. и соавт., 2017; Stubblefield M.D., 2014; Stagl J., 2015). Общие функциональные изменения при ПМЭС протекают с нейропатическими и церебральными проявлениями в виде депрессивного настроения, тревожного напряжения, которые связаны с отсутствием контроля над болезнью, переживанием безнадежности ситуации, угрозой утраты привлекательности и женственности, что приводит к психосоциальному дефекту и общей дезадаптации в семье и обществе (Тхостов А.Ш., 2002; Юркова М.Д., 2015; Одинец Т.Е., 2018). Для восстановительного лечения пациенток с ПМЭС необходим мультидисциплинарный подход, который должен учитывать разнообразные клинические проявления, приводящие к нарушениям социальной и трудовой адаптации, снижению качества жизни (Тишакова В.Э., 2017). Основным направлением лечения местных проявлений ПМЭС является физическое воздействие на зону операции

(электромиостимуляция, массаж, пневматическая компрессия, высокогорная гипоксия, фитотерапия, вентонизирующие средства, антиагреганты, диуретики) (Братик А.В., 2013).

### **1.3 Развитие постмастэктомического и посткастрационного синдромов у онкологических больных**

Современные возможности иммуногистохимического анализа позволяют формировать тактику системного лечения больных с диагнозом РМЖ базирясь на принадлежности к суррогатным фенотипам, определяя активность экспрессии эстрогенных (ЭР) и прогестероновых рецепторов (ПР), маркеров пролиферации апоптоза (Ki-67), маркеров ангиогенеза, рецепторов эпидермального фактора роста (HER-2): люминальный А (позитивный по рецепторам эстрогена РЭ+, низкой степени злокачественности), люминальный В (РЭ+, высокой степени злокачественности) (Родионов В.В., 2018; Turner N.C., 2014). Стандартом комбинированного лечения у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РМЖ помимо хирургического и химиотерапевтического лечения является назначение гормонотерапии, результатом которой является выключение функции яичников. Гормонотерапия имеет несколько направлений: применение тамоксифена; супрессия функции яичников путем хирургической кастрации или лучевой абляции; использование агонистов лютеинизирующего рилизинг-гормона; сочетание методов с применением супрессии функции яичников с использованием ароматазы (Копосов П.В., 2015; Широкова И., 2016; Cochrane D.R., 2014; MacInnis R.J., 2016; Auerbach L., 2017; Vogl S.E., 2017). Длительное время, роль тотальной овариальной супрессии назначалась в большинстве международных классификаций, однако проведенные рандомизированные исследования 2014–2015 гг. не показали достоверных различий в результатах терапии (Родионов В.В., 2018; Pagani O., 2014). При сочетании гормонопозитивного РМЖ и генитальной патологии хирургическая овариальная супрессия является методом выбора, но возникает патологический симптомокомплекс ПМЭС, а затем ПКС, отягощая процесс выздоровления и требующий реабилитационных мероприятий.

#### **1.4 Клинические особенности и патофизиологические механизмы развития посткастрационного синдрома**

Особенностью радикального лечения опухолей репродуктивной системы является хирургическое удаление яичников. По данным статистики, средний возраст прооперированных женщин перенесших овариоэктомию составляет 40,5 лет, эта категория пациенток является наиболее трудоспособной и социально активной частью женского населения, несомненно, данная проблема приобретает социально-значимые аспекты (Никитина Т.И., 2015; Аксель Е.М., 2018).

Этиопатогенетически обоснованным лечением инвазивного РШМ является радикальное хирургическое вмешательство (Zola P., 2012). Согласно клиническим рекомендациям 2018 года, больным РШМ IB1 стадии выполняется расширенная экстирпация матки с придатками, т.е. удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок, тазовая лимфодиссекция, что способствует максимальному удалению опухолевой ткани с предполагаемыми регионарными метастатическими очагами (Хохлова С.В. и соавт., 2018). Возникает вынужденная супрессия яичников, которая сопровождается патологическими изменениями в органах и тканях с проявлением изменений гемостаза, функций нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма с характерным дисбалансом адаптационных механизмов вегетативной нервной системы и комплексом разнонаправленных психоэмоциональных отклонений (Воеводина И.В., 2014; Юренева С.В., 2018; Levine M.E. et al., 2016). Стойкая психологическая дезадаптация и депрессивные состояния, по данным разных авторов, проявляются у 42–68% женщин, перенесших тотальное удаление яичников (Колбасова Е.А. и соавт., 2015; Apple A.C., 2017). Сформированная клиническая симптоматика объединена под разными терминами – посткастрационный синдром (ПКС), постовариоэктомиический синдром, хирургическая менопауза (Никитина Т.И., 2015). По данным современной отечественной и зарубежной литературы частота встречаемости данного симптомокомплекса составляет от 50 до 100% среди прооперированных женщин (Мазитова М.И. и соавт., 2018). Для женщин молодого возраста удаление

яичников является необратимой утратой репродуктивной функции и в отличие от естественного климактерия, это всегда стресс, когда организм ни физиологически, ни психологически не подготовлен к наступлению преждевременной менопаузы (Колбасова Е.А. и соавт., 2015; Levine M.E. et al., 2016). Негативное проявление ПКС и побочные эффекты противоопухолевого лечения значительно ухудшают качество жизни женщин, что, несомненно, имеет доминирующий характер в выборе решения пациента о продолжении терапии (Самушия М.А., 2015).

Известно, что в здоровом организме взрослой женщины стероидные половые гормоны представлены тремя группами: андрогены, эстрогены, гестагены. Эстрадиол, тестостерон, прогестерон и кортизол отвечают за дифференцировку тканей и пролиферативную активность клеток. Общеизвестно, что все стероидные гормоны обладают поливалентным метаболическим влиянием: активируют в печени транспортные белки для тироксина, железа, меди и др., повышают свертываемость крови, стимулируя синтез факторов свертывающей системы-II, VII, IX, X, плазминогена, фибриногена, подавляя синтез антитромбина III и адгезию тромбоцитов. Кроме того, они участвуют в регуляции холестерина обмена, корректируют водно-минеральный обмен, снижают резорбцию костной ткани, опосредованно действуют на ЦНС с помощью серотониновой, ацетилхолиновой, норадреналиновой, дофаминовой, ГАМК-ергической и опиоидной нейротрансмиттерных систем (Савельева Г.М. и соавт., 2013; Стеняева Н.Н. и соавт., 2017). Прогестерон является основным гормоном второй половины менструального цикла и обеспечивает наступление и сохранение беременности, помимо этого участвует в секреторной трансформации эндометрия, пролиферации альвеолярного эпителия, обладает антиминералокортикоидным действием, антиэстрогенным действием (Подзолкова Н.М., 2014; Levine M.E. et al., 2016).

Роль эстрогенов в возникновении и развитии опухолевых процессов активно изучается (Франциянц Е.М. и соавт., 2012; Кит О.И. и соавт., 2016). Следует учитывать тот факт, что в процессе трансформации эстрогенов и андрогенов могут возникать активные формы их метаболитов, отличающиеся свойствами выступать

как промоторы канцерогенеза (Черезов А.Е., 2011; Карева Е.Н. и соавт., 2012). Именно на это указывают исследования S.J. Birge (2002), которые определяют способность некоторых метаболитов эстрогеногенеза и андрогеногенеза стимулировать злокачественную трансформацию клеток.

Доказанным является факт непосредственной связи поведенческих реакций с активностью половых гормонов, дисбаланс которых отражается в когнитивных нарушениях, депрессии и эмоциональных расстройствах (Мамаева С.М. и соавт., 2018). Вместе с тем, генеральная роль эстрогенов, в силу наличия в организме прямых и обратных регуляторных связей, направлена на активацию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы обеспечивая репродуктивную функцию, стимулируя рост железистого эпителия эндометрия, повышая абсорбцию веществ в кишечнике, определяет структурные особенности кожи и подкожной клетчатки, формирует психоэмоциональное поведение (Леонова З.А., 2013). Защитная функция половых гормонов на нейроны заключается в замедлении процессов апоптоза, в сохранении активности в условиях гипоксии, гипогликемии и интоксикации (Jayasinghe Y.L., 2018).

Для понимания патологических процессов, происходящих при вынужденной менопаузе, необходимо определить понятие репродуктивного или детородного периода в жизни женщины, который ограничен возрастом 45-и лет, что объясняется генетически запрограммированным количеством фолликулов в яичниках. Далее, в течение 4–6 лет длится перименопауза, с последующим наступлением менопаузы (средний возраст 48–52 года). Перименопаузальный период характеризуется гипергонадотропным гипогонадизмом (эстрадиол менее 20 pg/ml) и гипергонадотропизмом (ФСГ более 40 mE/ml), т.е. компенсаторным повышением уровня гонадотропинов в плазме крови. Данные изменения приводят к ановуляторным менструальным циклам с характерными нарушениями и снижением фертильности. Климакс является критическим периодом в жизни женщины, при котором формируются системные изменения на соматическом и психическом уровне здоровья, с проявлением необратимой нейроэндокринной перестройкой (Савельева Г.М. и соавт., 2013). Основные изменения

характеризуются разбалансировкой регуляторных процессов в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе и проявляются в увеличении порога чувствительности гипоталамуса к эстрогенам, не регулярном синтезе гонадотропин-релизинг-гормона, увеличении выработки фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов. На фоне снижения синтеза ингибина формируется резистентность фолликулов к гонадотропинам, в постменопаузе не вырабатывается прогестерон, снижена секреция эстрогенов, основным становится наименее активный – эстрон, который образуется из андростендиона, секретлируемый надпочечниками (Подзолкова Н.М., 2014).

#### **1.4.1** Нарушение нейрогуморальной и метаболической регуляции у женщин репродуктивного возраста после хирургического удаления яичников

Искусственный, постхирургический климакс или хирургическая кастрация в молодом возрасте, протекает различно, но, как правило, стремительно. Уже в первые часы и дни с момента операции выявляются значительные нарушения гипоталамических, эндокринных, нейровегетативных, гемодинамических регуляторных систем с нервно-психическими расстройствами разной степени выраженности (Манушарова Р.А. и соавт., 2011). Прогрессирующая дискоординация кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций проявляется вегетативно-сосудистыми кризами в виде потливости, повышения артериального давления и его колебания, головной боли, головокружения, сердцебиения, зябкости, ознобов (Мамаева С.М. и соавт., 2018). Данная клиническая симптоматика объясняется развитием регуляторной дезадаптации в нейромедиаторной системе с нарушением нейротрансмиттерных передач и отсутствием обратной связи между гонадотропинами и половыми стероидами с компенсаторным повышением секреции гонадотропинов (Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2008; Мазитова М.И. и соавт., 2018; Klügel S., 2017). Нейрогуморальными маркерами происходящих изменений в подкорковых структурах мозга являются показатели активности ГАМК- и дофаминергической нейротрансмиттерных систем (Шишкова В.Н. и соавт., 2015). При этом нарастают функциональные нарушения всей эндокринной системы: в щитовидной железе нарушается синтез

тироксина и трийодтиронина, в корковом веществе надпочечников усиливается образование глюкокортикоидов, резко снижается уровень наиболее активного эстрогена 17 $\beta$ -эстрадиола с повышением гонадотропинов – ФСГ в 10–15 раз и ЛГ в 3–4 раза. Компенсаторное замещение эстрадиола происходит частичным восполнением прогестероновыми и андрогеновыми рецепторами с локализацией в клетках костной ткани, эндотелии сосудов, кардиомиоцитах, фибробластах слизистой оболочки рта, гортани, конъюнктивы, нейрональных и глиальных клетках ЦНС (Иловайская И.А., 2017). Каскад патологических процессов приводит к нарушениям углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентности, формированию абдоминального перераспределения жировой ткани, артериальной гипертензии, изменениям в системе гемостаза (Auerbach L., 2017; Gobin R.H., 2017). В результате системных изменений, происходящих в организме женщины, изменяются процессы метилирования ДНК, тем самым ускоряя процессы преждевременного старения (Levine M.E. et al., 2016).

**1.4.2** Специфика сердечно-сосудистой системы, липидного профиля, процессов свободнорадикального окисления и нарушения гемостаза после хирургического удаления яичников

Доказанным является факт, что при отсутствии достаточного уровня половых гормонов формируется дисфункция эндотелиальных клеток, которая провоцирует изменение венозного оттока и тонуса магистральных сосудов с последующей дезорганизацией церебральной гемодинамики и снижением кровенаполнения сосудов миокарда и головного мозга (Барбук О.А., 2017; Barp J., 2012; Gobin R.H., 2017). Помимо этого, гормональный дисбаланс приводит к нарушению фибринолиза и провоцирует системные сосудистые нарушения в виде артериальной гипертензии и функциональные нарушения активности сердца (Митьковская Н.П. и соавт., 2017; Songhee Cheon, 2017). Метаболические нарушения ассоциируются с компенсаторной гиперинсулинемией, с преобладанием атерогенного профиля липидов, т.е. с повышением липопротеидов очень низкой плотности, повышением уровня триглицеридов, снижением уровня

холестерина и липопротеидов высокой плотности (Шишкин А.Н. и соавт., 2013). Тотальное удаление яичников десинхронизирует процессы свободнорадикального окисления, что свидетельствует о неблагоприятном функционировании органов и систем и определяется разнонаправленностью изменений процессов окисления и антиокисления, создавая прецедент формирования окислительного стресса (Егорова Н.Н., 2006; Diamanti-Kandaraskis E. et al., 2000; Sanchez-Rodriguez M.A., 2017). Дислипидемия коррелирует с окислительным стрессом усугубляя функциональный дисбаланс с риском приобретения заболеваний, ассоциированных с развитием атеросклероза и остеопороза у пациенток детородного возраста (Майчук И.В. и соавт., 2014; Юренева С.В., 2018).

В итоге, дисбаланс гомеостаза проявляется в увеличении частоты атерогенной дислипидемии на 69,7%, оксидантного стресса на 61,9%, абдоминальным ожирением – 47,4%, артериальной гипертензии – 37,3% с формированием вегетативно-дисгормональных миокардиодистрофий (Воеводина И.В., 2014; Rivera С.М., 2009).

Иными словами, комплекс метаболических нарушений, вазомоторная нестабильность, ухудшение сосудистой реактивности, серьезные изменения в микроциркуляции сосудов миокарда и головного мозга, повышенное тромбообразование являются предикторами повышенного риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Юренева С.В., 2018; Pu D., 2017). В частности, частота острого коронарного синдрома увеличивается в 12 раз и, как итог, случаи сердечной смерти среди молодых женщин с эстрогендефицитом, перенесших овариоэктомию (Митьковская Н.П., 2017; Lin Y.Y., 2016).

**1.4.3** Психоэмоциональные нарушения у пациенток с опухолями репродуктивной системы на этапах хирургического лечения

Отрицательная психогенная реакция у онкологических пациентов, сопровождает все этапы хирургического лечения. В предоперационном периоде психотравмирующим фактором является ожидание операции. У больных формируется тревожно-депрессивная симптоматика, эмоциональное

напряжение с компонентом сверхконтроля и эмоциональной лабильностью, неконгруэнтность жизненных смыслов личности, недостаток мотивации и потеря жизненной энергии (Беляев А.М. и соавт., 2017). В послеоперационном периоде преобладают астено-депрессивный и тревожно-ипохондрический синдромы, превалирует высокий уровень тревоги и страх осложнений, ожидание гистологического заключения и предстоящая противоопухолевая терапия (Семиглазова Т.Ю. и соавт., 2016). Несомненно, современная информированность пациентов о жизнеугрожающем диагнозе вызывает тревогу и страх перед предстоящими жизненными перспективами, лечением, прогнозом и течением заболевания (Куприянова И.Е., 2014). Наиболее тяжелое личностное реагирование на болезнь проявляется в молодом возрасте и коррелирует с уровнем образования и общей осведомленностью о патологии (Вагайцева М.В., 2015). Исследования психологических особенностей женщин с онкопатологией молочных желез и органов малого таза отражают преобладание алекситемичности и так называемого «фемининного фактора», что напрямую позиционируется с интимной сферой, связанной с женственностью, красотой, сексуальной жизнью, семейными отношениями (Менделевич В.Д., 2001; Шушпанова О.В., 2017; Пестерова О.А., 2018). По мнению женщин, медицинские вмешательства нарушают их интимность и воспринимаются очень лично (Чулкова В.А., 2018). Совокупность патологических изменений при гормоноредуцирующих операциях, в частности при удалении яичников, отражено в дизрегуляторных нарушениях с резким подавлением компонентов защиты организма от внешних и внутренних негативных фактов воздействия, с выраженным психоэмоциональным напряжением в виде дезадаптивных расстройств у 42–68% пациенток, перенесших хирургическое удаление яичников (Черезов А.Е., 2011; Apple A.C., 2017). Клиническая психопатизация проявляется в виде повышенной утомляемости, раздражительности, ухудшения памяти, эмоциональной лабильности и обусловлена патологическими изменениями в моноаминергической, серотонинергической, дофаминергической системах,

деградацией клеток ЦНС и прогрессирующим нарушением работы нейротрансмиттерных систем (Subs Z., 2014; Songhee Cheon, 2017). Жизнь женщин, отягощена затяжными приступами депрессии с разнообразными проявлениями вегетативной и психосоматической симптоматикой: головокружениями, приливами жара, сердцебиениями, тошнотой, тремором, нарушением сна и аппетита (Аверьянова С.В., 2016). Как правило, вновь сформированные когнитивно-поведенческие реакции у молодых женщин отличаются высоким уровнем личностной тревожности, фобическими и паническими расстройствами с проявлением угнетенности и беспомощности (Веселова Н.Е., 2015). В итоге возникают изменения в сфере общения, социального статуса, семейных отношений, неадекватные реакции на предстоящее противоопухолевое лечение и болевую симптоматику (Ушакова О.В., 2013; Mitrou S. et al., 2016).

Купирование болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, несомненно, является актуальной проблемой. По международной классификации гинекологические операции относятся к средне-травматичным. Однако по данным рейтинга самых болезненных из хирургических вмешательств, проведенного в рамках когортного исследования 2013 года, на первый план по интенсивности послеоперационной боли вышли акушерские и гинекологические операции (Овечкин А.М., 2015; Gerbeshagen H., 2013). Мировой опыт показывает, что для купирования болевого синдрома после онкогинекологических операций необходимо учитывать дисбаланс психоэмоционального состояния женщин в виде тревоги, депрессии и истерии с назначением медикаментозной коррекции данных состояний (Давыдова А.Т. и соавт., 2013). Стратегия нивелирования болевой симптоматики также должна базироваться на знании особенностей онкологических операций, которые отличаются агрессивностью хирургической тактики, с выполнением расширенных объемов операций, лимфодиссекцией и образованием обширных раневых поверхностей с формированием первичного очага острой боли (Овечкин А.М., 2015). Высвобождение аллогенов-медиаторов боли (простагландинов, лейкотриенов, кининов, аминокислот) способствует

раздражению периферических болевых рецепторов и дает начало болевому импульсу с активацией высших центров регуляции и последующими стресс-реакциями систем кровообращения, эндокринной, дыхательной и др. (Горобец Е.С., 2009; Gerbeshagen Н., 2013). Отсутствие же адекватного обезболивания ведет к запуску воспалительных реакций, что отрицательно влияет на процесс заживления и общее послеоперационное восстановление пациента (Хусаинова И.И., 2016).

Вместе с тем, радикальные операции у пациентов с диагнозом «рак» сопровождаются манифестацией специфических и неспецифических патологических симптомокомплексов в виде хирургического стресс-ответа, включающего эндокринно-метаболический и иммунный компоненты, с выработкой медиаторов и активацией ряда процессов, в том числе, инвазией и миграцией опухолевых клеток, стимуляцией неоангиогенеза, прогрессированием онкологического заболевания (Овечкин А.М., 2015; Gerbeshagen Н., 2013). Очевидно, что ликвидация болевой симптоматики, в равной степени является важным фактором не только профилактики ряда осложнений в раннем послеоперационном периоде, но и в предотвращении риска прогрессирования онкологического заболевания.

#### **1.4.4** Качество жизни и социальная дезориентация онкологических больных

Показатель качества жизни является вторым, после выживаемости по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии (Куприянова И.Е., 2014). По данным различных исследований, жизненные приоритеты онкологических пациентов расставлены следующим образом: неудовлетворенность жизнью, бессмысленность существования, катастрофическое неблагополучие, ощущение душевного нездоровья, что сказывается на нарушении их ролевых и социальных функций (Караваева Т.А., 2018; Maltser S., 2017). Женщины с опухолевыми процессами репродуктивной системы сталкиваются с проблемой социальной дезадаптации, а прекращение репродуктивной функции вызывает психологический стресс, изменяя самооценку, деформируя образ и смысл жизни. Эту проблему следует рассматривать как один

из негативных маркеров, определяющих качество жизни пациенток после перенесенной тотальной овариэктомии (Таболина А.А., 2015).

### **1.5 Развитие дезадаптации у онкологических пациентов**

Процессы дезадаптации, изменение структуры общих неспецифических адаптационных реакций и функционального статуса онкологических больных, несомненно, требуют детального изучения. Прогрессирование опухолевого процесса нарушает структурно-функциональные связи компонентов гомеостаза с характерной дисфункцией иммунной, антиоксидантной, нейроэндокринной и других систем, полифокальными расстройствами гемостаза (Осипова Н.А. и соавт., 2013). В ответ на чрезвычайные события: опухолевый процесс и хирургическое вмешательство – создаются условия, связанные с гормональным дефицитом, психосоматическими и психовегетативными нарушениями, возникает функциональный дисбаланс высших регуляторных структур мозга, системы ГАМК-ергических нейронов, реализуя симптомокомплекс стрессового действия через стресс-индуцирующие механизмы (Иловайская И.А., 2017). Дисбаланс функционирования организма, пролонгированный опухолевой интоксикацией и агрессивной противоопухолевой терапией, являются причиной формирования хронического стрессового состояния, вызывая разнообразные негативные воздействия на ЦНС, формируя дефицит эндогенных стресслимитирующих систем и реализуя полную картину хронического стресса (Самсонова О.С., 2016; Simoes R.S., 2015). Современные исследования подтверждают прямую связь между постоянным стрессом и прогрессированием онкологического процесса (Nagaraja A.S., 2013). Тесное взаимодействие и чередование патологических соматогенных, психогенных и личностных факторов оказывает негативное воздействие на иммунный статус пациентов, что увеличивает риск рецидива заболевания и ухудшает прогноз (Веселова Н.В., 2015; Ciaramella A., 2001; Holland J.C., 2010).

Наиболее популяризированным и принятым научным обществом стало учение о стрессе, сформированное канадским ученым Г. Селье в период с 1936 по 1960 гг. (Selye H., 1979). Он открыл и определил стресс как неспецифический

ответ организма на действие разных по качеству, но сильных раздражителей, с характерным комплексом изменений, происходящих в организме, и названным общим адаптационным синдромом или симптомокомплексом стресса. Это была первая теория о неспецифических основах патологии. В дальнейшем изучению стресса были посвящены многие исследования, которые развили и уточнили некоторые научные постулаты Г. Селье (Пшенникова М.Г., 2001; Гаркави Л.Х., 2003; Selye H., 1979). Стадию резистентности расценивали как проявление защитных, компенсаторных реакций: а) адаптивное увеличение потенциальной мощности стресс-реализующих систем; б) снижение степени включения таких систем, т.е. уменьшение стресс-реакции по мере повторения стрессорных ситуаций; в) снижение реактивности нервных центров и исполнительных органов по отношению к медиаторам и гормонам стресса, т.е. их своеобразную десенситизацию. Отмечено, что степень развития стресса обусловлена интенсивностью и природой стрессора, изменением самочувствия и различными проявлениями болезни, а также возможностью вырабатывать иной комплекс адаптационно-приспособительных реакций. Установлено, что на острый стресс организм отвечает характерными поведенческими, вегетативными, эндокринными сдвигами (Воробьева О.В., 2016). Многие авторы исследуют стресс, как комплексную многофазную адаптационную реакцию организма, обеспечивающую сложный нейрогуморальный механизм взаимодействия и ответов органов и систем нейрохимическим дисбалансом в виде изменения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем (Кубасов Р.В., 2014; Торгашов М.Н., 2016; Knapman A. et al., 2012). При восстановлении баланса всех звеньев нейрогуморального обеспечения создается основа высокой стрессорной устойчивости организма, когда работа систем построена на принципах обратной связи и снижении роли стрессогенных факторов адренкортикотропного гормона, кортизола и чрезмерного возбуждения структур головного мозга (Мякотных В.С., 2015; McEwen B.S., 2009; Jovanovic T. et al., 2010). Иными словами, адаптация к сильным, повреждающим факторам дается ценой повреждения и высоких

энергетических трат, снижением резистентности и истощением резервных возможностей организма. В целом, необходимо констатировать, что ситуационный послеоперационный стресс у женщин с онкопатологией репродуктивных органов требует мобилизации собственных резервов организма, а также поддержку, в виде новых системных программ фармакологической и психологической помощи с учетом состояния напряженности функциональных систем организма (Махнич Л.М., 2014; Приходько К.А. и соавт., 2016).

### **1.6 Принципы восстановительной терапии в онкологии**

Реабилитация онкологических больных включает государственные социально-экономические и медицинские программы с комплексом психореабилитационных мероприятий на всех этапах противоопухолевого лечения (Солопова А.Г. и соавт., 2015). Конечной целью лечения онкологических больных является максимально приемлемое восстановление привычной среды, социального статуса пациента, возвращение к активной жизни с восстановлением физической, эмоциональной и психологической целостности (Куприянова И.Е., 2014). Соответствующие психофармакологические и психотерапевтические методы восстановления реализуют возможность быстрой психосоциальной адаптации к заболеванию и новым условиям жизни (Гнездилов А.В., 2003; Ciaramella A., 2001; Ruiz D.A., 2015). Современные технологии восстановительной медицины включают обширный арсенал традиционных и инновационных лечебно-оздоровительных методов, с соблюдением принципов реабилитации – разноплановость воздействий, единство биологических и психосоциальных методов, поэтапное назначения мероприятий с учетом динамики функционального и эмоционального состояния больного (Карицкий А.П. и соавт., 2015; Игошина Т.В., 2017). На сегодняшний день залогом успешного лечения является гармоничное функционирование всех систем организма. Так, выбор психофармакологической терапии определяется с учетом тяжести соматических и психических расстройств, наличием психотравмирующей ситуации с учетом возможных побочных действий (Сивохина Т.А., 2016; Суханова А.А., 2016; Солопова, А.Г., 2019).

Медикаментозная коррекция подразумевает индивидуально подобранную для каждого пациента терапию с использованием медикаментов анксиолитического и антидепрессивного действия, таких как, противотревожные средства из группы высокопотенциальных транквилизаторов бензодиазепинового ряда, при необходимости назначение трициклических и тетрациклических антидепрессантов и нейролептиков (Тотчиев Г.Ф., 2015). Современные методики психотерапии в онкологии, также направлены на коррекцию дисфункциональных убеждений, снижение тревоги, восстановление целостности собственной личности и эффективное совладение с предшествующими и актуальными стрессами, и включают различные способы релаксации, аутотренинга, дыхательных упражнений, фитотерапию, ЛФК и массаж (Прокопьева Т.А., 2016).

По мнению С.В. Юреновой для купирования нейроэндокринных и психоэмоциональных нарушений в раннем послеоперационном периоде после тотального удаления яичников, патогенетически обоснованным является персонализированный подбор препаратов заместительной гормональной терапии, в состав которых входят активные компоненты, оказывающие эстрогенный, гестагенный, андрогенный эффекты (Юренева С.В., 2018). Однако применение заместительной гормональной терапии имеет выраженные побочные эффекты в виде вегетативных нарушений, увеличение риска онкологической патологии, а также венозных тромбозов, инсультов, инфаркта миокарда (Ярмолинская М.И., 2014). Это обусловлено влиянием эстрогенов на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к формулированию ряда серьезных противопоказаний к применению заместительной гормональной терапии: тромбоз, тромбоземболия в анамнезе, эстрогензависимые злокачественные опухоли (РМЖ, рак эндометрия), хроническая патология сердечно-сосудистой системы, заболевания печени и почек с нарушением их функций, тяжелые формы сахарного диабета (Rutherford A.J., 2015). В качестве альтернативной коррекции эстрогендефицитных состояний используется заместительная терапия натуральными эстрогенами, при этом, нивелируются нейровегетативные

проявления, но риск развития сердечно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений сохраняется (Покуль Л.В., 2014).

В современной практике с целью детоксикации и усиления функции компенсаторно-защитных механизмов после индуцированной менопаузы по предложению Т.С. Фотеевой, используется эфферентный метод – плазмаферез (Фотеева Т.С., 2012). Лечебный эффект данного метода обеспечивается удалением из микровенозного русла токсических и вазоактивных веществ, аутоантител, компонентов разрушенных тканей и клеток, что приводит к повышению функциональной активности кроветворных, стромальных иммунокомпетентных клеток (Воинов В.А., 2010). Однако применение плазмафереза наиболее обоснованно у онкологических больных после овариэктомии с сопутствующим метаболическим синдромом, с выраженными нарушениями коагуляционных свойств (гиперкоагуляция) и дислипидемией (Кит О.И. и соавт., 2016).

Таким образом, любая современная сопроводительная и восстановительная терапия должна соответствовать определенным техническим требованиям, быть эффективной и безопасной, не создавать угрозу жизни и здоровью пациента. Данные литературы отражают разнонаправленные методики, объединенные общими целями регресса патологических изменений и компенсаторного восстановления баланса функционального состояния организма. Актуальна разработка новых методов реабилитации и сопроводительной терапии в онкологии, с преимущественным полисистемным протекторным действием, направленным на коррекцию стрессорных механизмов, нормализацию нейроэндокринного, кардиоваскулярного статуса, с перспективой психосоциальной адаптации (Дьяченко В.Г., 2016).

В настоящее время фармакологическим препаратом мультифункционального действия является медицинский ксенон (Буров Н.Е., 2003; Довгуша В.В., 2013). Исключительно ценные физиологические свойства газа, дают возможность в полной мере использовать воздействие ксеноном с лечебной целью (Буров Н.Е., 2012; Худяков А.Н., 2017). Действие ксенона на

стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы организма лежит в основе использования газа при адаптационных расстройствах, патологических состояниях различного генеза, в том числе у лиц в состоянии перманентного психоэмоционального стресса (Рощин И.Н. 2014; Игошина Т.В., 2017). Уникальность терапии проявляется выраженным восстановительным эффектом, коррекцией невротических расстройств и нормализацией психофизиологического статуса (Васильев С.В. и соавт., 2012; Бубеев Ю.А., 2014).

Одним из приоритетных направлений терапии ксеноном является использование газа в онкологии для быстрого восстановления после хирургического, химиолучевого лечения, а также, с целью нивелирования депрессивных состояний и коррекции субкомпенсированной хронической патологии (Огай С.В., 2008; Николаев Л.Л. и соавт., 2014; Авдеев С.В., 2015; Зинькович М.С., 2018).

В целом, говоря о принципах восстановительной терапии в онкологии, включая самые перспективные технологии использования инертных газов, пока не сформулированы четкие положения, которые могут быть основой здоровьезбережения людей с онкологическими заболеваниями. Вместе с тем, существуют классические теоретические разработки, предлагающие фундаментальное обоснование, стратегию и тактику, принципы и программированные режимы повышения неспецифической и противоопухолевой резистентности организма, как сложной, целостной, многоуровневной системы, чему будет посвящен раздел 1.9.

### **1.7 Влияние инертных газов на функциональные системы организма**

Широкий спектр биологического действия инертных газов, оказывающих на организм целый ряд эффектов, активно используется в современной медицине, например, при лечении заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и реабилитации (Куссмауль А.Р., 2007; Dahn S., 2003).

Кислородно-аргоновые смеси повышают резистентность организма к гипоксической гипоксии, нивелируют отрицательную клиническую симптоматику после психофизических нагрузок (Павлов Н.Б., 2006).

Смеси криптона с кислородом имеет перспективное использование в космической и экстремальной медицине для создания безопасной газовой среды с заданными физическими свойствами (Куссмауль А.Р., 2007)

Кислородно-гелевые смеси применяются для лечения и реабилитации после переохлаждения и физических перегрузок (Павлов Н.Б., 2006). Доказанными являются патофизиологические эффекты гелево-кислородной смеси у больных с бронхолегочными заболеваниями: увеличение пикового потока вдоха и выдоха при астматическом статусе, нивелирование одышки и компенсация дыхательного ацидоза при обструктивной болезни легких, улучшение диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (Антонов А.А., 2012; Orr J.B., 1988).

Ксенон – благородный газ, натуральный и очень редкий компонент, присутствующий в атмосферном воздухе в концентрации 0,0000087%. В промышленных объемах ксенон концентрируется из воздуха путем фракционной дистилляции в процессе получения чистого кислорода. Состоит из одноатомных молекул, его порядковый номер – 54, молекулярный вес – 131,29; плотность при 20°C и 1 атм – 5,49 кг/м<sup>3</sup>. В силу своей инертности ксенон не изменяется в организме, не вступает в химические реакции, не подвергается биотрансформации в организме и выделяется в неизменном виде через легкие в течение нескольких минут, нетоксичен для человека, не имеет запаха, цвета, не горит и не поддерживает горение, не взрывоопасен, слабо растворим в воде (Буров Н.Е., 2012; Ананьев В.Н., 2015; Назаров Е.И., 2016; Goto T., 2000; Joysе J.A., 2000).

Медицинский ксенон – это ингаляционное лекарственное средство, обладающее уникальными свойствами. Этот газ безопасен, не оказывает вредного воздействия на нервную систему и другие ткани организма, не вызывает привыкания и может применяться в течение длительного времени (Буров Н.Е. и соавт., 2012; Довгуша В.В. и соавт., 2013). Благодаря своим физико-химическим свойствам ксенон способен изменить агрегатное состояние фосфолипидов, как основного компонента клеточной мембраны и синоптического звена с развитием обратимого процесса передачи нервного импульса (Потиевская В.И., 2017; Marx T., 2000). Исследования последних лет показали, что ксенон ингибирует

преимущественно NMDA (N-metal D-aspartat)-рецепторы в центральных и периферических структурах проводящей нервной системы и в меньшей степени действует на ГАМА-рецепторы. Ксенон действует на мембраны клеток мозга, на биохимический состав и электрофизиологические свойства, снижает соматосенсорные потенциалы мозга, уменьшает корковые потенциалы, электрическую активность мозга (Суслов Н.И. и соавт., 2009; Буров Н.Е. и соавт., 2012; Schmidt M., 2005). Оказывает гармоничное действие на уровне нейроэндокринной регуляции, клинически проявляя ноотропное, антигипоксическое, противовоспалительное, иммуностимулирующее влияние (Буров Н.Е., 2012; Бубнова И.Д., 2017). Проведены исследования нейропротективных свойств ксенона в качестве профилактического preconditionирования в условиях высокого риска гипоксии и ишемии мозга (Кукушкин М.Л. и соавт., 2016; Ma D. et al., 2005).

К основным характеристикам медицинского ксенона относят обеспечение стабильной гемодинамики и умеренной вазоплегии с улучшением органного кровотока и микроциркуляции (Наумов С.А., 2010), что позволяет обеспечить современный подход в применении терапии ксеноном в лечении больных с острым коронарным синдромом, включая пациентов с острым инфарктом миокарда, с полным регрессом признаков нарушения ритма и купированием болевого синдрома (Дзыбинская Е.В. и соавт., 2009). Эффект терапии ксеноном заключается в нормализации показателей центральной гемодинамики и кислородного метаболизма за счет увеличения сердечного выброса и ударного объема, снижения общего периферического сопротивления (Молчанов И.В. и соавт., 2015; Banks P., 2010). Имеются данные о преимущественном действии ксенона на парасимпатический отдел вегетативной нервной системы с последующим замедлением частоты сердечных сокращений, то есть преобладание кардиотрофических эффектов (Хлусов И.А., 2016). Значительный интерес вызывает способность ксенона при пониженной температуре образовывать с молекулами воды кристаллогидраты  $\text{Xe}(\text{H}_2\text{O})_6$ , которые относятся к клатратным соединениям, последние не являются химическими соединениями, так как их

образование не приводит к перераспределению электронов. Эта способность ксенона послужила теоретической основой для создания молекулярной теории наркоза, высказанной Л. Полингом и С. Миллером в 1961 году. Данная теория захватывает область супрамолекулярной детоксикации, открывая терапевтические возможности в различных областях медицины. Дозированное введение ксенона способно блокировать процессы перекисного окисления, снижать активность адреналина и глюкокортикоидов, тем самым позволяя перспективно использовать ксенон в лечении адаптационных расстройств и стресс-синдрома различного генеза (Буров Н.Е. и соавт., 2003; Lewelt W., 1998). Ксенон обладает противовоспалительным действием, улучшает лейкопоз и лимфопоз, снижает цитокиновое звено и обладает иммунокоррекцией (Китиашвили И.З. и соавт., 2006). Отмечен органопротекторный эффект с увеличением печеночного и почечного кровотока, обеспечивающий активную доставку кислорода с возможностью перспективного применения при критических состояниях и признаках органной дисфункции (Miyazaki Y., 1999).

### **1.8 Использование ксенона в медицинской практике и онкологии**

Развитие инновационных технологий и исследовательские изыскания под руководством отечественных ученых проф. Н.Е. Булова и доц. В.Н. Потапова в разработке и создании технологий практического применения ксенона, обеспечили приоритет России в использовании инертных газов в различных областях медицины с лечебной целью (Ушаков И.Б., 2009; Наумов С.А., 2010; Буров Н.Е. и соавт., 2012; Бубеев Ю.А., 2014). Литература в полной мере отражает сведения об анестезиологическом и терапевтическом использовании ксенона. В настоящее время выделяют несколько направлений используемой терапии ксеноном с дезинтоксикационным и психофармакотерапевтическим действием (Филлипов Н.В., 2019; Gozhenko, A.I., 2014). Разнонаправленность действия ксенона определяется соотношением с кислородом в высокой концентрации (60:40, 70:30, 80:20), оказывает сильное анальгезирующее и анестезирующее действие. Проведены исследования, доказывающие положительную роль анестезии ксеноном у кардиохирургических пациентов с целью защиты головного

мозга в условиях использования искусственного кровообращения с отсутствием развития постстрессовых тревожно-депрессивных расстройств, индуцируемых операционным стрессом, а также для предотвращения структурно-функциональных повреждений мозга (Шишнева Е.В., 2010; de Sousa S.L., 2001; Abraini J.H., 2005; David H.N., 2008). Анестезия ксеноном не влияет на химическую регуляцию и не имеет клинически значимого изменения мозгового кровотока, что с успехом применяется в нейрохирургической практике (Рылова А.В. и соавт., 2013; Homi H., 2003). Улучшение органного кровотока и специфические молекулярные свойства ксенона открывают благоприятные перспективы применения его с лечебной целью при неврологической патологии, атеросклерозе мозговых сосудов, ишемической энцефалопатии, эмоциональном дистрессе, а также в качестве анальгетика в лечении болевых синдромов, шоке различного генеза, стенокардии, инфаркте миокарда, панкреонекрозе, почечной и печеночной коликах (Стец В.В., 2012; Авдеев С.В. и соавт. 2015; Natale G., 1998; Dworschak M., 2008). В обзоре работ И.А. Хлусова (2016) показано, что ксенон оказывает выраженное влияние на состояние механизмов адаптации, в частности на стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы, что свидетельствует о положительном психотропном эффекте с определенной динамикой регресса личностной и реактивной тревожности с объективным улучшением внимания, повышением работоспособности (Хлусов И.А. и соавт., 2016).

Перспективным направлением является применение терапевтических доз ксенона с целью купирования болевого синдрома, воздействуя на все патогенетические уровни формирования боли (спинальный, супраспинальный и кортикальный) с обеспечением анальгетического эффекта при различных формах боли (Курбангалиев Р.И., 2015; Spieth P.M., 2011). Помимо прямого воздействия на болевые рецепторы, ксенон снижает эмоциональный компонент болевых ощущений и нормализует психоэмоциональное состояние пациентов (Шветский Ф.М., 2017; Потапов А.В., 2019).

Основным преимуществом применением терапии ксеноном в онкологии является использование обезболивающих свойств, дезинтоксикационных,

стресс-регуляторных свойств, которое основано на подавлении активности NMDA-рецепторов в структурах ноцицептивной системы (Кукушкин М.Л. и соавт., 2016). Будучи антагонистом NMDA-рецепторов, ксенон подавляет гиперактивацию нейронов, снижая деструкции клеток с формированием пролонгированного нейропротективного действия (Yamakura T., 2000; Esencan Esem et al., 2013).

Одним из новых направлений в онкологии является использование комбинации лучевого лечения с бустом и ксенонотерапии для стабилизации адаптационного статуса и снижения токсического действия у пациентов с метастатическим поражением мозга (Жукова Г.В. и соавт., 2018).

### **1.9 Применение ксенона с позиции теории адаптационных реакций**

На современном этапе развития оказания высокотехнологичной медицинской помощи существует необходимость разработки новых методов восстановительной терапии, оказывающих полисистемное протекторное действие на организм после проведения противоопухолевого лечения с тяжелыми, зачастую калечащими последствиями.

Открытие периодической системы общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) и разработка на основе этого открытия принципов и персонализированных программ эффективных воздействий на организм, обеспечили развитие новой научно-обоснованной лечебной технологии – активационной терапии (АТ). Многолетние работы Л.Х. Гаркави с соавт. (2003, 2006) позволили существенно расширить представления об адаптационной деятельности организма, благодаря фундаментальному открытию в 1975 году иных, чем стресс адаптационных реакций физиологического типа (Гаркави Л.Х. и соавт., 2003, 2006). Это способствовало дальнейшему развитию знаний о существовании периодической последовательности повторения тетрады общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) – тренировки, спокойной и повышенной активации и стресса на разных уровнях реактивности. Фактически, были определены ориентиры для идентификации состояния здоровья, болезни и предболезни, а реакция активации – была определена как путь к здоровью через

процессы самоорганизации. Высокая результативность АТ была продемонстрирована при комплексном лечении рака кожи, легкого, злокачественных глиом головного мозга, рака мочевого пузыря, молочной железы и опухолей других локализаций (Шихлярова А.И., 2014). В отношении сложной неблагоприятной ситуации, возникающей у больных РМЖ и РШМ репродуктивного возраста, когда проводимое лечение сопряжено не только с радикальным удалением гормонозависимых и гормонпродуцирующих органов, но и с преждевременным срывом нейроэндокринной регуляции и развитием посткастрационных событий, применение АТ становится особо востребованным. Принципы АТ: 1. Принцип целенаправленного получения нужной адаптационной реакции; 2. Принцип периодичности (нелинейности) развития реакций; 3. Принцип выбора средств с максимальными точками приложения в организме; 4. Принцип обратной связи; 5. Принцип индивидуализации; 6. Принцип минимизации; 7. Принцип защиты малым от большого; 8. Принцип обязательного изменения дозы (силы) воздействия в процессе активационной терапии; 9. Принцип «Дать-отнять» и его использование в активационной терапии; 10. Принцип этапности; 11. Принцип соучастия пациента (Гаркави Л.Х. и соавт., 2003).

Эти важные точки опоры актуальны для любого по природе действующего фактора, тем более для ксенона. Являясь мультифункциональным фармакологическим средством, ксенон одновременно действует в нескольких направлениях, нормализует психологическую сферу, снижает болевую симптоматику, фактически нормализует адаптационный статус (Довгуша В.В., 2013). Нельзя не признать, что свойства ксенона иллюстрируют его способность к регуляции нарушений гомеостаза. Основываясь на принципах активационной терапии, ксенотерапия приобретает контролируемый характер, что немаловажно для прогноза эффективности лечения. Кроме того, АТ располагает арсеналом персонализированных программированных режимов дозирования, которые используются с учетом исходного состояния пациента, степени тяжести патологических нарушений, возраста и пола, проводимого специального лечения. В отличие от стратегии АТ, основанной на принципе обратной связи,

т.е. подборе индивидуальной дозы по сигнальным критериям крови, вторая стратегия основана на программируемых режимах. В цитируемой литературе (Гаркави Л.Х., 2003) было указано на возможность использования четырёх программируемых режимов активационной терапии: экспоненциальный режим; программа двойного воздействия; режим новизны; режим двойной экспоненты.

Экспоненциальный программированный режим основан на свойстве нелинейности биологических систем, который имеет экспоненциальный характер (Молчанов А.М., 1992). Экспонентой или показательной функцией называют зависимость, при которой скорость изменения какой-нибудь величины (дозы воздействия) пропорциональна значению этой величины, умноженной на постоянный коэффициент. Причем, выбор коэффициента меньше единицы обеспечивает постепенное уменьшение величины воздействия (по экспоненте вниз), а больше единицы – увеличение воздействия (по экспоненте вверх). Разработчики программированного экспоненциального режима рекомендуют использовать коэффициент 0,7, а при переактивации – 0,8 как наиболее соответствующие экспоненциальной закономерности снижения дозы воздействия (Гаркави Л.Х. и соавт., 2003). Использование этого режима показано при остром и хроническом стрессе, переактивации, реакциях тренировки и активации низких уровней реактивности. Важно, что экспозиция при таком режиме должна реципрокно изменяться, обеспечивая большую продолжительность сниженным дозам и меньшую – увеличенным дозам.

В отличие от экспоненциального режима программа двойного воздействия основана на разных фазах развития адаптационных реакций организма – нервной и гуморальной. Поэтому первое воздействие АТ осуществляется утром в начальную (нервную) фазу включения центральной и периферической нервной системы и органов чувств. Второе воздействие проводят спустя 2–3 часа после первого, когда подключается активация различных органов эндокринной и тимико-лимфатической систем (в акрофазу) и осуществляется усиление первой волны возбуждения второй гуморальной подкачкой амплитуды воздействия. Для этого можно использовать не только разномодальные факторы, но и применять

малое центральное и большее локальное воздействия. Таким образом, эта программа рассчитана в большей мере на лечение местных процессов. Тонкость в проведении АТ по двойному режиму состоит в правильном варьировании обеих доз и интервала между ними. Режим двойной экспоненты объединяет оба вышеуказанных режима и его используют в крайне тяжелых патологических ситуациях для выхода из стойкого пролонгированного стресса. Оба воздействия программируют с экспоненциальным коэффициентом на уменьшение или увеличение дозы, варьируя при этом временной интервал между ними. Высокая эффективность этого режима показана Л.Х.Гаркави (2003) на контингенте тяжелых больных со стойкими отклонениями гомеостаза в поздние сроки после оперативного вмешательства (Гаркави Л.Х., 2003).

Что касается режима новизны, то его используют для поддержания здоровья после перенесенных заболеваний, при ослаблении иммунной системы, а также в условиях повышенных нагрузок, усталости, в период экзаменационных сессий, т.е. в состоянии нормы, включающей незначительные кратковременные напряжения (Гаркави Л.Х. и соавт., 2003). Как видно, запрограммированные режимы АТ основаны на знании некоторых закономерностей поведения организма как сложной самоорганизующейся системы, но в этих режимах задействована и обратная связь с организмом, что обеспечивает индивидуальный подход.

Обобщая сведения литературы по АТ, а также учитывая данные о характере нейро-гормональных изменений у больных РМЖ и РШМ репродуктивного возраста с повышенной чувствительностью и психологическим негативизмом к воздействиям внешней и внутренней среды, необходимо сделать акценты на особую роль в применении ксенонотерапии следующих научно-обоснованных правил.

Во-первых, это твердое понимание возможности перехода в различные дискретные состояния – различные ОНАР. При таком переходе из одной реакции в другую реакцию качественно меняется весь комплекс соотношений в организме, свойственный той или иной реакции. Поэтому, целенаправленно изменяя тип реакции можно целенаправленно изменять функциональное состояние. По

мнению Л.Х. Гаркави с соавт. (2003), дискретностью реагирования объясняется то, что организм не суммирует величины всех падающих на него воздействий, а реагирует на одно из них, управляющее, определяющее тип реакции и уровень реактивности.

Во-вторых, главенствующим для организма, как сложной самоорганизующейся системы в условиях нарушения и полома регуляции внутренней среды в раннем послеоперационном периоде должен быть принцип приоритетности меньших по величине воздействий. Это правило, авторы связывают с тем, что малые по абсолютной величине факторы могут действовать как управляющие, несмотря на наличие одновременно факторов больших по абсолютной величине. Это связано с биологической целесообразностью экономичности энергетического обмена в ответ на малые воздействия и обосновывается возможностью реагирования на слабые раздражители в присутствии сильных с позиций теории сложных самоорганизующихся систем, к которым принадлежит и живой организм (Пригожин И., 1986; Кнарман А., 2012). Действительно в таких системах слабые воздействия и малые флуктуации являются приоритетными в состояниях, далеких от равновесия, и в точке перехода (бифуркации) качественно изменяют систему, переводя ее в новое, более упорядоченное состояние. Это правило также обосновывается и с позиций сетевого подхода, когда эффективность малых воздействий связывается с движением самоорганизующейся системы в направлении наиболее выгодных, устойчивых энергетических состояний (Терехина А.Т. и соавт., 1995).

Таким образом, желая понять и обосновать применение ксенонотерапии для особого контингента женщин репродуктивного возраста с последствиями лечения РШМ и РМЖ в виде посткастрационного и постмастэктомического синдромов, необходимости их функционального и социального восстановления, были привлечены эти разработки по теории и практике гармонизации организма, защиты с помощью малого активационного и регуляторного воздействия от нежелательных последствий более сильных воздействий, представляющих опасность для жизни и снижающих её качество. Ксенон не обладает мутагенным

и канцерогенными свойствами. Для него также характерно отсутствие острой и хронической токсичности (Буров Н.Е. и соавт., 2012), что, безусловно, необходимо учитывать в терапии онкологических пациентов. Залогом успешного лечения, отсутствия рецидивов и прогрессирования онкологического заболевания, является гармоничное функционирование систем организма, формирование благоприятного адаптационного и нейрогуморального статуса.

В нашей работе мы стремились продемонстрировать эффект малых доз инертного газа ксенон на состояние нейроэндокринного статуса пациенток репродуктивного возраста на хирургическом этапе комбинированного лечения. Внедрение метода экспоненциально зависимых, малых доз инертного газа ксенон, с разработкой четких показаний и индивидуальных схем терапии, с учетом адаптационного статуса, уровня эндогенной интоксикации является перспективным.

Подводя итог литературного обзора, мы пришли к выводу о том, что тема актуальна, так как по-прежнему остаются вопросы в разработке новых методик для восстановления нейрофизиологического и психоэмоционального равновесия у онкологических пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ. Нет полных данных о состоянии ритмогенеза мозга, гормонального статуса, свободнорадикальных процессов организма и системы глутатиона пациенток с диагнозами РШМ и РМЖ на разных этапах исследования при проведении терапии ксеноном. Существует необходимость проведения оценки ответных интегральных адаптационных реакций организма и показателей качества жизни при использовании терапии ксеноном с учетом проблемы продолжительной психологической дезадаптации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Организация исследования

В основу исследования легли данные 186 женщин, из них 156 пациенток, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России в период 2015–2019 гг. и 30 «условно здоровых» молодых женщин из числа сотрудников института.

Часть исследований проведена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых 2015 г. по теме «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации онкологических больных при злокачественных опухолях гениталий».

Все протоколы исследования были подготовлены в соответствии с этическими стандартами Декларации Хельсинки (1964 г., в редакции 2013 г.) и одобрены Этическим Комитетом при ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (протокол экспертизы по этике № 5, от 14.09.2016 г.). Проведенное исследование соответствует этическим принципам, у всех пациенток и испытуемых «здоровых» было получено информированное согласие на проведение исследований и обработку персональных данных.

**Критерии включения** в исследование: пациентки с диагнозом РШМ и РМЖ на хирургическом этапе комбинированного лечения, с ранними проявлениями патологического синдрома: посткастрационного (ПКС), постмастэктомического (ПМЭС), или сочетания этих синдромов; репродуктивный возраст (на момент исследования не превышал 45 лет); отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии; согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** наличие психических заболеваний и декомпенсированной сопутствующей патологии.

Все пациентки с диагнозом РШМ, РМЖ, включая гормонпозитивный РМЖ и условно здоровые, были разделены случайным образом на основную и контрольную группы. Исследование состояло из нескольких этапов: **первый этап** включал оценку исходного состояния пациенток (до хирургического лечения); **второй этап** – исследование статуса пациенток на 3-и сутки после хирургического вмешательства; **третий этап** – после завершения терапии на 9-е сутки.

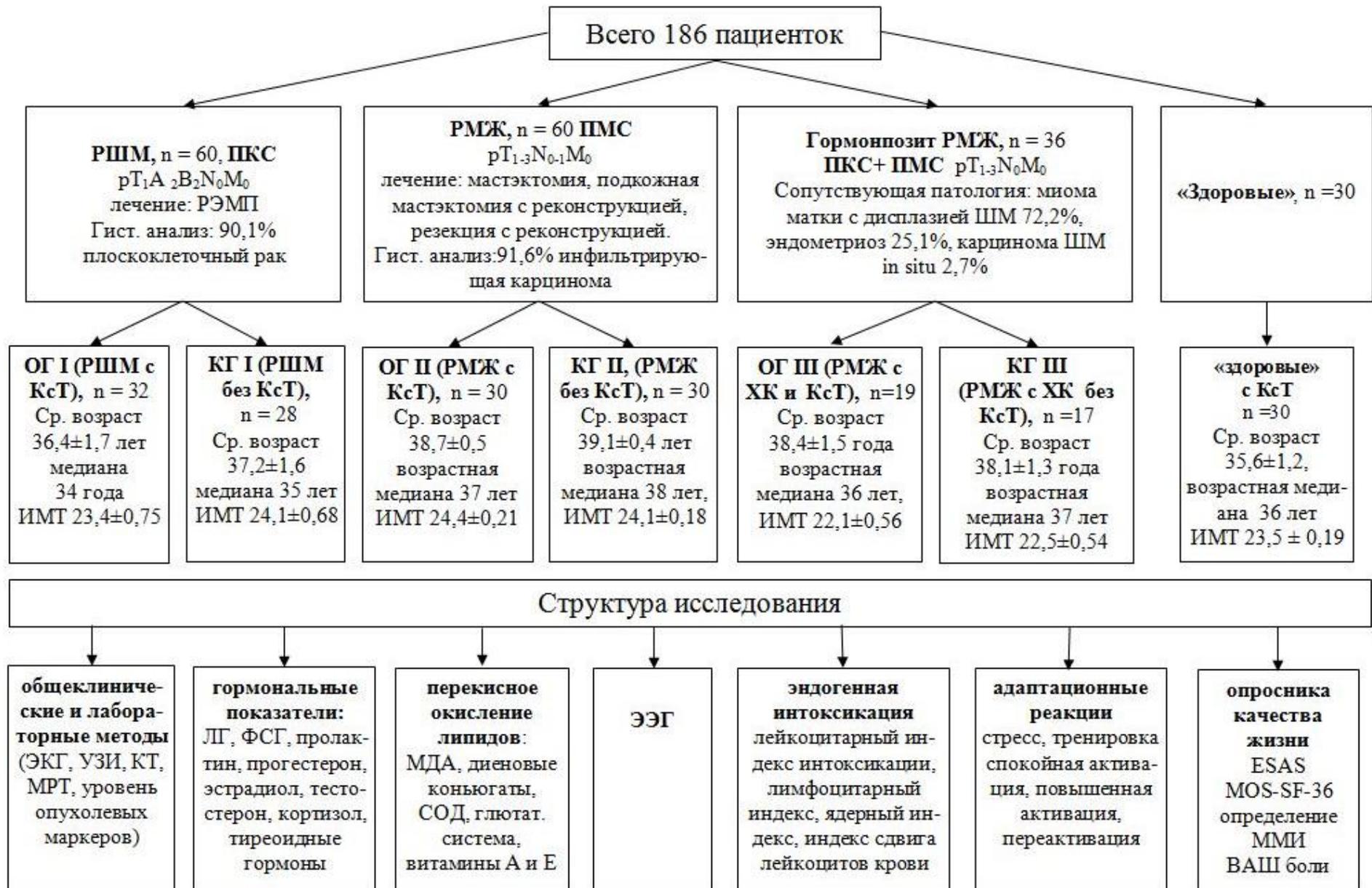
Онкологический диагноз устанавливался соответственно клиническим рекомендациям по данным осмотра, объективных методов обследования и морфологического анализа (Клинические рекомендации, 2018). Стадия заболевания определялась в соответствии с классификацией по системе TNM (2011).

## **2.2 Клиническая характеристика групп**

В исследование включено 156 пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ на этапе хирургического лечения, которые в зависимости от проведенной операции и проявлений патологического синдрома (посткастрационного, постмастэктомического и сочетания двух синдромов) были разделены на 3 группы. В основных группах пациенткам, кроме стандартного послеоперационного лечения, в качестве катализатора восстановления, был проведен 5-дневный курс терапии ксенон-кислородной смесью или курс ксенонотерапии (КсТ). Контрольные группы составили пациентки, получившие послеоперационное лечение без КсТ (рисунок 2.1).

В **первую основную группу (ОГ I)** были включены 32 пациентки с диагнозом РШМ, медиана 34 года, средний возраст  $36,4 \pm 1,7$  лет, диапазон 29–45 лет, получивших в отделении «онкогинекологии» хирургическое лечение в объеме расширенная экстирпация матки с придатками (РЭМП) (типа River III), с признаками ПКС и затем проведенным 5-дневным курсом КсТ.

**Первую контрольную группу (КГ I)** составили 28 пациенток, с диагнозом РШМ, возрастная медиана 35 лет, средний возраст  $37,2 \pm 1,6$  лет, диапазон 30–45 лет, с аналогичным хирургическим лечением и ранними признаками ПКС без КсТ.



**Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.** Примечание: ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, РШМ – рак шейки матки; РМЖ – рак молочной железы, ПКС – посткастрационный синдром, ПМС – постмастэктомический синдром, КсТ – ксенотерапия, РЭМП – расширенная экстирпация матки с придатками, ЭМП – экстирпация матки с придатками, ММИ – менопаузальный индекс

По распространённости опухолевого процесса (классификация TNM, 2011) в первой основной группе большинство пациенток 26 (81,25%) с pT1B2N0M0 стадией. В контрольной группе с pT1B2N0M0 – 24 (85,72%) пациентки, данные приведены в таблице 2.1.

**Таблица 2.1** – Характеристика групп пациенток с диагнозом РШМ, абс. ч. (%)

Показатель		Основная группа I, n=32	Контрольная группа I, n=28
Стадия по TNM	pT1A2N0M0	2 (6,25)	2 (7,14)
	pT1B1N0M0	4 (12,5)	2 (7,14)
	pT1B2N0M0	26 (81,25)	24 (85,72)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )		23,4±0,75	24,1±0,68

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Гистологический анализ в ОГ I – 28 (87,5%) и в КГ I – 26 (92,8%) плоскоклеточный рак. Умеренная степень дифференцировки в ОГ I у 13(81,2%) и в КГ I у 10(71,4%) больных, аденокарцинома диагностирована у 4 (12,5%) в ОГ I и у 2 (7,1%) в КГ больных. Антропометрические показатели, сопутствующая патология и гинекологический анамнез в обеих группах были статистически сопоставимы ( $p>0,05$ ).

**Вторая основная группа (ОГ II):** 30 пациенток получавших хирургическое лечение по поводу РМЖ в отделении «опухоли кожи, мягких тканей и молочной железы», с возрастной медианой 37 лет, средний возраст  $38,7\pm 0,5$ , диапазон 33–45 лет с проявлением ранних признаков ПМЭС с курсом КсТ.

**Вторая контрольная группа (КГ II):** 30 пациенток с возрастной медианой 38 лет, средний возраст  $39,1\pm 0,4$  лет, диапазон 34–45 лет, с диагнозом РМЖ, аналогичным лечением и клинической симптоматикой, без КсТ.

По показателям антропометрических данных, сопутствующей патологии, группы – статистически однородные ( $p>0,05$ ).

Морфологические данные: у 55 (91,6%) пациенток инфильтрирующая карцинома. Степень распространённости процесса по классификации TNM представлена в таблице 2.2.

**Таблица 2.2** – Характеристика групп пациенток с диагнозом РМЖ, абс. ч., %

Показатель		Основная группа II, n=30	Контрольная группа II, n=30
Стадия по TNM	pT1N1M0	4 (13,42)	4 (13,32)
	pT2N1M0	24 (79,92)	22 (73,26)
	pT3N0M0	2 (6,66)	4 (13,42)
Вид операции	мастэктомия по Маддену	14 (46,9)	15 (50,6)
	подкожная мастэктомия с реконструкцией	12 (39,7)	12 (39,5)
	резекция с реконструкцией	4 (13,4)	3 (9,9)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )		24,4±0,21	24,1±0,18

Примечание. ИМТ – индекс массы тела

В нашем исследовании была сформирована третья группа из 36 пациенток с гормонпозитивным РМЖ, которым ранее (сроком от 1 до 3 месяцев) была выполнена радикальная операция на молочной железе. Пациентки имели генитальную патологию: миома матки с дисплазией шейки матки 26 (72,2%), эндометриоз 9 (25,1%), карцинома шейки матки *in situ* 1 (2,7%). Учитывая сочетание гинекологической патологии, гормонпозитивного РМЖ, а также желание женщин о досрочном прекращении фертильной функции, всем пациенткам проведено хирургическое лечение (экстирпация матки с придатками).

Степень распространенности процесса по классификации TNM в группах с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией в таблице 2.3. Группы статистически однородны ( $p>0,05$ ).

**Таблица 2.3** – Характеристика групп пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией, абс. ч. (%)

Показатель		Основная группа III, n=19	Контрольная группа III, n=17
		абс. ч. (%)	абс. ч. (%)
Стадия по TNM	pT1N1M0	3 (15,7)	2 (11,8)
	pT2N1M0	11 (57,9)	10 (58,7)
	pT3N0M0	5 (26,4)	5 (29,5)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )		22,1±0,56	22,5±0,54

Примечание. ИМТ – индекс массы тела

**Третья основная группа (ОГ III):** 19 пациенток, с возрастной медианой 36 лет, средний возраст  $38,4 \pm 1,5$  года, диапазон 31–45 лет, с симптомами ПМЭС, формированием ПКС после экстирпации матки с придатками и курсом КсТ.

**Третья контрольная группа (КГ III):** 17 пациенток, с возрастной медианой 37 лет, средний возраст  $38,1 \pm 1,3$  года, диапазон 30–45 лет, с аналогичным онкологическим диагнозом, сопутствующей генитальной патологией, признаками ПМЭС и ПКС без КсТ.

Анализ клинико-anamнестических данных пациенток в основных и контрольных группах статистически значимых различий по локализации, стадии, гистологическому заключению, сопутствующей патологии не имели, соответствовали возрастной и антропометрическим категориям, проведенному противоопухолевому лечению.

В качестве группы сравнения были обследованы 30 здоровых женщины из числа сотрудников института, возрастная медиана 36 лет, средний возраст  $35,6 \pm 1,2$  года, диапазон 32–45 лет, прошедших курс КсТ. ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ):  $23,5 \pm 0,19$ .

### **2.3 Материально-техническое обеспечение ксенотерапии**

Терапия ксеноном проводилась врачами прошедшими тематический цикл «Применение ксенона в клинической практике», на базе ФГБУ «Учебно-научного медицинского центра» Управления делами Президента Российской Федерации, в условиях отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Законодательной основой методики являлось разрешение на применение новой медицинской технологии от 17.06.2010 г., ФС № 2010/227 «Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз ксенона марки «КсеМед»». Показания к использованию медицинской технологии: коррекция эмоциональных, поведенческих и вегетативных стресс-индуцированных расстройств.

Процедура ксенотерапии проводилась с использованием контура терапевтического для ксеноновой ингаляции с регулировкой газовых потоков – КТК-1 (ТУ 9444-002-39791733-2009). Класс потенциального риска – 2а

(производство ООО «КсеМед», Россия, Моск. Обл., г. Химки, Мичуринский 1-й тупик, д.20; Регистрационное удостоверение № ФСР 20006037 от 5.11.2009 г.; Лицензия на производство и реализацию № 64/0125-Л/02). Состав КТК-1: одноразовый дыхательный контур, клапан выдоха с возможностью работы по открытому и закрытому контурам, газоанализатор комбинированный медицинский «ГКМ-03-Инсовт» (ЗАО «Инсовт» г. Санкт-Петербург, Россия), предназначенный для измерения объемной дозы кислорода и ксенона в бинарной газовой смеси, дозиметр ксеноновый медицинский (ДКМ-01) – для мониторинга концентрации газового потока (мл/мин) ксенона и кислорода в дыхательной смеси (производство ООО «АКЕЛА-Н» Россия), адсорбер с натронной известью для поглощения углекислого газа.

Процедуры КсТ проводились в помещении, оснащеном соответствующей аппаратурой, свето- и звукоизоляцией. Для создания максимального комфорта пациентки во время процедур находились в положении полулежа на функциональной терапевтической кушетке. В целях обеспечения безопасности и объективизации метода КсТ каждая процедура обеспечивалась мониторингом и регистрацией показателей жизненно важных функций организма с определением частоты сердечных сокращений, величины систолического и диастолического артериального давления, параметров насыщения крови кислородом (монитор Nichon-Kohden).

**Противопоказания:** декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, пневмоторакс, индивидуальная чувствительность к препарату, нарушение функции дыхательного центра.

**Ограничение к применению:** нестабильная стенокардия с выраженным недостатком кровообращения, врожденные и приобретенные пороки сердца, острый перикардит, острое нарушение мозгового кровообращения, выраженная дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, шизофрения, внутричерепные опухоли, острые заболевания брюшной полости, парез кишечника.

**Потенциальный риск** – отсутствовал, так как процедуры проводились специалистами, прошедшими обучение и сертифицированными по данной

медицинской технологии, обеспечивался активный мониторинг жизненно важных функций организма.

**Протокол исследования** включал:

- достигнутый процент насыщения ксенона для поддержания целевой концентрации и количество израсходованного ксенона;
- длительность процедуры и факт прерывания процедуры;
- возникшие у пациенток во время процедуры субъективные ощущения и осложнения (функциональные расстройства, психомоторное возбуждение, галлюцинации, иллюзии).

## **2.4 Методы исследования**

На этапе исследования исходного фона пациенток проводили общеклинические исследования (осмотр, общий и биохимический анализ крови, ЭКГ, методы визуализации лучевой диагностики, определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови). Дополнительно, всем пациенткам проводили регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ); анализ биохимических и гормональных показателей; определение индексов интоксикации и идентификацию типов адаптационных реакций.

На втором этапе – повторное исследование в объеме дооперационного, с дополнительным тестированием: визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), цифровая шкала оценки патологических симптомов – ESAS (The Edmonton Symptom Assessment System), в группах с хирургической кастрацией – определение менопаузального индекса (опросник Куппермана-Уваровой).

На третьем этапе – заключительное клинико-диагностическое исследование с итоговой оценкой стандартизированного опросника качества жизни – Medical Outcomes Study Short Form (MOS-SF-36).

Полученные данные фиксировали в «Индивидуальной регистрационной карте»: возраст, рост, вес, диагноз, гистологический анализ, длительность заболевания, сопутствующая патология, объем хирургического вмешательства, течение послеоперационного периода с клиническими проявлениями патологической симптоматики.

### 2.4.1 Электрофизиологическая оценка функционального состояния ЦНС

Оценка реактивности коры головного мозга проводилась с использованием электроэнцефалографического мониторинга биопотенциалов коры головного мозга. ЭЭГ обследование осуществлялось в утренние часы, в затемненной комнате на электроэнцефалографе-регистраторе «Энцефалан ЭЭГР-19/26» (Медиком МТД, Таганрог). Регистрировали 19 монополярных отведений, расположенных по международной системе 10x20: Fp1Fp2F7F3FzF4F8T3C3CzC4T4T5P3PzP4T6O1O2 (фронтальные (F), центральные (C), темпоральные (T), парietальные (P) и окципитальные (O) областей обеих гемисфер неокортекса относительно референтных электродов). С помощью Фурье преобразования (FFT) рассчитывалась спектральная мощность ЭЭГ спокойного бодрствования с закрытыми глазами в диапазоне частот 0,5–18,0 Гц на 30 сек. фрагментах записи. Осуществлялось топографическое картирование мощностного спектра ЭЭГ по частотным диапазонам: 0,5–18,0 Гц на 10 сек. фрагментах ЭЭГ. С помощью программы «Энцефалан-3D» определялась трехмерная локализация источника альфа-ритма, доминирующего в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Для этого на нативной ЭЭГ выделялись 10-секундные фрагменты записи с альфа-ритмом, к которым позже применялись групповые операции для локализации виртуального диполя альфа-ритма. Артефакты были исключены из анализа.

Статистический анализ спектральной мощности ЭЭГ выполнялся с помощью программных средств Statistica 10.0 («StatSoft», США). Для установления факта различий между показателями спектральной мощности ЭЭГ у пациенток с КсТ и без КсТ в группах исследуемых был выполнен анализ rANOVA. Сравнительный анализ спектральной мощности ЭЭГ оценивался между показателями до операции, на 3-и сутки после операции и 9-е сутки после завершения лечения с помощью критерия Стьюдента, с учетом поправки Бонферрони статистически значимым считались значения при  $p < 0,017$ .

### 2.4.2 Гормональные исследования

Определение концентрации гормонов в сыворотке крови производили радиоиммунологическим методом с использованием стандартных тест-наборов РИА

фирмы «Immunotech» производства Чешской республики на радиоизотопном анализаторе «Ариан»: определения лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, прогестерона, эстрадиола, тестостерона, кортизола, тиреоидных гормонов. Учитывая наличие суточных ритмов гормональной секреции, забор крови осуществляли в утренние часы.

#### **2.4.3 Биохимические исследования**

Состояние окислительного метаболизма, интенсивность свободнорадикальных процессов и функционирование антиоксидантной системы в крови пациенток исследовали по следующим показателям:

1. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по количеству диеновых конъюгатов (Копылова Т.Н., 1982), содержанию малонового диальдегида (МДА) – методом с тиобарбитуровой кислотой (Стальная И.Д. и соавт., 1977).
2. Содержание витамина А и Е (Черняускене Р.Ч. и соавт., 1984).
3. Активность супероксиддисмутазы (Fried Raner, 1975).
4. Активность каталазы (Коралюк М.А. и соавт., 1988).
5. Общая перекисная активность (Покровский А.А., 1969).

#### **2.4.4 Определение эндогенной интоксикации**

1. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), который отражал воспалительную реакцию при длительных интоксикационных процессах и хроническом стрессе (2,7–3,7 – условная норма; 3,6–4,8 – средняя степень; 5,8–8,5 – тяжелая степень; выше 8,6 усл. ед. – крайне тяжелая степень интоксикации) (Островский В.К., 2011).

2. Лимфоцитарный индекс (ЛИ), отражал состояние клеточного и гуморального звена иммунитета, нарушение обменных процессов с формированием сдвига в сторону ацидоза или алкалоза (норма 0,41–0,03 усл. ед.) (Сперанский И.И., 2009).

3. Ядерный индекс (ЯИ), характеризовал скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, длительность циркуляции в кровяном русле

(ЯИ=0,05–0,1 удовл.; 0,3–1,0 – средней тяжести; более 1,0 – состояние расценивается как тяжелое) (Даштаянц Г.А., 1978; Сперанский И.И., 2009).

4. Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) с экспресс определением реактивности организма на раздражение (норма  $1,96 \pm 0,56$ ) (Яблучанский Н.И. и соавт., 1983).

#### **2.4.5 Определение типа общих неспецифических адаптационных реакций**

Подсчет содержания клеточных элементов крови в мазках периферической крови проводили с помощью лейкограммы Шилинга. Для идентификации адаптационной реакции оценивали сигнальный критерий – уровень лимфоцитов (лф): стресс (С) – менее 20% лф, тренировка (ТР) – 21–27% лф, спокойная активация (сА) – 28–33% лф, повышенная активация (пА) – 33–40% лф, переактивация (ПеА) – свыше 40%, а по уровню эозинофилов, моноцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также общего числа лейкоцитов определяли степень напряженности или гармоничности реакций. После идентификации индивидуального типа адаптационной реакции проводился внутригрупповой кластерный анализ с определением объема кластера каждой реакции в групповой выборке и установления их общей структуры. Далее производился расчет коэффициента соотношения антистрессорных (АС) и стрессорных (С) реакций ( $K=AC/C$ ), как синтетического показателя, отражающего качество состояния больных в данной группе (Гаркави Л.Х., 2003; Шихлярова А.И., 2006). Затем проводили межгрупповое сопоставление значений антистресс/стресс для оценки их динамики на этапах исследования.

#### **2.4.6 Методы исследования показателей качества жизни**

##### **Менопаузальный индекс**

Оценка качества жизни женщин, с хирургической кастрацией определяется по менопаузальному индексу (ММИ) (Н. Курреман, в модификации Е.В. Уваровой), который учитывает нейровегетативные проявления (колебания артериального давления, вестибулопатии, головную боль, потливость, ознобы, нарушение сна, нарушение сердечного ритма); психоэмоциональные нарушения (депрессии,

снижение памяти, утомляемость) и метаболические нарушения (Вихляева Е.М., 2008). Выраженность каждого симптома определяется по балльной шкале: 0 – нет симптоматики, 1 балл – легкое проявление, 2 балла – средняя степень, 3 балла – выраженные проявления. Сумма баллов определяет степень выраженности симптоматики: 12–34 балла – легкая степень, 35–58 – средняя степень, более 58 баллов – тяжелое течение ПКС. К легкой форме течения относится общее удовлетворительное состояние пациентки с сохраненной работоспособностью. При среднетяжелом течении – наблюдается ухудшение общего состояния пациенток, снижение работоспособности. Тяжелая форма ПКС сопровождается выраженными вегетативными и эмоциональными симптомами (опросник Куппермана-Уваровой; «Приложение 1: таблица 1; таблица 2») (Доброхотова Ю.Э., 2004).

**Стандартизированный опросник Эдмонтонской системы оценки патологических симптомов** (The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)). Проявление симптомов оценивали в баллах от 1 до 10, по степени интенсивности: 1–3 балла – не значительно выражен симптом; 4–6 баллов – умеренно выраженный симптом; 7–10 баллов – значительно выражен симптом (Ионова Т.И. и соавт., 2017).

**Адекватность обезболивания** определяли по графической визуально-аналоговой шкале (ВАШ): 0 баллов – нет боли, 10 баллов – максимальная боль. Пациентки определяли свои болевые ощущения на 3-и сутки после хирургического лечения (Овечкин А.М., 2012; Huskisson E.C., 1974).

**Стандартизированный опросник качества жизни: Medical Outcomes Study Short Form (MOS-SF-36)**, состоит из 36 пунктов и 8 шкал («Приложение 1: MOS-SF-36»). Показатели варьируют от 1 до 100, где 100 характеризуется полным здоровьем. Высокая балльная оценка указывает на лучшее качество жизни. Анкетирование проводилось на третьем этапе исследования, шкалы 4–8 отражают определенные временные параметры, были адаптированные нами относительно послеоперационного периода. 1–4 шкалы формируют показатель «физический компонент здоровья», шкалы 5–8 составляют «психологический компонент здоровья» (Новик А.А. и соавт., 2002; Ware J.E., 1993).

1. Physical Function (PF): физическое функционирование.
2. Role Physical (RP): состояние здоровья и ролевое функционирование.
3. Bodily Pain (BP): интенсивность боли.
4. General Health (GH): самооценка физического здоровья.
5. Vitality (VT): возможность ощущения энергии жизненных сил.
6. Social Functioning (SF): социальное функционирование, степень влияния физического здоровья на ограничение социальной активности.
7. Role Emotional (RE): эмоциональное состояние.
8. Mental Health (MH): самооценка психического здоровья.

**Опросник самооценки функционального состояния** (Гаркави Л.Х., 2003).

Использование 10 критериев общего соматического состояния пациента: психоэмоциональное состояние (тревога, раздражительность, оптимизм, угнетенность), работоспособность, утомляемость и активность, вегетативные изменения (нарушения сна и аппетита) («Приложение 1: таблица 3»).

## **2.5 Статистическая обработка**

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Полученные данные обработаны стандартными статистическими методиками (Statistica, 10. Microsoft Excel). При сравнении групп с ненормальным распределением признаков использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Для сравнения изменения спектральной мощности биоэлектрической активности мозга на разных этапах лечения применялся критерий Стьюдента. Анализ  $r$ ANOVA был использован для сравнения организации биоэлектрической активности между показателями у пациенток контрольной и основной групп. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОТЕРАПИИ ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ РШМ И РМЖ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ЭТАПЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Выбранное нами направление исследования объясняется стремлением улучшить качество жизни женщин молодого возраста со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы, напрямую связанного с персонализацией подходов для формирования полисистемного адаптивного ответа организма на используемый лечебный фактор, с достижением адекватного реагирования, включая реактивность психосоматической сферы, регресс интоксикации и послеоперационных болевых ощущений. Хирургический этап комбинированного лечения злокачественных опухолей репродуктивной системы сопряжен с удалением яичников, как вариант хирургического вмешательства при генитальном раке, и как один из возможных вариантов лечения гормонпозитивного РМЖ в сочетании с сопутствующей гинекологической патологией в молодом возрасте.

За временной интервал 2016–2018 гг. в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте с диагнозом РШМ прооперированы 564 пациентки, из них 316 – репродуктивного возраста. С диагнозом РМЖ хирургическое лечение получили 1537 пациенток, в возрасте до 45 лет – 353 пациентки. Эти показатели отражают общие тенденции в онкологии и соответствуют официальным данным заболеваемости злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы.

В данной главе представлены непосредственные результаты влияния лечебного фактора – ксеноотерапии (КсТ) на процессы течения посткастрационного и постмастэктомического синдромов, с развитием интегрального адаптационного и психоэмоционального ответа на проводимое лечение у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ.

### **3.1 Разработка алгоритма ксенотерапии для купирования патологических синдромов у больных РШМ и РМЖ**

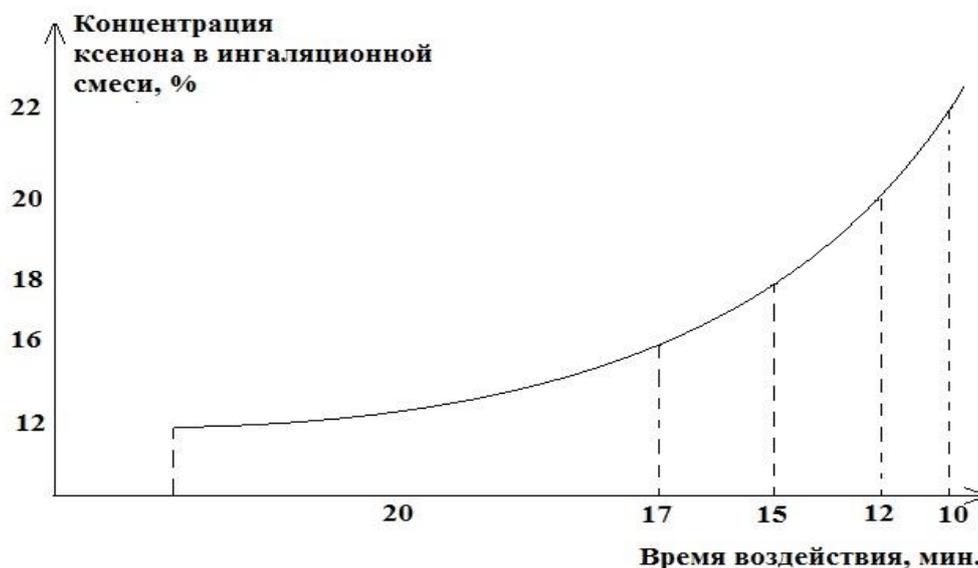
В разработку способа коррекции патологических расстройств в раннем послеоперационном периоде с характерными клинико-функциональными изменениями была заложена патогенетическая обоснованность и полифункциональность выбранной методики. Концепция разработки методики экспоненциального программирования низкодозной ксенотерапии базируется на подборе индивидуальных и комфортных доз медицинского препарата (в концентрации кислородно-ксеноновой смеси). Проведение математических расчетов концентрации ксенона и времени его действия обеспечило реципрокные отношения этих параметров и явилось ключевым фактором эффективности лечения. Методологическими критериями обоснования выбора корректирующей терапии стали систематизация и анализ регистрируемых параметров функциональных резервов организма на этапах исследования с учетом течения ПКС и ПМЭС. Анализ научных данных и исследование периодичности неспецифических адаптационных реакций организма позволили разработать способ моделирования антистрессорных реакций с формированием благоприятного уровня реактивности организма женщин со злокачественными опухолями репродуктивных органов на хирургическом этапе комбинированного лечения.

Коррекция патологических синдромов, в том числе и эстрогендефицитных состояний, достигалась тем, что пациенткам в послеоперационном периоде с 4 по 8 сутки включительно при формировании системных нарушений и дестабилизации психофизиологического статуса назначалась антистрессорная терапия ксенон-кислородными смесями, ксенотерапия (КсТ) (5 процедур в утренние часы). Временные интервалы и длительность курса соответствовали технологии-прототипу (глава 2: количество процедур от 5 до 10) и были обусловлены сроками госпитализации, возможностью купирования манифестации ПКС на 3–4 сутки после удаления яичников, что соответствовало литературным данным (Мамаева С.М., 2018), а также полным регрессом на 3-и сутки

послеоперационного пареза кишечника, что являлось бы относительным противопоказанием к проведению КсТ. Всем пациенткам предоставляли данные о применении ксенона в медицине, об отсутствии токсичности и канцерогенности, объясняли суть манипуляции, противопоказания, выясняли аллергический анамнез, оформляли информированное согласие на проведение исследований и обработку персональных данных.

Выбор процентного содержания медицинского ксенона в ксенон-кислородной смеси проводился с учетом минимального порога восприятия препарата, с ежедневным изменением времени процедуры и расчетной «дозы» ксенона в соответствии с экспоненциальной зависимостью и коэффициентом 0,8. Критериями эффективного насыщения ксеноном являлись клинические проявления в виде поверхностного сна, урежение, относительно исходных данных, частоты дыхания и сердечных сокращений. Как правило, первая процедура начиналась с подачи концентрации ксенона 12–14% в объеме вдыхаемой смеси, с достаточной экспозицией для насыщения в течение 20 минут. Подача ксенон-кислородной смеси осуществлялась через закрепленную на лице маску, первые 1–2 минуты пациентка дышала смесью воздуха с повышенной концентрацией медицинского кислорода 35–40% по «полуоткрытому» контуру при скорости газопотока 4–6 л/мин (с целью дегидрогенизации – удаления из организма свободного и растворенного азота). Затем, постепенно, проводилась подача малой концентрации ксенона 10–12% в дыхательную смесь, дыхание осуществлялось по «закрытому» контуру (объем газового мешка – 5 литров), при достижении клинических проявлений насыщения подача ксенона прекращалась. Цель малой концентрации ксенона в смеси – достижение комфортного состояния пациента и поверхностного сна без проявления токсических симптомов, таких как головокружение, онемение конечностей, тошнота и рвота. В период завершения процедуры после прекращения подачи ксенона постепенно увеличивалась скорость подачи кислорода и перевод дыхательного контура в «полузакрытый» контур. После завершения процедуры пациентки находились в состоянии поверхностного сна в течение 10–15 мин. При проведении

последующих процедур параметры концентрации ксенона и экспозиции реципрокно изменялись, с повышением концентрации ксенона сокращалась временная экспозиция: 2-я процедура – 14–16%, 17 мин., 3-я – 16–18%, 15 мин., 4-я – 18–20%, 12 мин., 5-я – 20–22%, 10 мин (рисунок 3.1).



**Рисунок 3.1** – Расчетная экспоненциальная кривая дозового алгоритма КсТ, отражающая увеличение концентрации ксенона в ксенон-кислородной смеси (по вертикали), с уменьшением экспозиции воздействия (по горизонтали)

Важным аспектом методики являлось соблюдение безопасности процедур, так как у женщин в ранний послеоперационный период возможны индивидуальные реакции на различные концентрации ксенона, которые могут провоцировать угрожающие брадикардию и нарушения сердечного ритма. В нашем исследовании, при проведении КсТ гемодинамические показатели пациенток варьировали в пределах физиологических норм, нарушений дыхания и газообмена зафиксировано не было, во время процедур отсутствовало состояние возбуждения. Успехом процедур и всего курса терапии являлось взаимопонимание между врачом и пациентом.

Таким образом, предложенный алгоритм малых концентраций ксенона минимизирует риск развития гипоксии, не вызывает нарушений процессов газообмена, риск токсических проявлений в виде угнетения сознания отсутствует, у пациентов не возникают психопатологические расстройства в виде

психомоторных возбуждений, тревоги и страха, отсутствуют симптомы обмана восприятия (иллюзии и галлюцинации). Преимуществом данной методики является безопасность, легкая управляемость, хорошая переносимость и комфортность. Непосредственным эффектом процедуры было обезболивающее действие ксенона. В итоге, проведение курса КсТ позволило достигнуть регресса патологической симптоматики, что способствовало позитивному настрою на продолжение лечения.

Методики ксенонотерапии в онкологии разработаны нами и подтверждены патентами:

1. Способ коррекции гормонального статуса при посткастрационном синдроме у больных РШМ репродуктивного возраста. Патент 2619341 от 15.5.2017. Авторы: Кит О.И., Франциянц Е.М., Попова Н.Н., Моисеенко Т.И., Меньшенина А.П., Шихлярова А.И., Горошинская И.А.

2. Способ коррекции эстрогендефицитных состояний у больных пременопаузального периода с диагнозом гормонпозитивный РМЖ при формировании невротической и соматической симптоматики в виде острого стресса и проявлений постовариэктомического синдрома. Патент 2675773 от 14.12.2017. Авторы: Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Попова Н.Н., Меньшенина А.П., Арапова Ю.Ю., Протасова Т.П.

### **3.2 Определение степени тяжести посткастрационного синдрома у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ с хирургической кастрацией и применением ксенонотерапии**

Тотальная овариоэктомия в раннем послеоперационном периоде вызывает ряд нейроэндокринных нарушений, с вегетативными всплесками в виде так называемых «приливов», приступов потливости, слабости, болью в различных группах мышц, а также синкопально-гемодинамическими расстройствами с эмоциональной лабильностью (плаксивостью, агрессивностью и т.д.). Степень тяжести ПКС оценивается по результатам модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куррегман в модификации Е.В. Уваровой (Вихляева Е.М., 2008). В таблице 3.1 представлены результаты ММИ с определением степени тяжести

ПКС: на 3-и сутки после РЭМП и итоговые результаты на 9-е сутки после лечения с КсТ и без таковой.

**Таблица 3.1** – Определение степени тяжести ПКС у пациенток с диагнозом РШМ с применением КсТ в раннем послеоперационном периоде

Степень тяжести ПКС	После операции, n=60		Основная группа I, КсТ, n=32		Контрольная группа I, без КсТ, n=28		p
	%	баллы	%	баллы	%	баллы	
Легкая	39,4	26,9±3,7	55,6	18,2±2,6	23,3	24,4±2,9	0,7
Средняя	39,6	47,4±3,0	39,4	36,3±1,1	56,3	47,4±3,0 *	0,02
Тяжелая	21,0	68,2±4,1	5,0	57,5±1,5	21,3	66,1±2,1 *	0,03

Примечание. \* – статистически значимое отличие в контрольной группе от основной группы (p<0,05). ПКС – посткастрационный синдром; КсТ – ксенонотерапия

У всех пациенток с диагнозом РШМ, на 3-е сутки после операции был проведен анализ структуры клинических проявлений ПКС. По данным параметрам основная и контрольная группы были сопоставимы, статистические различия были не достоверны (p<0,2). Показатели основных ранневременных менопаузальных нейровегетативных и эмоциональных расстройств, представлены в таблице 3.2.

**Таблица 3.2** – Структура клинических проявлений ПКС у больных РШМ, в зависимости от проведенного лечения, с применением КсТ и без таковой, абс. ч. (%)

Показатель	Основная группа I, КсТ, (n=32)	Контрольная группа I, без КсТ, (n=28)	p
Повышение АД	18 (56,2)	20 (71,4)	
Головокружение	16 (50,0)	18 (64,2)	
Потливость	12 (37,5)	22 (78,5)	0,01
Приливы жара	14 (43,7)	22 (78,5)	0,01
Аритмия	12 (37,5)	10 (35,7)	
Нарушение сна	8 (25,0)	28 (100,0)	0,02
Апатия	6 (18,7)	24 (85,6)	0,01
Повышенная утомляемость	4 (12,5)	22 (78,5)	0,01
Снижение работоспособности	4 (12,5)	24 (85,6)	0,03
Тревожность	8 (25,0)	20 (71,4)	0,02
Нарушение углеводного обмена	4 (12,5)	4 (14,2)	

Примечание. КсТ – ксенонотерапия

В клинической картине после РЭМП у всех пациенток преобладали психоэмоциональные нарушения: апатия в 60 (100%), повышенная утомляемость у 45 (74,7%), тревожность у 40 (66,4%), нарушение сна у 35 (58,1%) пациенток. Нейровегетативные проявления: повышение артериального давления у 37 (61,4%); потливость у 44 (73,1%); приливы жара у 36 (59,7%); головная боль 33 (54,7%); головокружение у 32 (53,1%) пациенток. Данные нашего исследования соответствуют литературным источникам (Самушия М.А., 2015; Шушпанова О.В., 2017). После лечения в контрольной группе без КсТ значимо чаще отмечалась вегетативная симптоматика (приливы жара и потливость) и психоэмоциональные жалобы (нарушения сна, апатия, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, тревожность) ( $p < 0,001$ ). Оценка результатов субъективных данных ПКС показала значительные статистические различия психологического и вегетативного состояния пациенток при проведении послеоперационного лечения с курсом КсТ и без таковой.

Во время нашего исследования, при формировании групп пациенток репродуктивного возраста с ПКС, мы столкнулись с проблемой развития данной патологии у женщин с гормонпозитивным РМЖ. В анамнезе им в период от 1 до 3 месяцев была выполнена радикальная операция на молочной железе и назначен курс адъювантной гормонотерапии. Далее, при контрольном осмотре выявлена генитальная патология требующая проведение операции в объеме экстирпация матки с придатками (глава 2). В итоге, была сформирована группа из 36 пациенток с признаками ПМЭС и ранними признаками ПКС.

Известно, что терапия при гормонпозитивном РМЖ, по действующим клиническим рекомендациям, при сохранной менструальной функции на момент начала лечения, сопровождается исключением функции яичников с помощью любого доступного способа: лекарственного (вызывает обратимое подавление функции яичников), лучевого (не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников), хирургического (вызывает необратимое исключение функции яичников) (Жукова Л.Г. и соавт., 2018). В молодом возрасте отдается предпочтение способам с обратимой функциональной активностью яичников, но,

несмотря на возрастную категорию, при клинически значимой сопутствующей генитальной патологии (миома матки, кисты яичников, эндометриоз, карцинома шейки матки *in situ*) и решением пациенток о досрочном прекращении фертильной функции, выполняется хирургическая кастрация. Вместе с тем, возникает дилемма компенсации функции яичников: в данной группе пациенток с эстрогензависимыми злокачественными опухолями молочной железы: традиционная менопаузальная гормональная терапия, оказывающая эстрогенный, гестагенный, андрогенный эффекты – противопоказана (Манушарова Р.А. и соавт., 2008; Reinbolt R.E., 2015). Купирование патологической симптоматики у данных пациенток происходит длительно за счет собственных восстановительных резервов организма с применением фитотерапии, психотерапии и антистрессорной фармакотерапии (Лактионов К.П., 2015).

Варианты течения и тяжесть посткастрационных изменений у пациенток с диагнозом гормонположительный РМЖ после хирургической кастрации малоизучены и недостаточно отражены в литературных источниках. В нашем исследовании данная проблема рассмотрена более детально.

Показатели степени тяжести ПКС у пациенток, перенесших хирургическую кастрацию, отображены в таблице 3.3.

**Таблица 3.3** – Степень тяжести ПКС у больных РМЖ и хирургической кастрацией с применением КсТ в раннем послеоперационном периоде

Степень тяжести ПКС	После операции, n=36		ОГ III, КсТ, n=19		КГ III, без КсТ, n=17		p
	%	баллы	%	баллы	%	баллы	
Легкая	7,3	22,6±3,5	74,6	19,3±2,8	11,8	24,4±2,9	0,8
Средняя	19,8	41,2±3,1	12,8	37,2±1,3	58,7	48,8±1,4*	0,002
Тяжелая	72,9	61,3±4,2	12,6	54,0±1,2	29,5	68,1±2,1*	0,001

Примечание: \* – статистически значимое отличие показателей в контрольной группе от основной группы ( $p < 0,05$ ); ПКС – посткастрационный синдром; КсТ – ксенонотерапия

Как видно из таблицы 3.3, на 3-и сутки после гинекологической операции, легкая степень ПКС у больных РМЖ с хирургической кастрацией встречалась с наименьшей частотой, с доминированием тяжелой степенью ПКС. Сопоставляя

данные полученные после КсТ, было отмечено, что в основной группе статистически значимо снизился ММИ средней и тяжелой степени (в 4,8 и 2,4 раза соответственно) с заметным уменьшением цифрового значения баллов. Изменение коэффициента ММИ четко продемонстрировало результативность используемой методики КсТ в условиях симультанного течения ПМЭС и ПКС у молодых пациенток с диагнозом гормонпозитивный РМЖ.

В группе из 36 пациенток на 3-и сутки после гинекологической операции, клиническа ПКС представлена: снижением работоспособности и нарушением сна у 36 (100%), апатией у 32 (86,5%), тревожность у 35 (95,4%). Вегетативная симптоматика имела довольно выраженные проявления: повышение артериального давления 22 (61,6%); потливость у 24 (67,2%); приливы жара у 24 (67,2%); головная боль у 28 (78,4%); головокружение у 28 (78,4%); боли в мышцах и аритмия у 15 (42,0%) пациенток. Анализ субъективных данных динамики ПКС у пациенток с гормонпозитивным РМЖ с применением КсТ, значимо отличается от результатов лечения пациенток без КсТ, данные представлены в таблице 3.4.

**Таблица 3.4** – Динамика клинических проявлений ПКС у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией с применением КсТ и без таковой, абс. ч. (%)

Показатель	ОГ III КсТ (n=19)	КГ III, без КсТ (n=17)	P
Повышение АД	7 (36,4)	13 (75,4)	0,01
Головная боль	7 (36,4)	9 (52,2)	0,01
Головокружение	5 (26,3)	9 (52,2)	0,01
Потливость	5 (26,3)	13 (75,4)	0,01
Приливы жара	5 (26,3)	13 (75,4)	0,01
Нарушение сна	7 (36,4)	15 (87,0)	0,02
Апатия	5 (26,3)	13 (75,4)	0,01
Повышенная утомляемость	2 (10,4)	13 (75,4)	0,01
Снижение работоспособности	7 (36,4)	10 (58,8)	0,03
Тревожность	5 (26,3)	10 (58,8)	0,02
Снижение аппетита	7 (36,4)	6 (34,8)	
Боли в мышцах	5 (26,3)	15 (87,0)	0,01

Примечание. ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, КсТ – ксенонотерапия

Практически определена положительная динамика регресса патологического симптомокомплекса с возможностью улучшения качества жизни пациенток в раннем послеоперационном периоде после двух последующих операций на органах репродуктивной системы.

### **3.3 Определение оценки качества жизни у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ после хирургического лечения с применением ксенонотерапии**

К основным задачам специализированной онкологической помощи относится восстановление или сохранение достойного качества жизни онкологическим больным (Куприянова И.Е. и соавт., 2014; Масляков В.В. и соавт., 2014). Пациентки с опухолевыми заболеваниями репродуктивной системы сталкиваются с новыми жизненными ситуациями, такими как витальная угроза, необходимость хирургического, химио- и лучевого лечения, утрата привычного уклада жизни (Орлова М.М., 2017). Критерием оценки эффективности проведенного лечения, а также определение психоэмоционального статуса, социального функционирования пациента в условиях болезни, прогностического течения онкологического процесса является исследование показателей качества жизни (Куприянова И.Е., 2014). Для оценки интенсивности симптомов, на этапах исследования, мы использовали стандартизированный Эдмонтонский опросник – ESAS (The Edmonton Symptom Assessment System), рекомендованный для функциональной оценки состояния онкологических больных. Опросник дает возможность оценить выраженность 9-ти наиболее часто встречающихся у онкологических больных симптомов (тошнота, слабость, боль, одышка, общее состояние здоровья, а также подавленность, тревожность, нарушение сна и аппетита) (Ионова Т.И. и соавт., 2017).

В результате лечения в группе РШМ с КсТ установлено статистически значимое снижение оценочных баллов и частоты проявления плохого самочувствия, боли, тошноты, угнетенности и тревожности. Нарушение сна, аппетита, слабость – статистических подтверждений не имели.

Фиксированные ответы в группе больных РШМ отражены в таблице 3.5.

**Таблица 3.5** – Показатели интенсивности симптомов у пациенток с диагнозом РШМ после хирургического лечения с применением КсТ (стандартизированный опросник ESAS)

Показатель	После операции, n=60		ОГ I, КсТ, n=32		КГ I, без КсТ, n=28		p
	%	баллы	%	баллы	%	баллы	
Плохое самочувствие	27,2	3,6±1,2	25,6	1,2±0,2	42,0	4,6±0,2*	0,02
Одышка	13,6	0,7±0,1	12,0	0,2±0,1	14,2	0,5±0,1	0,4
Боль	84,8	5,2±1,1	6,4	1,1±0,1	42,0	5,8±1,2*	0,04
Тошнота	59,2	3,3±0,8	6,4	1,1±0,1	42,0	4,6±0,1*	0,03
Слабость	84,8	4,1±1,3	48,0	2,1±0,3	93,0	2,8±1,2	0,2
Угнетенность	56,0	5,1±1,2	12,8	1,8±0,2	45,2	5,2±1,1*	0,04
Нарушение сна	59,2	3,8±1,1	25,6	2,1±0,3	100,0	3,2±1,1	0,6
Нарушение аппетита	13,6	2,7±0,9	12,8	1,9±0,2	14,2	1,8±0,2	0,4
Тревожность	65,6	6,1±1,8	25,6	3,1±1,1	70,2	5,6±0,3*	0,02

Примечание. \* – статистически значимое отличие показателей в контрольной группе от основной группы (p<0,05)

В основной группе пациенток с диагнозом РМЖ после КсТ наблюдается аналогичная динамика нормализации субъективного состояния, значимо отличающаяся от контрольных значений по констатации значительного улучшения самочувствия, снижения подавленности, слабости, нарушений сна, тревожности данные отображены в таблице 3.6.

**Таблица 3.6** – Показатели интенсивности симптомов у пациенток с диагнозом РМЖ после хирургического лечения с применением КсТ (стандартизированный опросник ESAS)

Показатель	После операции, n=60		ОГ II, КсТ, n=30		КГ II, без КсТ, n=30		p
	%	баллы	%	баллы	%	баллы	
Плохое самочувствие	66,6	4,6±1,4	23,1	3,2±1,2	59,4	6,6±0,7*	0,02
Боль	33,9	4,2±1,6	6,6	2,1±0,1	12,4	2,8±1,2	0,9
Слабость	59,4	4,9±1,4	39,6	1,1±0,6	79,2	5,6±0,2*	0,01
Подавленность	49,5	4,1±1,5	6,4	1,6±0,4	39,9	5,8±0,4*	0,03
Нарушение сна	85,8	6,8±3,1	26,2	1,1±0,3	72,6	4,2±0,1*	0,01
Тревожность	72,6	5,1±2,4	33,3	2,9±0,5	62,7	4,9±0,3*	0,04

Примечание: \* – статистически значимое отличие показателей в контрольной группе от основной группы (p<0,05)

Исследование стандартизированного опросника ESAS в группе пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией показали, что в зависимости от проводимого лечения с дополнительным применением КсТ, наблюдались следующие клинические проявления, представленные в таблице 3.7.

**Таблица 3.7** – Показатели интенсивности симптомов у больных РМЖ после хирургической кастрации и применения КсТ (стандартизированный опросник ESAS)

Показатель	После операции, n=36		ОГ III, КсТ, n=19		КГ III, без КсТ, n=17		p
	%	баллы	%	баллы	%	баллы	
Плохое самочувствие	78,4	5,8±2,4	26,3	1,1±0,1	86,0	5,6±0,2*	0,02
Одышка	5,6	1,7±0,1	5,2	1,4±0,2	5,6	1,7±0,1	0,8
Боль	67,2	5,2±2,6	13,2	1,1±0,3	34,2	4,8±0,2*	0,01
Тошнота	25,2	2,2±0,5	5,2	1,1±0,2	11,8	2,6±0,8	0,8
Слабость	25,2	3,9±1,1	13,2	1,2±0,1	75,4	6,8±0,2*	0,03
Подавленность	78,4	5,9±2,5	13,2	1,9±0,2	34,2	2,2±1,2*	0,01
Нарушение сна	100	6,2±2,9	36,8	3,7±0,2	87,0	4,9±2,8*	0,04
Нарушение аппетита	25,2	2,7±1,9	36,8	3,6±1,2	34,8	3,8±1,2	0,8
Тревожность	95,2	5,9±2,7	26,3	1,9±0,1	58,8	6,5±0,2*	0,01

Примечание: \* – статистически значимое отличие показателей в контрольной группе от основной группы (p<0,05)

Более чем в 3 раза по сравнению с контролем отмечена снижение частоты проявлений плохого самочувствия, отмечено урежение в 5,8 раз состояния слабости, в 2,3–2,8 раз снизилась частота ощущения подавленности, тревожности, нарушений сна и аппетита.

### **3.4 Определение адекватности обезболивания у больных РШМ в послеоперационном периоде с применением ксенонотерапии**

В комплексе комбинированного лечения онкологических больных хирургический компонент является одним из основных. Послеоперационная боль – неизбежный симптом прооперированного пациента, обусловленный хирургическим повреждением тканей, наличием дренажей и, в ряде случаев, развитием послеоперационных осложнений. Однако послеоперационная боль

обычно недооценивается и может приводить к кардиореспираторным, тромбоэмболическим и другим осложнениям (Gerbeshagen Н., 2013). Онкологические пациенты более других нуждаются в защите от операционной агрессии, связанной с радикализмом, удалением регионарных лимфатических коллекторов, с актуализацией вопроса об эффективных методах купирования боли в раннем послеоперационном периоде. Изменение агрегатного состояния фосфолипидов и липопротеидов под действием ксенона позволяет изменять скорость деполяризации и реполяризации мембран синаптического звена болевых рецепторов, что дает возможность изменить скорость прохождения болевого импульса и использовать эти явления для обезболивающего эффекта (Назаров Е.И., 2016). В настоящее время в ряде работ показана перспективность применения субнаркологических доз ксенона в качестве фактора сопроводительной терапии в комплексном лечении больных с различными патологическими процессами, в том числе купирование хронического болевого синдрома (Беззубов И.И., 2017; Stoppe С. et al., 2011).

Сравнительный анализ анальгетического действия ксенона проводили у 60 пациенток с диагнозом РШМ, которым были выполнены плановые оперативные вмешательства в условиях общей анестезии без применения регионарных и локальных методов обезболивания в объеме РЭМП (Piver III), т.е. операции, которые имеют среднюю травматичность. Показатели длительности хирургического вмешательства, объем кровопотери и интраоперационные осложнения, значимых различий в основной и контрольной группах не имели. Пациенткам основной группы, помимо этапного обезболивания, в качестве сопроводительной терапии в раннем послеоперационном периоде был проведен курс КсТ. Пациентки контрольной группы в послеоперационном периоде получали только стандартную обезболивающую терапию.

Для оценки выраженности субъективных проявлений болевого синдрома использовали опросный лист с 10-балльной графической визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) (Овечкин А.М., 2015; Huskisson F.C., 1976). Интенсивность боли оценивали в покое и при умеренной физической нагрузке на 3-и и 9-е сутки после

операции РЭМП. Установлено, что на 3-и сутки после операции у всех пациенток в группе РШМ средний уровень боли составил 3,7 балла (диапазон 2–4). При этом 36,5% пациенток зафиксировали боль в области послеоперационной раны в покое, а 69,7% – боль при незначительной нагрузке (при перемещении в кровати). После завершения курса КсТ в основной группе жалобы на болевые ощущения предъявляли 12,4% пациенток, тогда как в контрольной группе – 32,1%, данные отражены в таблице 3.8.

**Таблица 3.8** – Показатели ВАШ боли у больных РШМ после РЭМП с КсТ

Показатель	3-и сутки после операции, n=60		ОГ I (9-е сутки после оп.) КсТ, n=32		КГ I (9-е сутки после оп.) без КсТ, n=28		p
	%	баллы	%	баллы	%	баллы	
Боль в покое	36,5	3,7±1,1	12,4	1,8±0,3	32,1	2,8±0,2*	0,02
Боль при нагрузке	69,7	4,4±1,3	18,7	2,0±0,5	39,2	3,4±0,3*	0,03

Примечание. \* – статистически значимое отличие показателей в контрольной группе от основной группы ( $p < 0,05$ ). ВАШ – визуально-аналоговая шкала, РЭМП – расширенная экстирпация матки с придатками, КсТ – ксенонотерапия

Отмечено, что уже после первой процедуры ксеноном: все пациентки – 96,8%, кроме одной, отметили полное купирование болевой симптоматики в покое и значительное снижение болевых ощущений при нагрузке. Обезболивающий эффект сохранялся в течение 20–24 часов, что позволило снизить количество вводимых обезболивающих препаратов и полностью отказаться от введения опиоидных наркотических анальгетиков в основной группе. Также обращает на себя факт купирования в 100% мигренозной боли в 4-х случаях, после однократной процедуры КсТ, без использования дополнительных медикаментов.

### **3.5 Оценка физического и психологического компонентов здоровья у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ**

Для интегральной оценки качества жизни пациенток, прошедших хирургическое лечение с диагнозом РШМ и РМЖ в нашей работе мы использовали актуальный в онкологических исследованиях общий опросник MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form), разработанный в 1993 году в США J.E. Ware (Ware J.E., 1973; Hawker GA, 2011; Astin J.A., 2013) и

модифицированный Российским Межнациональным Центром исследования качества жизни г. Санкт-Петербург (Новик А.А. и соавт., 2002).

Анализ данных опросника показал, что в послеоперационном периоде у пациенток основных и контрольных групп качество жизни находилось на достаточно высоком уровне (показатели выше 50%) как со стороны физического, так и психического здоровья. Об этом свидетельствуют обобщенные показатели физического и психического компонентов здоровья. Так, у пациенток РШМ в основной группе физическое здоровье в среднем оценивается на  $64,8 \pm 5,2\%$ , психическое – на  $65,1 \pm 5,4\%$ , что статистически значимо не отличается от соответствующих показателей у пациенток контрольной группы –  $65,0 \pm 18,7$  и  $66,97 \pm 18,8\%$  соответственно (таблица 3.9).

**Таблица 3.9** – Показатели физического и психологического компонентов здоровья у пациенток с диагнозом РШМ после завершения КсТ, у.е.

Основная группа I, КсТ (9-е сутки п/оп.)		Контрольная группа I, без КсТ (9-е сутки п/оп.)	
Общий РН	Общий МН	Общий РН	Общий МН
$64,8 \pm 5,2$	$65,1 \pm 5,4$	$65,0 \pm 18,7$	$66,97 \pm 18,8$

Примечание. РН – физический компонент здоровья, МН – психический компонент здоровья; п/оп – после операции; КсТ – ксенонотерапия

У больных РШМ с КсТ, отмечаются высокие значения шкал, отвечающих за физический и психический компоненты здоровья. Согласно данным опросника, максимальные медианы были по шкалам интенсивности боли (BP) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), у 75% респондентов, их медианы составили 100%, что свидетельствует об отсутствии болевых ощущений и хорошем эмоциональном настрое. У 75% пациенток максимальные медианы в 100% отмечены по шкалам с физическим компонентом здоровья: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), что свидетельствует об их высокой физической активности и работоспособности. Значения шкал, психического компонента здоровья, у пациенток РШМ с КсТ, достаточно высоки >50%: медиана шкалы жизненной активности (VT) равна 70%, социальное

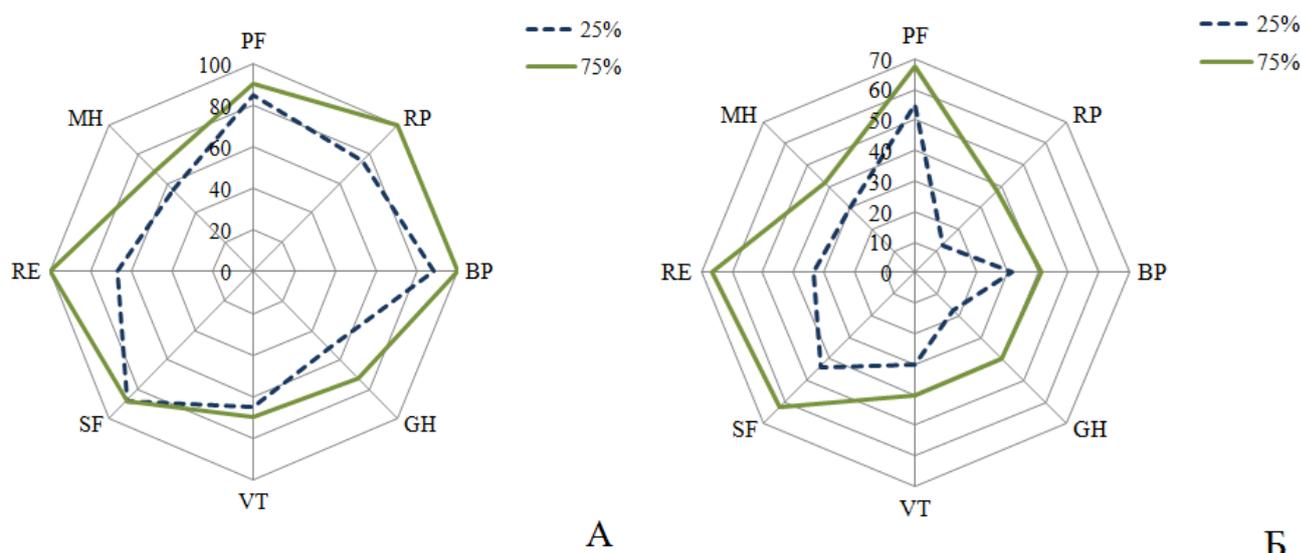
функционирование (SF) – 87,5%, психическое состояние (МН) – 62%. Показатели восьми шкал опросника SF-36 представлены в таблице 3.10.

**Таблица 3.10** – Значения восьми шкал опросника SF-36 у пациенток с диагнозом РШМ, у.е.

Шкала	Основная группа I, КсТ			Контрольная группа I, без КсТ			Уровень значимости между группами, p
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
PF	85	85	90	60	55	67,5	0,01*
RP	87,5	75	100	25	12,5	37,5	0,01*
BP	100	88	100	36,5	31,5	41	0,01*
GH	61	52	72	27,5	17,5	40	0,01*
VT	70	65	70	35	30	40	0,01*
SF	87,5	87,5	87,5	56,3	43,8	62,5	0,01*
RE	100	66,7	100	33,3	33,3	66,5	0,01*
МН	62	56	68	34	30	42	0,01*

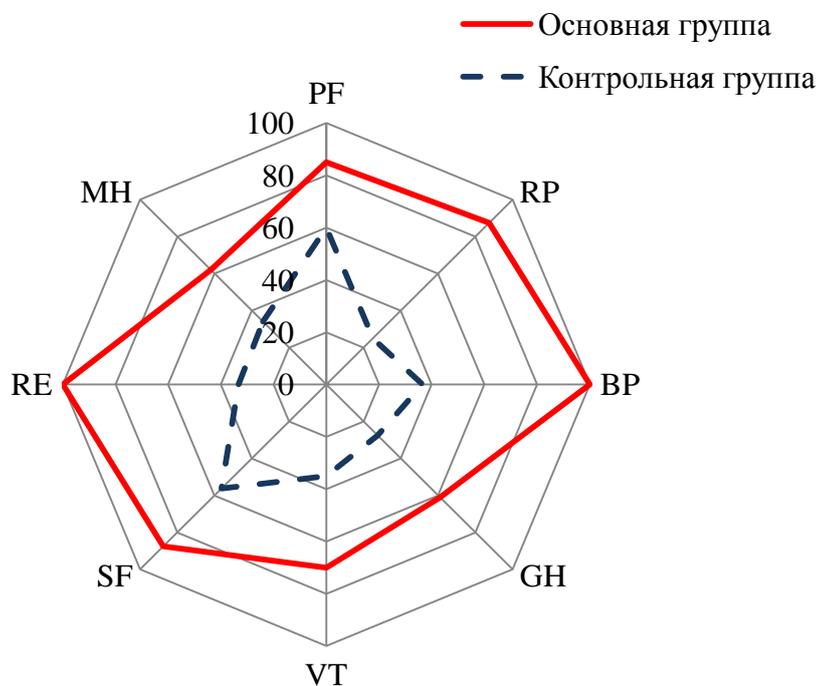
Примечание. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, МН – психическое состояние. \* – достоверные значения по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ) (критерий Манна-Уитни)

Следует отметить, что в основной группе разброс значений шкал менее выражен, чем в контрольной группе (рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2** – Разброс показателей качества жизни больных РШМ в основной (А) и контрольной (Б) группах

У пациенток контрольной группы с диагнозом РШМ, значения всех шкал статистически значимо ниже, чем у пациенток основной группы (таблица 3.10, рисунок 3.3).



**Рисунок 3.3** – Медиана восьми шкал SF-36 у больных РШМ основной и контрольной групп

В основном, в контрольной группе значения шкал составили меньше 50%, что свидетельствует о сниженных показателях физического и психического здоровья в раннем послеоперационном периоде. Медиана больше 50% отмечена по шкалам PF (60%, у 75% – 67,5%) и SF (53,6%, у 75% – 62,5%). Медиана шкалы BP составила 36,5%, что означает наличие болевых ощущений. О снижении физической активности свидетельствуют значения шкал GH (27,5%), RP (25%) и VT (35%) с изменениями в психоэмоциональной сфере, что подтверждается низкими значениями шкал RE (33,3%) и MH (34%).

При оценке показателей физического и психического здоровья, установлено, что у всех больных РМЖ на этапе хирургического лечения отмечается исходно высокий уровень качества жизни. У пациенток основной группы среднее значение физического показателя здоровья составил  $89,2 \pm 2,2\%$ , психологического –  $81,2 \pm 3,2\%$ , в контрольной группе значения этих показателей достоверно ниже  $70,7 \pm 1,7$  и  $75,3 \pm 1,5\%$ , соответственно (таблице 3.11).

**Таблица 3.11** – Общие показатели физического и психологического компонентов здоровья у пациенток с диагнозом РМЖ на этапе хирургического лечения, у.е

Основная группа II, КсТ (9-е сутки п/оп.)		Контрольная группа II, без КсТ (9-е сутки п/оп.)	
Общий РН	Общий МН	Общий РН	Общий МН
89,2±2,2	81,2±3,2	70,7±1,7	75,3±1,5

Примечание. РН – физический компонент здоровья, МН – психический компонент здоровья; п/оп – после операции; КсТ – ксенонотерапия

В таблице 3.12 представлены значения восьми шкал, характеризующих показатели физического и психического компонентов здоровья у больных РМЖ.

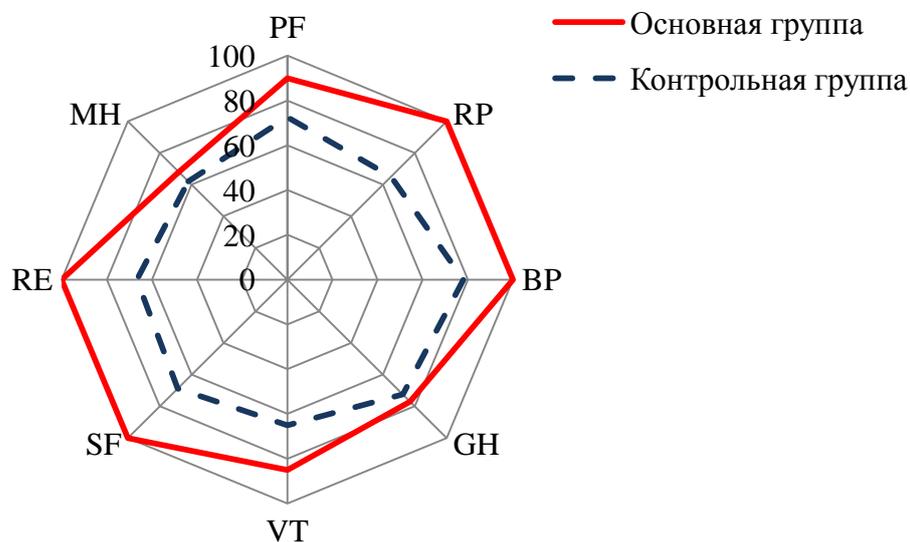
**Таблица 3.12** – Значения шкал опросника SF-36 у пациенток с диагнозом РМЖ на этапе хирургического лечения, у.е.

Шкала	Основная группа II, КсТ			Контрольная группа II, без КсТ			Уровень значимости между группами, р
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
PF	90	75	95	75	72,5	70	0,02*
RP	100	50	100	65	62,5	70	0,03*
BP	100	100	100	78	72	92	0,04*
GH	77	72	82	72,5	68,5	75	0,2
VT	85	75	85	65	60	70	0,03*
SF	100	87,5	100	68,7	62,5	87,5	0,01*
RE	100	100	100	66,7	65	83	0,03*
MN	68	60	72	62	60	66	0,5

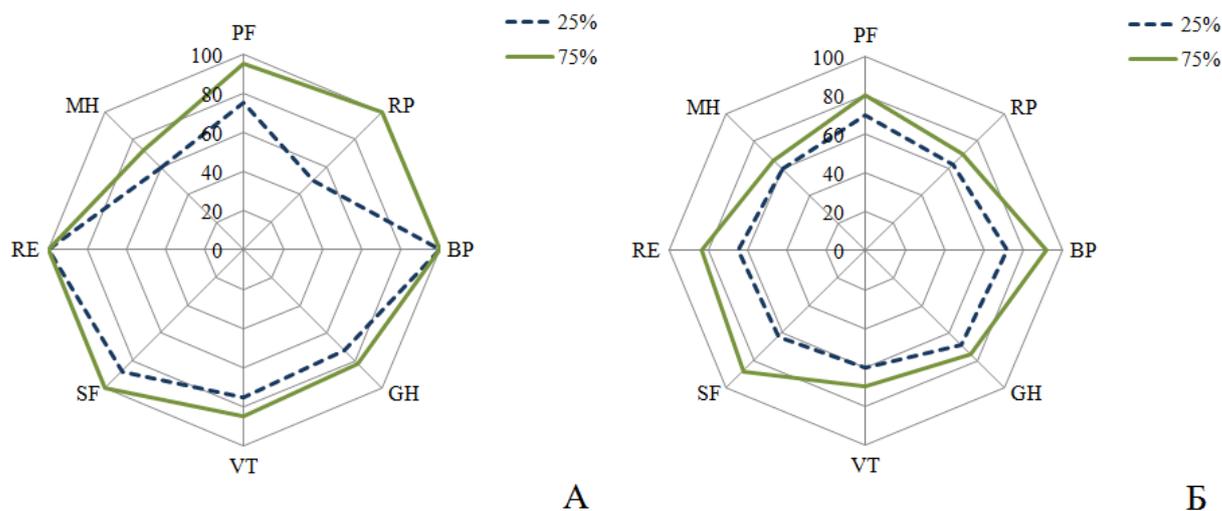
Примечание. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MN – психическое состояние. \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем (p<0.05) (критерий Манна-Уитни)

Физическое здоровье пациенток основной группы находилось на высоком уровне, о чем свидетельствуют субмаксимальное значение по шкале PF (90%) и максимальные значения в 100% по шкалам RP (100%) и BP (100%). Медиана шкалы общего здоровья GH – 77%, жизненной активности VT – 85%, с высоким социальным функционированием SF=100%, с высокими баллами психоэмоционального состояния RE (100%) и MN (68%). На рисунке 3.4

представлены медианы шкал у пациентов основной и контрольной групп РМЖ. На рисунке 3.5 – разброс значений шкал у пациентов РМЖ основной и контрольной групп.



**Рисунок 3.4** – Медиана шкал SF-36 у пациенток РМЖ на этапе хирургического лечения



**Рисунок 3.5** – Разброс значений показателей качества жизни у больных РМЖ на этапе хирургического лечения в основной (А) и контрольной (Б) группах

У пациенток РМЖ без КсТ в сравнении с пациентами с КсТ достоверно ниже значения по шкалам, характеризующие физическое здоровье (PF, RP, BP), а также жизненную активность (VT) и социальное взаимодействие (SF, RE). Однако значения шкал в контрольной группе выше на 50%, что свидетельствует об их хорошем физическом и психическом состоянии, так медиана шкалы PF – 75%, RP – 65%, BP – 78%, GH – 72,5%, VT – 65%, SF – 68,7%, RE – 66,7, MH – 62%.

Общие показатели качества жизни у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией в раннем послеоперационном периоде основной и контрольной группы выше 50%, что свидетельствует об его высоком уровне. У пациенток основной группы среднее значение физического компонента здоровья составило  $88,1 \pm 7,2\%$ , психического –  $89,1 \pm 7,7\%$ , что значительно выше показателей физического ( $60,6 \pm 13,7$ ) и психического здоровья ( $63,5 \pm 15,1$ ) у пациенток контрольной группы (таблица 3.13).

**Таблица 3.13** – Общие показатели физического и психологического компонентов здоровья у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией, у.е.

Основная группа III, КсТ(9-е сутки п/оп.)		Контрольная группа III, без КсТ(9-е сутки п/оп.)	
Общий РН	Общий МН	Общий РН	Общий МН
$88,1 \pm 7,2^* p=0,02$	$89,1 \pm 7,7^* p=0,03$	$60,6 \pm 3,7$	$63,5 \pm 5,1$

Примечание. РН – физический компонент здоровья, МН – психический компонент здоровья, \* – статистически значимые по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) (критерий Манна-Уитни)

В таблице 3.14 представлены значения шкал физического и психического здоровья всех пациенток с диагнозом РМЖ и признаками ПКС.

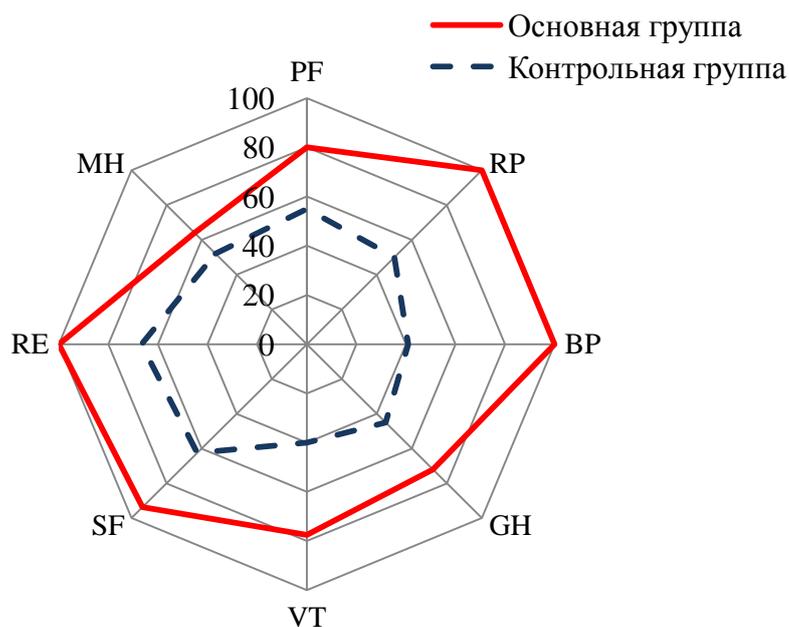
**Таблица 3.14** – Значение шкал опросника SF-36 больных РМЖ и ПКС, у.е.

Шкала	Основная группа III, КсТ			Контрольная группа III, без КсТ			Уровень значимости между группами, p
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
PF	80	70	82	55	55	60	0,04*
RP	100	75	100	50	50	50	0,03*
BP	100	100	100	41	32	41	0,02*
GH	72	68,5	74,5	45	45	45	0,01*
VT	77,5	62,5	82,5	40	40	55	0,03*
SF	93,8	81,3	100	62	50	62,5	0,02*
RE	100	100	100	66,7	33,3	66,7	0,02*
МН	64	58	68	52	28	56	0,04*

Примечание. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, МН – психическое состояние. \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) (критерий Манна-Уитни)

У пациенток контрольной группы значения шкал достоверно ниже, чем у пациенток основной группы. Значения шкал PF и RP у пациенток контрольной группы больше 50%, что говорит о достаточно хорошем физическом состоянии. Однако медиана шкалы BP в 41% свидетельствует о наличии болевых ощущений, а значения 45% шкалы GH о снижении здоровья. Низкое значение VT 40% означает снижение жизненной активности, однако у 75% респондентов значения по этой шкале составляет 55%. Психоэмоциональное состояние достаточно хорошее, значения шкал SF (62%), RE (66,7%) и MH (52%) более 50%. Однако следует отметить, что у 25% респондентов этой группы отмечаются выраженные изменения в психоэмоциональной сфере, у них медиана шкалы RE составляет 33,3%, шкалы MH – 28%.

На рисунке 3.6 представлены медианы шкал основной и контрольной групп.

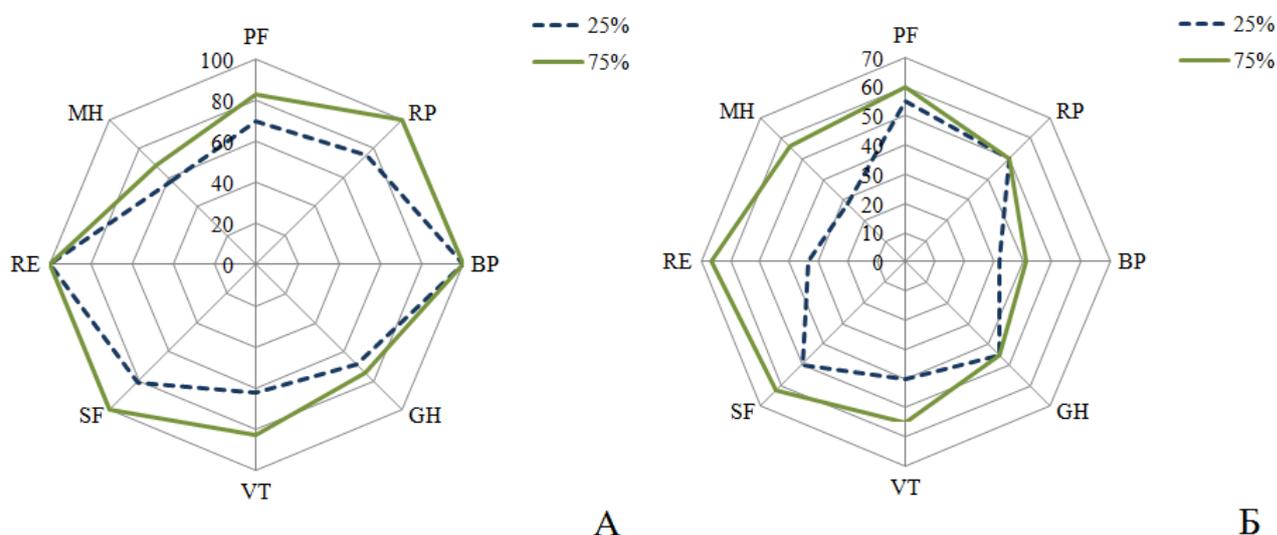


**Рисунок 3.6** – Медиана восьми шкал SF-36 у больных РМЖ на этапе хирургической кастрации

У пациенток основной группы с КсТ отмечены высокие показатели физического здоровья и отсутствие болевых ощущений, о чем свидетельствуют максимальные значения шкал RP (100%) и BP (100%), PF (80%) и GH (72%). Субмаксимальные значения отмечены по шкале SF (93,8%), что говорит о высокой социальной активности респондентов. О хорошем психоэмоциональном состоянии

пациенток свидетельствуют максимальное значение по шкале RE (100%) и высокие значения по шкалам VT (77,5%) и MH (64%).

Оценивая уровень выраженности совокупности показателей по шкалам SF-36, можно отметить значительное улучшение качества жизни пациентов с диагнозом гормонположительный РМЖ, прошедших этапы комбинированного лечения с хирургической кастрацией и последующим лечением с использованием экспоненциального программирования низкодозной КсТ. На рисунке 3.7 у пациентов контрольной группы разброс данных представлен больше, чем у пациентов основной группы.



**Рисунок 3.7** – Разброс значений показателей качества жизни в основной (А) и контрольной (Б) группах

Проведенное исследование показателей SF-36, показало достоверное улучшение количественных показателей качества жизни пациенток, прошедших лечение после хирургического этапа комбинированной терапии с использованием экспоненциального программирования низкодозной КсТ.

### **3.6 Расчетные критерии интоксикации при развитии патологических синдромов у больных РШМ и РМЖ с применением ксенонотерапии**

Многочисленные литературные источники указывают на функциональные особенности онкологических больных, которые выражены в снижении резервов систем метаболизма и детоксикации с клиническими проявлениями в виде полифокальных функциональных расстройств гомеостаза, обусловленных

прогрессированием опухолевого процесса (Осипова Н.А. и соавт., 2013). Инертный газ ксенон с минимальной токсичностью хорошо растворяется в биологических жидкостях и клеточных мембранах, с последствием на обменные и клеточно–молекулярные процессы (Хлусов И.А. и соавт., 2016), что необходимо учитывать в лечении онкологических больных. Опыты на мелких и крупных животных G. Natale (1998) экспериментально доказали, отсутствие токсичности. Исследования А.И. Гоженко (2011) показали возможность применения ксенона в онкологии при проведении химиотерапии с клиническим снижением токсических реакций, а также отсутствием стимулирующего действия на опухолевую ткань.

В нашем исследовании мы оценивали выраженность эндогенной интоксикации с помощью расчетных тестов: лейкоцитарного, ядерного, лимфоцитарного индексов интоксикации, по клеточным элементам крови больных РШМ и РМЖ. Наиболее распространенным специфическим методом оценки эндогенной интоксикации (ЭИ) является лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), предложенный Я.Я. Кальф-Калифом, основанный на функциональной принадлежности различных групп клеток крови, входящих в лейкоцитарную формулу (Сперанский И.И., 2009; Островский В.К., 2011).

Результаты статистического анализа, представленного в таблице 3.15, свидетельствуют о том, что у всех больных РШМ после проведения РЭМП, на 3-и сутки наблюдается значительное увеличение значений ЛИИ, превосходящее исходные данные (до операции) в 2,3 раза ( $p > 0,05$ ). Такой подъем уровня ЛИИ определялся исчезновением эозинофилов, увеличением содержания сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, плазматических клеток, снижением числа лимфоцитов и моноцитов.

Далее, при сравнении этого критерия эндогенной интоксикации (ЭИ) на 9-е сутки лечения без КсТ наблюдалась слабо выраженная тенденция к спонтанному снижению значений ЛИИ по сравнению со значениями в послеоперационном периоде. При этом, уровень различий между показателями был недостоверным ( $p > 0,05$ ), а по сравнению с исходными данными – значимым,

превышая их в 1,7 раза ( $p > 0,05$ ). Характеризуя изменения ЛИИ у пациенток, которым была проведена КсТ в режиме малых доз, можно видеть, что значения показателя приблизились к исходному и не имели достоверных различий. Однако из таблицы видно, что этот показатель снизился в 1,9 относительно уровня после операции и 1,5 раза – против показателей контроля без применения КсТ ( $p \leq 0,05$ ), данные приведены в таблице 3.15.

**Таблица 3.15** – Изменение расчетных показателей интоксикации у больных РШМ на этапах лечения с применением КсТ, у.е.

Показатель	Исходное состояние, n=60	После операции, n=60	Основная группа I, КсТ, n=32	Контрольная группа I, без КсТ, n=28
ЛИИ	1,99±0,53	4,33±0,08	1,21±0,24 <sup>1,2</sup>	3,51±0,16 <sup>3</sup>
ЯИ	0,28±0,07	0,53±0,03	0,23±0,03 <sup>1,2</sup>	0,48±0,09
ЛИ	0,45±0,12	0,17±0,04	0,39±0,02 <sup>1,2</sup>	0,19±0,07 <sup>3</sup>
ИСЛК	2,02±0,52	4,01±0,33	2,08±0,21 <sup>1,2</sup>	3,76±0,23

Примечание. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; ЯИ – ядерный индекс; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови; <sup>1</sup> – различия между показателями после операции и проведения ксенотерапии в основной и контрольной группе значимы,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> – различия показателей в основной и контрольной группах значимы,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> – различия между исходным состоянием и контролем значимы,  $p < 0,05$

Трактовка данных изменений с учетом функциональной направленности эозинофильных лейкоцитов позволила связать их с существенным вкладом в местные реактивные процессы, а увеличение лимфоцитарного и моноцитарного звена, коррелирующего со снижением в крови молодых и незрелых форм свидетельствовала об активизации иммунных процессов и снижении напряженности компенсаторных механизмов, обеспечивающих детоксикацию. Соизмеримые числовые показатели, отражающие ЭИ, были информативными и в отношении ядерного индекса (ЯИ), предложенного Даштаянцем Г.Д. Этот критерий в отличие от ЛИИ характеризует степень эндотоксикоза в отношении влияния токсинов на соотношение клеток со специфической ядерной дифференцировкой – палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, юных клеток. Кроме того, числовые значения ЯИ определяют разную степень состояния интоксикации у пациентов. Результаты расчетов ЯИ

свидетельствовали, что состояние интоксикации на различных этапах исследования соответствовало категории умеренной тяжести (Даштаянц Г.А., 1978; Сперанский И.И., 2009). Однако дифференцированная оценка значений ЯИ внутри данного диапазона позволила выявить существенные различия между этапами лечения. Так, уровень значений ЯИ на период 3-х суток увеличился в 1,5 раза относительно исходного ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.15), что четко указывает на утяжеление состояния интоксикации. Через 9 суток показатель ЯИ у пациенток с проведением курса КсТ снизился на 34% по сравнению с более ранним сроком после операции, а в контроле без КсТ только на 13%, т.е. в 2,6 раза меньше. Такая восстановительная динамика при использовании КсТ свидетельствовала о нормализации скорости регенерации нейтрофилов и моноцитов, а также продолжительности их циркуляции в кровяном русле.

Для экспресс-оценки реактивности организма при развитии интоксикации большое значение придают опосредованным показателям обменных процессов с формированием сдвига в сторону ацидоза или алкалоза, а также состояния клеточного и гуморального иммунитета, рассчитываемым по лимфоцитарному индексу (ЛИ). Это наиболее простой тест, основанный на соотношении лимфоцитов и нейтрофилов. Роль первых заключается в обеспечении иммунного статуса не только по многообразию качественного представительства лимфоцитарного звена, но и количества элементов в крови. Этот уровень лимфоцитов в крови служит зеркалом системных взаимоотношений – иммунных и эндокринных органов и представляется значимым для идентификации интегральных адаптационных реакций организма, о чем речь пойдет далее.

Количество нейтрофилов характеризует второе, не менее важное звено в определении ЛИ, диагностическая ценность которого соотносится с потенциальной бактерицидной способностью этих клеточных элементов, а также накоплению специфичной для интоксикации токсогенной зернистостью. Учитывая высокую функциональную значимость обеих лейкоцитарных групп, было проанализировано их соотношение на разных этапах лечения РШМ.

Так, до оперативного вмешательства у пациенток ЛИ имел самый высокий уровень значений, близкий к верхним границам нормы (таблица 3.15). На 3-и сутки после хирургического вмешательства показатели ЛИ снизились в 2,6 раза ( $p \leq 0,001$ ), демонстрируя существенное изменение обменных процессов со сдвигом в сторону алкалоза, иммунодепрессию и стрессогенное влияние. На 9-е сутки дальнейшая ситуация раскрывала реабилитационные возможности КсТ, при которой значения ЛИ за период прохождения курса лечения малыми дозами ксенона достоверно увеличились относительно предыдущего уровня ( $p \leq 0,05$ ), а без КсТ разница была на уровне слабой тенденции.

Определение индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), как интегрального показателя реактивности организма на раздражение, четко выявило достоверную динамику значений показателей с двукратным увеличением исходных значений в 3-дневный послеоперационный период. Соответственно этому изменялся уровень ИСЛК через 9 суток: наблюдалось быстрое достижение уровня нормы при КсТ по сравнению с контролем (таблица 3.15).

Таким образом, расчетные показатели интоксикации ЛИИ, ЯИ, ЛИ, ИСЛК свидетельствовали, что у больных РШМ после проведения РЭМП на 3-и сутки наблюдается выраженная интоксикация в результате действия на организм токсических веществ не только экзогенного, но и эндогенного происхождения. Несомненно, эти нарушения способствует развитию ПКС с преимущественно средней и тяжелой степенью проявления, провоцируя дисбаланс метаболизма и стремительную перестройку нейрогормонального, иммунного, адаптационного статуса организма. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах с ПКС, такие как воспалительные реакции, со стороны послеоперационной раны, мочевыделительные нарушения, аноректальные дисфункции и парез кишечника, кровотечения, статистических различий в группах не имели. Частота формирования лимфокист в результате подвздошно-тазовой лимфодиссекции была одинакова в обеих группах. Однако анализ температурных кривых показал, что в основной группе имелась тенденция к укорочению лихорадочного периода и отсутствие эпизодов фебрильной температуры. На наш взгляд, улучшению

данных показателей способствует применение используемого подхода КсТ, который позволил предотвратить патологическое накопление продуктов незавершенного метаболизма и эндотоксинов. В результате уже к завершению курса КсТ показатели ЭИ приблизились к исходному уровню нормы в отличие от показателей индексов интоксикации пациенток без применения таковой.

В группе пациенток с диагнозом РМЖ при применении КсТ сразу после радикальной операции на молочной железе и ранневременными признаками ПМЭС, динамика индексов интоксикации была менее выраженной, что указывало на меньшую степень системных нарушений по сравнению с теми, которые формируются у больных РШМ в раннем послеоперационном периоде. Динамика показателей отображена в таблице 3.16.

**Таблица 3.16** – Изменение расчетных показателей интоксикации у пациенток с проявлениями ПМЭС и применением КсТ, у.е.

Показатель	Исходное состояние, n=60	После операции, n=60	Основная группа II, КсТ, n=30	Контрольная группа II, без КсТ, n=30
ЛИИ	1,72±0,37	3,07±0,79	2,28±0,46	2,13±0,75 p=0,6
ЯИ	0,27±0,09	0,29±0,13	0,36±0,07	0,26±0,88 p=0,8
ЛИ	0,52±0,13	0,38±0,11	0,43±0,12	0,49±0,15 p=0,4
ИСЛК	1,68±0,21	2,68±0,55	2,17±0,23	1,93±0,09 p=0,07

Примечание. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; ЯИ – ядерный индекс; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови; межгрупповые различия между значениями показателей недостоверны

Фактически, различия показателей интоксикации были установлены только на уровне тенденции для ЛИИ при сравнении исходных данных со значениями на 3-и сутки после операции на молочной железе. На 9-е сутки послеоперационного периода достоверных изменений показателей ЛИИ, ЯИ, ЛИ и ИСЛК при использовании КсТ и без неё не отмечено.

Результаты исследования интегральных клеточных показателей интоксикации ЛИИ, ЯИ, ЛИ, ИСЛК у пациенток с диагнозом гормонположительный РМЖ, прошедших комбинированное лечение, включающее хирургическую

кастрацию с симультанным проявлением ПМЭС и ПКС, применением в раннем послеоперационном периоде курса КсТ представлены в таблице 3.17.

**Таблица 3.17** – Изменение расчетных показателей интоксикации у больных РМЖ на этапах комбинированного лечения с хирургической кастрацией и применением КсТ, у.е.

Показатель	Исходное состояние, n=36	После операции, n=36	Основная группа Ш, КсТ, n=19	Контрольная группа Ш, без КсТ, n=17
ЛИИ	1,72±0,49	4,94±1,11	2,06±0,53 <sup>1,2</sup>	4,82±1,12 <sup>3</sup>
ЯИ	0,33±0,12	0,78±0,16	0,35±0,09 <sup>1,2</sup>	0,66±0,07
ЛИ	0,51±0,10	0,17±0,05	0,61±0,11 <sup>1,2</sup>	0,30±0,09
ИСЛК	1,72±0,26	3,78±0,73	1,55±0,14 <sup>1,2</sup>	3,82±0,99 <sup>3</sup>

Примечание. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; ЯИ – ядерный индекс; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови; <sup>1</sup> – различия между показателями после операции и основной группы значимы,  $p < 0,05$ , <sup>2</sup> – различия показателей в основной и контрольной группах значимы,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> – различия между исходным состоянием и контролем значимы,  $p < 0,05$

Так, на 3-и сутки после хирургической кастрации у больных РМЖ уровень показателя ЛИИ возрос практически в 3 раза, что свидетельствовало о значительной напряженности компенсаторных механизмов и снижении иммунной реактивности. Численные значения ЛИИ на 9-е сутки после проведения операции и курса КсТ уменьшились в 2,4 раза по сравнению с 3-ми сутками и варьировали в диапазоне, близком к исходным данным. Это свидетельствовало об индуцированной ксеноном нормализации дезинтоксикационных процессов и значительном снижении уровня напряженности, оцениваемых по вкладу эозинофильного, лимфоцитарного, моноцитарного звеньев клеточного состава крови. В этот же срок наблюдения за параметром ЛИИ у пациенток, не получавших терапии ксеноном, уровень значений индекса интоксикации сохранялся на уровне раннего послеоперационного периода.

В отношении ЯИ не было отмечено выраженной колебательной динамики на этапах лечения. Уровень значений индекса на 3-и сутки после хирургической кастрации увеличивался, но разница с исходными показателями была недостоверной. КсТ способствовала нормализации соотношения сегменто- и

палочкоядерных нейтрофилов, регенерации моноцитарного звена, что также подтверждалось сравнением с возросшими на 30% показателями ЯИ у пациенток без применения КсТ.

Более динамично реагировал индекс ЛИ, роль которого состояла в косвенной оценке участия в подавлении интоксикации иммунокомпетентных клеток, как ведущего звена иммунологической защиты. Было отмечено, что исходный уровень показателя снизился в 3 раза на 3-и сутки после хирургической кастрации. На 9-е сутки после операции, когда был завершён курс КсТ по разработанной программе, наблюдалось достоверное возрастание значений ЛИ по отношению к предыдущему уровню ( $p \leq 0,001$ ) и даже превышающее на 20% исходные значения индекса. Такая динамика определила существенные различия между уровнем ЛИ у пациенток без КсТ, который продолжал оставаться значимо низким по отношению и к исходному уровню, и при КсТ ( $p \leq 0,05$ ).

Аналогичные изменения были отмечены при анализе значений ИСЛК, который подтверждал, адекватность используемого метода восстановительной КсТ в малых дозах. Судя по данным таблицы 3.17, значения ИСЛК изменялись также достоверно, но зеркально по сравнению с ЛИ, а именно, после КсТ уровень значений достигал диапазона исходных значений и даже был ниже на 11%, при том, что достоверно повышенные значения ИСЛК на 3-и и 9-е сутки у пациенток без КсТ практически совпадали.

Такие параллели в расчетных индексах интоксикации, выявленные при РМЖ на этапе хирургической кастрации, убедительно демонстрировали целесообразность использования индивидуального лечебного подхода в тактике восстановительной КсТ. Эти данные полностью согласовывались с результатами дезинтоксикационного влияния КсТ у больных РШМ после проведения РЭМП. Идентичность механизмов восстановления исходных показателей интоксикации при использовании КсТ в обеих группах при РШМ и РМЖ с хирургической кастрацией была подтверждена статистически.

### **3.7 Структура адаптационных реакций у больных РШМ и РМЖ в процессе лечения с применением ксенонотерапии**

Современным направлением исследований уровня здоровья, оценки состояния эндокринной и иммунной систем, вегетативной и центральной нервной систем, является определение адаптационного статуса организма с идентификацией типа общей неспецифической адаптационной реакции (ОНАР) и уровня реактивности.

В данном разделе главы мы провели идентификацию ОНАР на этапах хирургического лечения РШМ и РМЖ, чтобы обосновать корректирующее влияние КсТ в процессе развития ПКС, ПМЭС и их сочетания. Проведение мультипараметрического анализа подтвердило высокую информационную значимость клеточного состава лейкограммы, с определением типа и степени напряженности адаптационной реакции, уровня реактивности. Алгоритм определения адаптационного статуса включал, во-первых, индивидуальную оценку типа АР на разных этапах исследования и формирование общегрупповой структуры АР, во-вторых, вычисление доли каждой реакции в группе и, наконец, расчет коэффициента соотношения суммарного числа антистрессорных реакций к таковому для стресса ( $K=AC/C$ ) (Шихлярова А.И., 2006). Фактически данный коэффициент представлял относительный цифровой эквивалент доминирующего адаптивного состояния и соответствующего ему уровня неспецифической резистентности.

При изучении структуры АР у больных РШМ после РЭМП были отмечены значительные изменения. У подавляющего большинства пациенток был идентифицирован стресс в острой форме (таблица 3.18), стрессорной реакции возросла более чем в 2 раза относительно фона (до операции). Напротив, частота развития реакции спокойной активации сократилась практически в 4 раза, а повышенная активация не была выявлена ни в одном случае.

Из реакций физиологического типа была идентифицирована реакция тренировки низких уровней реактивности с напряжением по эозинофильному (0–0,5%) и моноцитарному (более 10%) звену. После лечения без КсТ ситуация

кардинально не менялась, превалировала реакция стресс, которая приобретала хроническую форму. Частота встречаемости реакции тренировки была в 3 раза меньше, чем стресса, при этом сохранялись признаки напряжения и неполноценности. Таким образом, адаптационный статус у больных РШМ был низким, что способствовало усугублению проявлений ПКС и сдерживанию процесса повышения неспецифической резистентности.

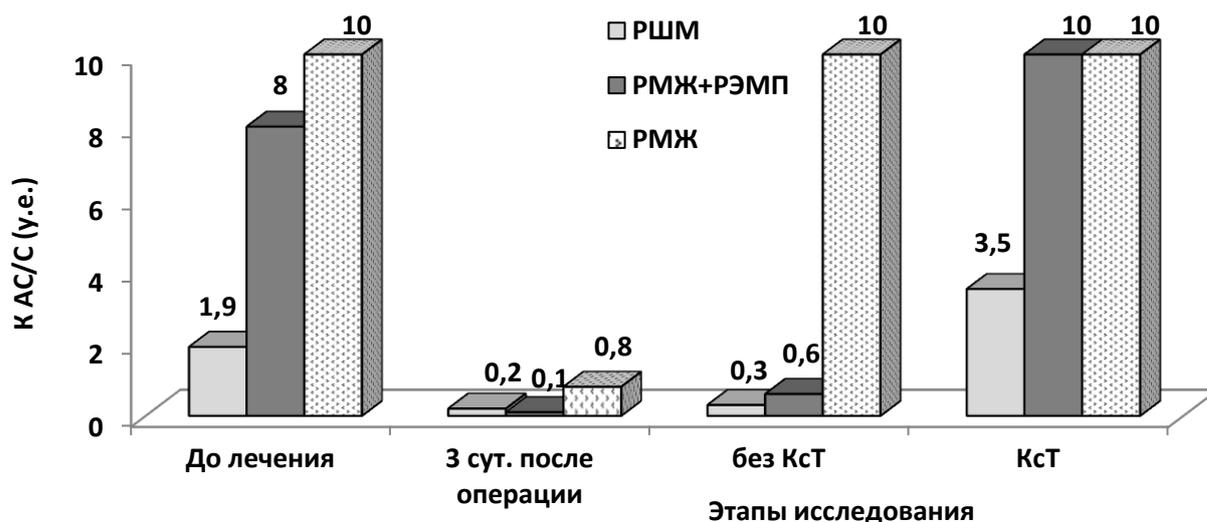
**Таблица 3.18** – Структура адаптационных реакций у больных РШМ при использовании КсТ в раннем послеоперационном периоде

Тип адаптационной реакции	Исходное состояние, n=60	После операции, n=60	Основная группа I, КсТ, n=32	Контрольная группа I, без КсТ, n=28
С, %	35,3	81,8	22,4	72
ТР, %	6,4	11,4	70,4	28
сА, %	22,5	6,4	-	-
пА, %	35,3	-	7,2	-
ПеА, %	-	-	-	-
К АС/С, у.е.	1,82	0,21	3,46	0,39

Примечание. С – стресс; ТР – реакция тренировки; сА – спокойная активация; пА – повышенная активация; ПеА – переактивация

Применение низкодозной КсТ в раннем послеоперационном периоде у больных РШМ способствовало формированию иной структуры АР. Доминирующим звеном стали реакции антистрессорного типа, частота выявления которых приближалась к 80%. Из них преобладающим типом была реакция тренировки, характеризующаяся выраженностью анаболических процессов, развитием охранительного торможения в ЦНС, функциональной активностью органов эндокринной и тимико-лимфатической системы в пределах нижней половины нормы, плавным повышением неспецифической, в том числе противоопухолевой резистентности. Нормотип этой реакции характеризовался повышением противовоспалительного потенциала, что имело большое значение для ускорения процессов заживления и восстановления защитных систем. Говоря об изменении интегрального показателя адаптационного статуса, представленного

$K=AC/C$ , можно видеть, что его исходные значения снизились в 8,7 раза после оперативного вмешательства, что свидетельствовало о закономерном сдвиге соотношения в сторону патологического типа АР – стресса. В период восстановления без КсТ величина  $AC/C$  возросла всего в 1,6 раза относительно предыдущего уровня. В отличие от этого, динамика соотношения  $AC/C$  существенно возросла после применения КсТ, превысив значения после операции в 16,5 раз. Данный показатель продемонстрировал высокую значимость биотропного влияния КсТ для регуляции адаптационного статуса организма и, следовательно, возможности регресса проявлений ПКС у женщин репродуктивного возраста после радикальных онкогинекологических операций. Данные изменения соотношения АР на этапах лечения больных РШМ проиллюстрированы рисунком 3.8.



**Рисунок 3.8** – Изменение коэффициента  $AC/C$  у больных РШМ и РМЖ на этапах хирургического лечения с включением КсТ и без нее

Примечание. АС – антистрессорные реакции; С – реакция стресс; КсТ – ксенонотерапия, РШМ – рак шейки матки; РМЖ – рак молочной железы; РЭМП – расширенная экстирпация матки с придатками

Анализ общегрупповой структуры у больных РМЖ после проведения хирургического вмешательства показал значительные нарушения исходной структуры АР за счет формирования стресса, частота которого превысила частоту реакции повышенной активации и тренировки в 3,5 и 1,4 раза соответственно. Довольно редким проявлением реактивности в раннем послеоперационном

периоде было развитие реакции переактивации (ПеА), которое отмечалось в единичных случаях. Этот тип АР граничит со стрессом и можно полагать, что данная реакция, характеризует максимальное напряжение функциональной активности защитных систем и имеет быстротечный характер. Сравнение структуры АР через 9 дней после операции, когда восстановительный период проходил с применением низкодозной КсТ и без нее представлен в таблице 3.19.

**Таблица 3.19** – Структура адаптационных реакций у больных РМЖ при использовании КсТ в раннем послеоперационном периоде

Тип адаптационной реакции	Исходное состояние, n=60	После операции, n=60	Основная группа II, КсТ, n=30	Контрольная группа II, без КсТ, n=30
С, %	-	46,4	-	-
ТР, %	32,0	32,0	56,1	46,2
сА, %	21,6	-	23,1	16,5
пА, %	46,4	14,6	19,8	37,3
ПеА, %	-	6,4	-	-
К АС/С (y.e.)	10	0,87	10	10

Примечание. С – стресс; ТР – реакция тренировки; сА – спокойная активация; пА – повышенная активация; ПеА – переактивация

По данным, в группе пациенток без КсТ не отмечено ни одного случая хронической формы стресса, с восстановлением структуры антистрессорных реакций. Отличия составляло то, что в исходном состоянии доминировала реакция повышенной активации, а в восстановительном периоде она развивалась в 1,4 раза меньшем числе случаев. При этом наибольший кластер составляла реакция тренировки, которая приводит не к истощению, а накоплению резервов с небольшими энергетическими тратами и умеренной функциональной активности регулирующих систем, деятельность которых сбалансирована. При изучении структуры АР после проведения КсТ ситуация была практически идентичной. Структура АР состояла только из кластеров антистрессорных реакций с двукратным превышением частоты развития реакции тренировки над спокойной и повышенной активацией, представленность каждой из которых была одинаковой.

В данном случае является уместным сравнение уровня значений АС/С при использовании КсТ и без нее при РМЖ, которое показывало одинаковые максимальные показатели. Именно эта параллель приводила к выводу об отсутствии острой необходимости включения данной технологии реабилитации и восстановительной терапии у данной группы пациенток.

Совершенно иначе складывались обстоятельства при РМЖ с хирургической кастрацией. Так, при рассмотрении соотношения АС/С на 9-е сутки после ЭМП у больных РМЖ без КсТ величина  $K=AC/C$  была меньше, чем исходная в 12 раз, хотя и превышала уровень значений на 3-и сутки (см. рисунок 3.8). Такое глубокое снижение величины коэффициента соотношения отражало развитие и поддержание патологических изменений ЦНС, эндокринного и иммунного статуса в рамках интегральной реакции стрессорного характера. В такой же период времени применение разработанного режима воздействия низкодозной КсТ после хирургической кастрации продемонстрировало возможность достижения максимально высокого  $K=AC/C$ , превышающего таковой без использования КсТ в 15,2 раза.

При анализе структуры АР у пациенток РМЖ (гормонположительный вариант) с последующей хирургической кастрацией, результаты были также демонстративными. Разница между частотой встречаемости антистрессорных реакций и стресса до и после операции достоверно указывала на фазовый переход в патологическое состояние. Кластеры физиологических реакций спокойной и повышенной активации отсутствовали, а реакция тренировки идентифицировалась в единичных случаях. Кластер реакции стресс составлял около 90% всего объема выборки, что отражало реальную картину стрессогенного влияния оперативного вмешательства. На 9-е сутки лечения у пациенток контрольной группы без КсТ не наблюдалось полного восстановления исходной структуры АР. Вместе с тем, в 40% случаев отмечалось развитие антистрессорных реакций тренировки и повышенной активации. Частота выявления стресса была в 1,5 раза выше общей доли этих реакций в групповой структуре АР без применения КсТ (таблица 3.20).

**Таблица 3.20** – Структура адаптационных реакций у больных РМЖ на этапе хирургической кастрации при использовании КсТ в раннем послеоперационном периоде

Тип адаптационной реакции	Исходное состояние, n=36	После операции, n=36	Основная группа III, КсТ, n=19	Контрольная группа III, без КсТ, n=17
С, %	11,2	88,7	-	58,7
ТР, %	33,4	11,2	26,2	20,6
сА, %	22,4	-	52,6	-
пА, %	33,4	-	21,1	20,6
ПеА, %	-	-	-	-
К АС/С, у.е.	8	0,12	10	0,68

Примечание. С – стресс; ТР – реакция тренировки; сА – спокойная активация; пА – повышенная активация; ПеА – переактивация

Напротив, включение в схему лечения низкодозной КсТ способствовало быстрому и устойчивому антистрессорному эффекту. Так, половину общегрупповой выборки составлял кластер реакции спокойной активации, характеризующейся физиологически умеренным повышением активности нейроэндокринной и иммунной систем организма. Среди других антистрессорных реакций были идентифицированы реакции повышенной активации и тренировки, кластеры которых составляли по 25% общей выборки. Необходимо отметить, что, несмотря на представленность всех нормотипов антистрессорных реакций, доминирование спокойной активации указывало на адекватность функциональной нагрузки, поскольку симптомокомплекс этой реакции отличается наиболее сбалансированным характером изменений регуляции пластических, энергетических, биохимических, гормональных процессов на всех иерархических уровнях организации.

Однако в силу индивидуальной чувствительности и реактивности организма даже на малые по величине воздействия инертного газа ксенона, происходит реализация и других физиологических интегральных реакций, занимающих нижние (реакция тренировки) и верхние (реакция повышенной активации) границы зоны нормы. Как видно из представленных данных, применение

низкодозной КсТ у больных РМЖ репродуктивного возраста после радикального лечения, включая удаление яичников, было высоко результативным в отношении нормализации биоадаптивных процессов повышения резистентности – формирования нормотипов ОНАР.

Следует отметить, что включение механизмов, лимитирующих или полностью подавляющих развитие стресса под влиянием адекватной функциональной нагрузки, затрагивает, прежде всего, высшие регуляторные центры ЦНС, в частности гипоталамо-гипофизарную регуляцию щитовидной и половых желез, коры надпочечников, межсистемных иммунно-гормональных отношений, процессов метаболизма, пролиферации, апоптоза.

Иными словами, малая пусковая причина, роль которой в данном случае выполняет ксенон, способна обеспечить запуск каскада сложных функциональных преобразований на уровне регуляторных и исполнительных систем организма, способствуя поддержанию структуры физиологических реакций через процессы самоорганизации. Благодаря возможности развития различных дискретных состояний организм, как сложная нелинейная система совершает фазовые переходы в наиболее выгодное в данный момент состояние. При стрессорной реакции осуществляется защита путем повреждения и больших энергозатрат, а при физиологических нагрузках такой ответ биологически нецелесообразен и даже малое воздействие (ксенон) на фоне действия большого (хирургического лечения) вызовет адекватную ОНАР физиологического типа другого уровня реактивности, что и было нами подтверждено (Попова Н.Н. и соавт., 2019). Однако необходимо учесть, что тяжесть стрессорного воздействия будет различна при проведении хирургического лечения РМЖ с последующей хирургической кастрацией или ограниченная только радикальной операцией на молочной железе.

Таким образом, был получен выраженный регуляторный эффект ксенотерапии, заключающийся в восстановлении адаптационного статуса на фоне удаления органов репродуктивной системы у женщин молодого возраста. Этот эффект демонстрирует свое важное значение для обоснования

предупреждения развития хирургической менопаузы с клиническим проявлением ПКС в виде функциональных психоэмоциональных и нейрогуморальных нарушений с целью улучшения качества жизни и социальной реабилитации.

Рассматривая в данном разделе работы объективные интегральные показатели интоксикационного и адаптационного статуса организма в условиях формирования ПКС и ПМЭС, мы посчитали целесообразным провести сопоставление результатов психологического тестирования пациенток в рамках доминирующей ОНАР до и после проведения КсТ.

### **3.8 Паттерны психосоматических состояний у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ в процессе лечения с применением ксенонотерапии**

Хорошо известно, что онкологический процесс, локализующийся в гормонзависимых и гормонпродуцирующих органах, способствует формированию психоэндокринного симптомокомплекса со специфическими клиническими проявлениями в виде психической и физической астении с крайне резкими психосоциальными проявлениями в виде тревоги, нарушения адаптации, фобических и панических расстройств, депрессии (Вагайцева М.В., 2013; Штевнина Ю.И., 2013; Веселова Н.В., 2015). Такие пациенты имеют выраженные изменения в психосоциальной (когнитивной, поведенческой, эмоциональной), социальной и/или духовной сферах, которые не позволяют эффективно проводить противоопухолевое лечение и требуют применения определенных психотерапевтических методик (Ушакова О.В., 2013; Сивохина Т.А., 2016).

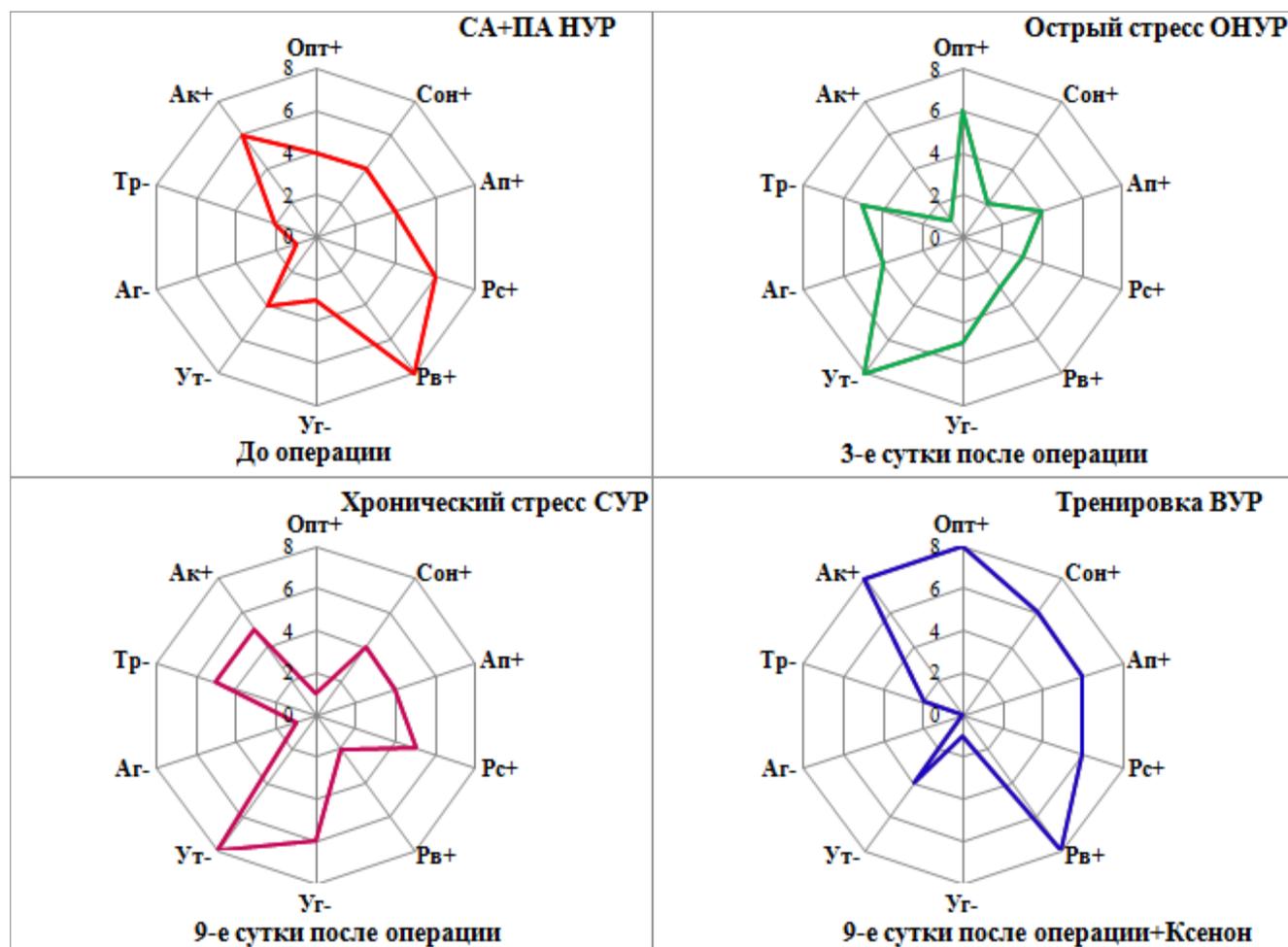
В контексте проводимых исследований адаптационного статуса у онкологических больных репродуктивного возраста с неблагоприятным прогнозом формирования ПКС, ПМЭС или сочетание синдромов и возможностью купирования патологии с помощью программированных режимов низкодозной ксенонотерапии, нами было предпринято психологическое тестирование, разработанное Л.Х. Гаркави (2003) в соответствии с характером АР. Для этого была произведена статистическая обработка опросников 7-балльной индивидуальной субъективной самооценки таких важных критериев психоэмоционального и соматического состояния, как тревожность,

агрессивность, утомляемость, угнетенность, активность, оптимизм, сон, аппетит, работоспособность по скорости и времени. Проведение субъективной психоэмоциональной самооценки, сопоставленной с объективными показателями анализа крови, позволило бы понять не только психологический паттерн изменений, но и полнее раскрыть «образ» адаптивного состояния организма, что, несомненно, играло важную роль в оценке эффективности лечения, качества жизни и уровня социальной реабилитации.

При тестировании пациенток с диагнозом РШМ перед проведением хирургического лечения (исходное состояние) были установлены невысокие показатели тревожности (18%) и агрессивности (0%), а утомляемость (40%) и угнетенность (33%) были немного повышены. Сохранялась достаточно высокая общая активность (56%) с сохранением оптимизма (40%). У большей части пациенток отмечалось нарушение сна (56%). Частота снижения аппетита и уменьшения работоспособности по скорости и времени колебалась в пределах 20–40%. Такой паттерн изменений наблюдался на фоне развития напряженной реакции активации обоих типов: и спокойной, и повышенной на низких уровнях реактивности, когда уже действует патогенетический механизм опухолевого роста, но срыва нервной, эндокринной, иммунной регуляции еще не наступило. Иными словами, наличие местного неблагоприятного процесса нарушало гармоничность общей реакции физиологического типа и способствовало напряжению и переходу на низкие уровни реактивности. Такая ситуация соответствовала выявленному психологическому статусу пациенток и складывался «образ» состояния, представленный графически на рисунке 3.9 (до операции).

На 3-и сутки после РЭМП были отмечены негативные изменения психосоматического статуса пациенток. Это выразалось в увеличении в 2,8 раза чувства тревоги и утомляемости (83%), более чем у половины больных (53%) отмечалось угнетённое состояние, а также резкое снижение активности (87%). Участились случаи нарушения сна (76%), аппетита (60%), работоспособности. На этом фоне выделялись показатели оптимизма, которые увеличились до 56%, что, по-видимому, связано с удалением злокачественной опухоли как угрозы жизни.

Доминирующей реакцией в этот период времени был острый стресс низких уровней реактивности с характерными показателями крови: лимфопенией, аноэзинофилией, моноцитозом, лейкоцитозом. Как видим, подавление нейроэндокринных и иммунных взаимоотношений, коррелировало с критериями психологического статуса пациенток, перенесших РЭМП. В силу этого, значительно изменился «образ» состояния, отражающий рост негативных психоэмоциональных реакций тревожности, угнетённости, утомляемости и даже проявления агрессивности. Реципрокно уменьшились позитивные оценки функциональной активности и сна. Таким образом, был сформирован иной паттерн психосоматического статуса организма, предвещающего развитие тяжелого ПКС, иллюстрированного на рисунке 3.9 (3-и сутки после операции).



**Рисунок 3.9** – Паттерн психологического состояния у пациенток с диагнозом РШМ и применением КсТ. Уровни реактивности (УР): высокие (ВУР), средние (СУР), низкие (НУР), очень низкие (ОНУР), СА – спокойная активация, ПА – повышенная активация.

Тесты самооценки: Тр – тревожность, Аг – агрессивность, Ут – утомляемость, Уг – угнетенность, Ак – активность, Опт – оптимизм, Ап – аппетит, Рс – работоспособность по скорости, Рв – работоспособность по времени

По истечению 9-и суток послеоперационного периода у пациенток с ПКС, которым применялась симптоматическая терапия в рамках послеоперационного лечения, доминирующим оставался стресс, перешедшим в хроническую форму, а у четверти больных идентифицировали напряженную реакцию тренировки средних уровней реактивности. Такая незначительная перемена адаптационного статуса не привела к существенной перестройке психологического состояния пациенток. На прежнем высоком уровне проявлялась тревожность (50%) и угнетенность (56%), до 92% увеличилась утомляемость. Хотя возросла активность (46%), но снизился до 10% оптимизм, частыми были нарушения сна и аппетита, невысокой была работоспособность по скорости и продолжительности. Корреляция между психоэмоциональными и гематологическими критериями была устойчивой и сильной, что отражено в графическом «образе» состояния, рисунок 3.9 (9-е сутки после операции).

За такой же период времени после хирургического лечения у пациенток с диагнозом РШМ и курсом КсТ, отмечались кардинальные изменения психоэмоционального статуса. Во-первых, более чем в 2 раза сократилась частота проявления тревожности (22%), в 5,6 раза уменьшились жалобы на угнетенность, на 44% снизилась утомляемость. Во-вторых, увеличилась частота нормализованного сна, аппетита, работоспособности. В-третьих, практически у всех пациенток (98%) было отмечено возрастание активности и оптимизма (82%). Сравнение самочувствия с анализом АР показало соответствие физиологической реакции тренировки средних уровней реактивности. Это полностью отражало «образ» нового состояния организма, гармонизированного по основным психологическим и адаптивным характеристикам, отраженного на рисунке 3.9 (9-е сутки после операции + Ксенон). Выявленные нами достоверные позитивные изменения паттерна психоэмоционального состояния, которые полностью соответствуют характеру АР антистрессорного типа, свидетельствовали о возможности сдерживания развития ПКС путем формирования альтернативных стрессу интегральных физиологических состояний. Этим можно было обосновать триггерный механизм влияния нового дозового алгоритма КсТ для

онкогинекологических больных в ранний послеоперационный период для предупреждения развития ПКС.

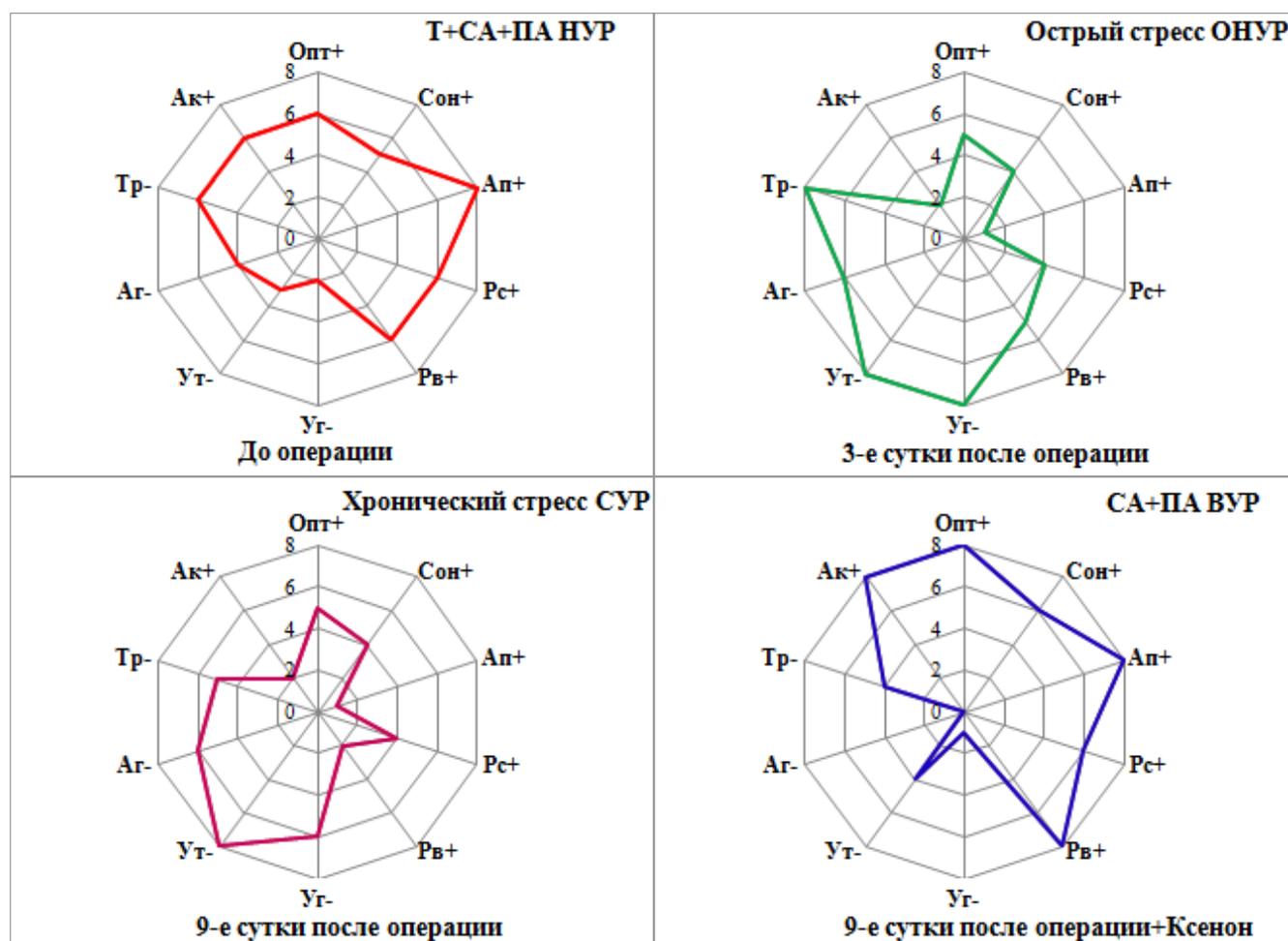
Такая же острая необходимость возникает при хирургическом лечении гормонположительного РМЖ, при котором после радикальной операции на молочной железе выполнялась хирургическая кастрация. Эта ситуация оказывает на наш взгляд более глубокое повреждающее воздействие на психоэмоциональную сферу онкологических больных репродуктивного возраста, поскольку имеет место развитие не только постмастэктомиического, но и посткастрационного синдромов.

При анализе психоэмоционального состояния у пациенток с диагнозом РМЖ через трое суток после выполнения этапа хирургической кастрации на фоне сохранения исходно высокого уровня тревожности (60%) в 1,5 раза возросла агрессивность, 96% женщин испытывали угнетенность и утомляемость. Это депрессивное состояние сопровождалось снижением аппетита (98%), нарушением сна (62%), что приводило к снижению работоспособности и общей активности. Неспецифической основой такого состояния был острый стресс ОНУР, который отличается низким уровнем накопительных энергетических процессов, высокими тратами пластических ресурсов, дисбалансом нейроэндокринной регуляции. Эти данные субъективного психологического тестирования полностью соответствовали исследованным объективным лейкоцитарным критериям развития стрессорной реакции и выявляли психосоматические параллели в формировании патологического «образа» состояния (рисунок 3.10).

Вставал вопрос, насколько эффективным окажется применение нового низкодозного алгоритма КсТ для коррекции такой тяжелой ситуации?

По истечении 9-и суток послеоперационного периода у 50% пациенток РМЖ и хирургической кастрацией с включением КсТ практически вдвое снижался уровень тревожности. Однако это был не единственный психологический признак, который утратил свою значимость благодаря влиянию ксенона. Прежде всего, необходимо подчеркнуть полную утрату агрессивности, раздражительности (0% относительно 60%), снижение утомляемости на 46%, падение уровня угнетенности в 18,7 раза. Напротив, пациентки отмечали прилив

сил, и уровень активности повысился в 3,9 раза. Чувство оптимизма было свойственно 97% пациенток, а полноценность и качество сна и аппетита отмечались в 2 раза чаще.



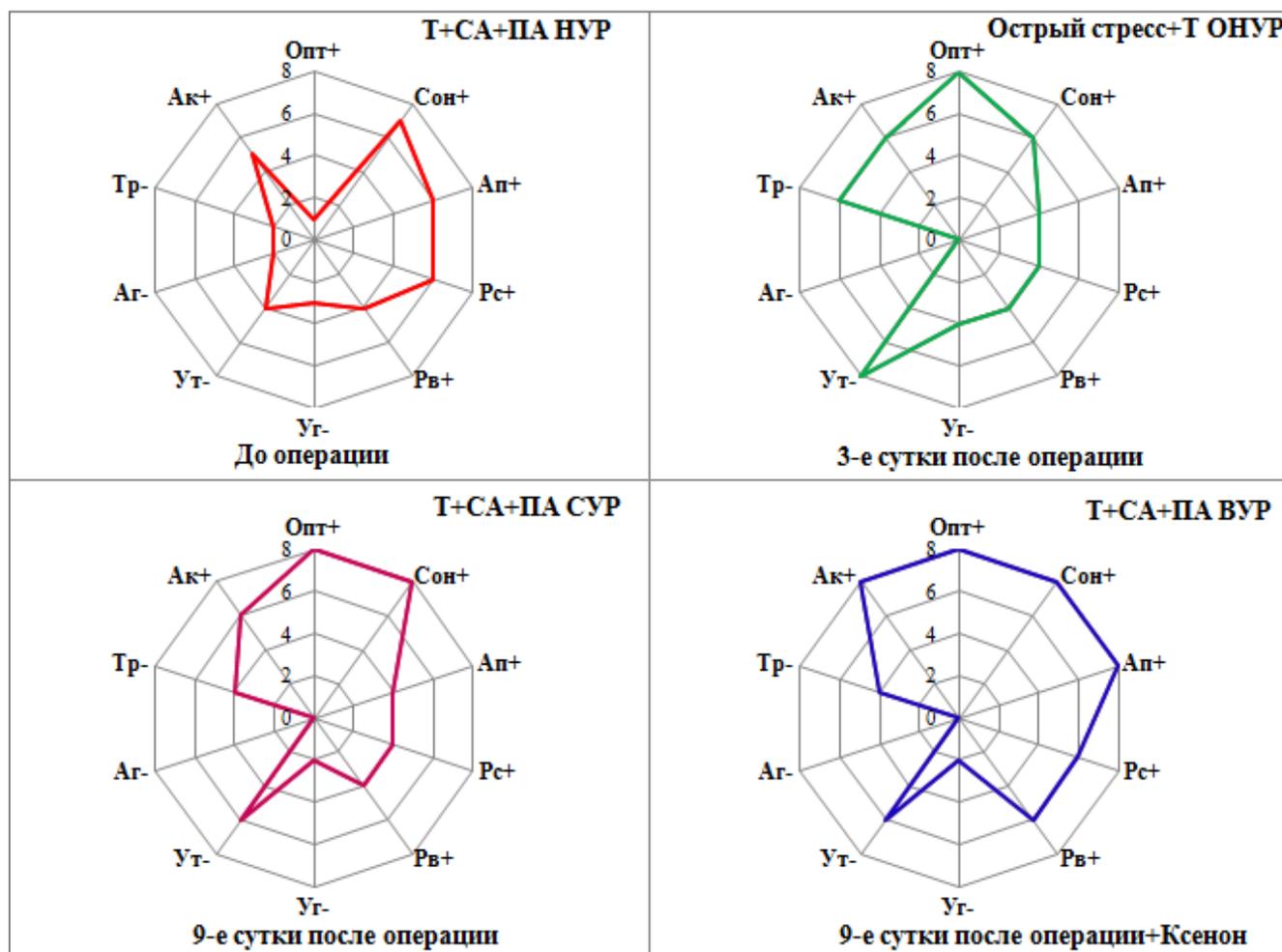
**Рисунок 3.10** – Паттерн психологического состояния у пациенток с диагнозом РМЖ с хирургической кастрацией и применением КсТ. Уровни реактивности (УР): высокие (ВУР), средние (СУР), низкие (НУР), очень низкие (ОНУР), Т – тренировка, СА – спокойная активация, ПА – повышенная активация. Тр – тревожность, Аг – агрессивность, Ут – утомляемость, Уг – угнетенность, Ак – активность, Опт – оптимизм, Ап – аппетит, Рс – работоспособность по скорости, Рв – работоспособность по времени

Эти сравнительные данные, сопоставленные с доминирующим типом АР, позволили установить патогенетические связи характера адаптивного ответа при воздействии КсТ – формирование в 100% случаев нормотипов реакции спокойной и повышенной активации, а также реакции тренировки высоких уровней реактивности, в то время как без КсТ – в 60% сохранялась хроническая форма стресса. В силу этих значимых различий формировался иной паттерн психосоматического состояния организма в ответ на новый режим дозирования

ксенона с учетом высокой чувствительности и разбалансированности нейрогормональной регуляции в посткастрационном периоде у пациенток с ПМЭС при гормонпозитивном РМЖ.

Тяжесть и сложность удвоенного синдрома патологических перестроек организма у женщин репродуктивного возраста, испытавших преждевременное наступление менопаузы после хирургической кастрации, особенно четко проявляется на фоне более благоприятного психосоматического состояния пациенток, перенесших только радикальную операцию на молочной железе. Использование 7-балльной самооценки состояния у больных РМЖ репродуктивного возраста с учетом характера доминирующей АР выявило, что на 3-и сутки после радикальной операции на молочной железе, возрастает тревожность с 25 до 40%, однако агрессивность и раздражительность минимизированы. Утомляемость и угнетенность повышаются в 2,0 и 1,5 раза соответственно. На 10–20% снижаются аппетит, сон, работоспособность. В этот период времени фактически у каждой женщины развивается чувство оптимизма, надежды на исцеление. Это стимулирует повышение активности, хотя стрессорная реакция доминирует в структуре АР данной выборки, что формирует характерный «образ» состояния, показанный на рисунке 3.11 (3-и сутки после операции). По истечении 9-и суток послеоперационного периода у пациенток с КсТ отмечена тенденция к снижению тревожности на 35%, угнетенности на 20% и утомляемости 56–62%, с нормализацией сна и аппетита, с высоким уровнем оптимизма и активности, но снижением показателя работоспособности по времени и скорости на 36%. Паттерн изменений представлен на рисунке 3.11. Такой паттерн психологических показателей, формировался на фоне развития устойчивых антистрессорных реакций спокойной и повышенной активации высоких уровней реактивности. Известно, что именно такие ОНАР развиваются с характерным гармоничным соотношением активности нейроэндокринной и иммунной систем, уравновешенными процессами расхода и накопления энергетических субстратов, балансом перекисного окисления и других метаболических процессов, приводящих к восстановлению и повышению

неспецифической и противоопухолевой резистентности. Знание механизмов патологических синдромов с многообразием нейроэндокринных, психоэмоциональных расстройств, развивающихся в послеоперационном периоде, таких как ПКС и ПМЭС у онкологических пациенток репродуктивного возраста, способствует оптимизации терапии для раннего восстановления физиологического и социального баланса.



**Рисунок 3.11** – Паттерн психологического состояния у пациенток с диагнозом РМЖ и применением КсТ. Уровни реактивности (УР): высокие (ВУР), средние (СУР), низкие (НУР), очень низкие (ОНУР), Т – тренировка, СА – спокойная активация, ПА – повышенная активация. Тр – тревожность, Аг – агрессивность, Уг – утомляемость, Уг – угнетенность, Ак – активность, Опт – оптимизм, Ап – аппетит, Рс – работоспособность по скорости, Рв – работоспособность по времени

Итак, обобщая данный раздел изучения непосредственных результатов применения ксенотерапии при развитии патологических синдромов, необходимо подчеркнуть важные клинические особенности течения раннего послеоперационного периода.

Во-первых, удалось добиться значительного снижения вводимых обезболивающих препаратов и полностью отказаться от наркотических анальгетиков, что, несомненно, приводило к сбалансированному функционированию организма и способствовало лучшему заживлению послеоперационной раны.

Во-вторых, ксенонотерапия оказалась эффективной в отношении замены антидепрессантов, назначаемых в раннем послеоперационном периоде на фоне формирования психоэмоциональных расстройств. Проведенное наблюдение за состоянием молодых женщин после гормонредуцирующих операций, у которых на третьи сутки проявились симптомы ПКС, а также прицельное индивидуальное тестирование по специальным опросникам, свидетельствовали об успешной реализации улучшения качества прохождения раннего послеоперационного периода. Эффект перестройки психосоматического, эмоционального, адаптивного статуса сохранялся не только через 14 дней наблюдения после операции, но и более продолжительное время – от 3-х месяцев до полугода. Наблюдение за пациентками в течение 24 месяцев, прошедших после хирургических этапов лечения комбинированной терапии, показало, что среди тех, кто постоянно проходил обследование в РНИОИ, зафиксирован 1 случай генерализации через 1,2 года после радикального лечения из контрольной группы с диагнозом РМЖ. Других эпизодов проявления болезни в течение 2-х лет не было.

## **ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КСЕНОТЕРАПИИ**

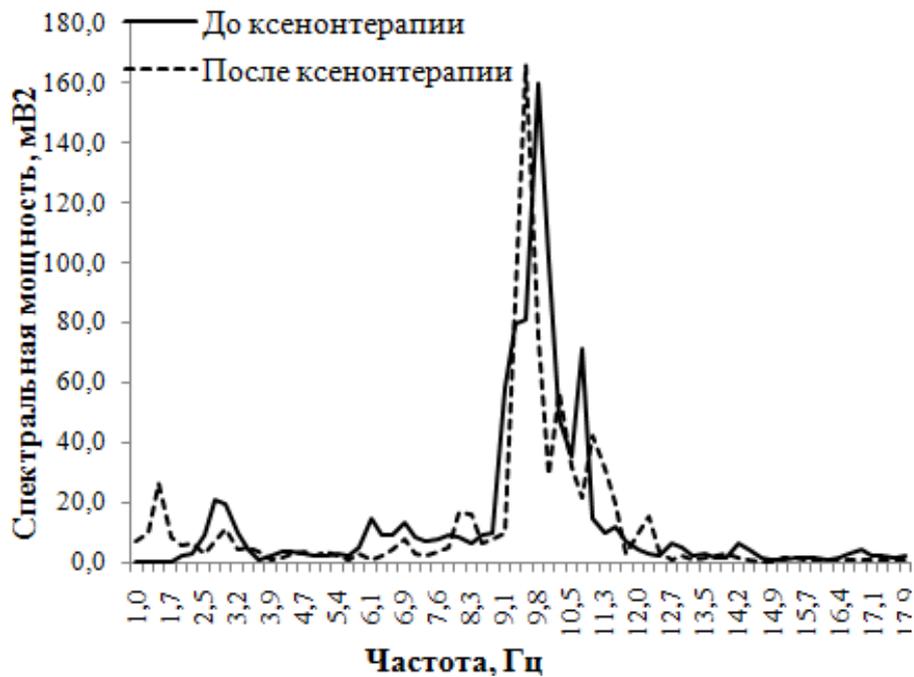
Одним из важнейших аспектов оценки влияния нового дозового алгоритма ксенотерапии стало исследование показателей биоэлектрической активности мозга у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ на этапе хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде с формированием патологических симптомокомплексов.

Известно, что паттерн ЭЭГ отражает не только общий уровень активности мозга, но и связанное с ним течение процессов, регулирующих состояние вегетативного реагирования (Данилова Н.Н., 2010). Трансформация частотного паттерна ЭЭГ по ключевым параметрам ритмической активности (альфа, бета, дельта, тета – ритмов) в процессе роста злокачественной опухоли, а также под влиянием агрессивных факторов противоопухолевой терапии и альтернативных воздействий восстановительного лечения – ксенотерапии (КсТ) отображала системный характер реагирования и позволяла оценить роль предлагаемого воздействия в реализации ингибирования патологических синдромов.

В силу этого нам представилось целесообразным представить паттерн ЭЭГ сначала у здоровых женщин репродуктивного возраста, чтобы понять естественный ход событий, индуцированных КсТ без предшествующего стрессогенного влияния на мозг злокачественного роста опухоли, противоопухолевой терапии и изменений нейро-гормонально-гуморального статуса.

### **4.1 Изучение паттерна ЭЭГ при использовании ксенотерапии у женщин репродуктивного возраста без онкопатологии**

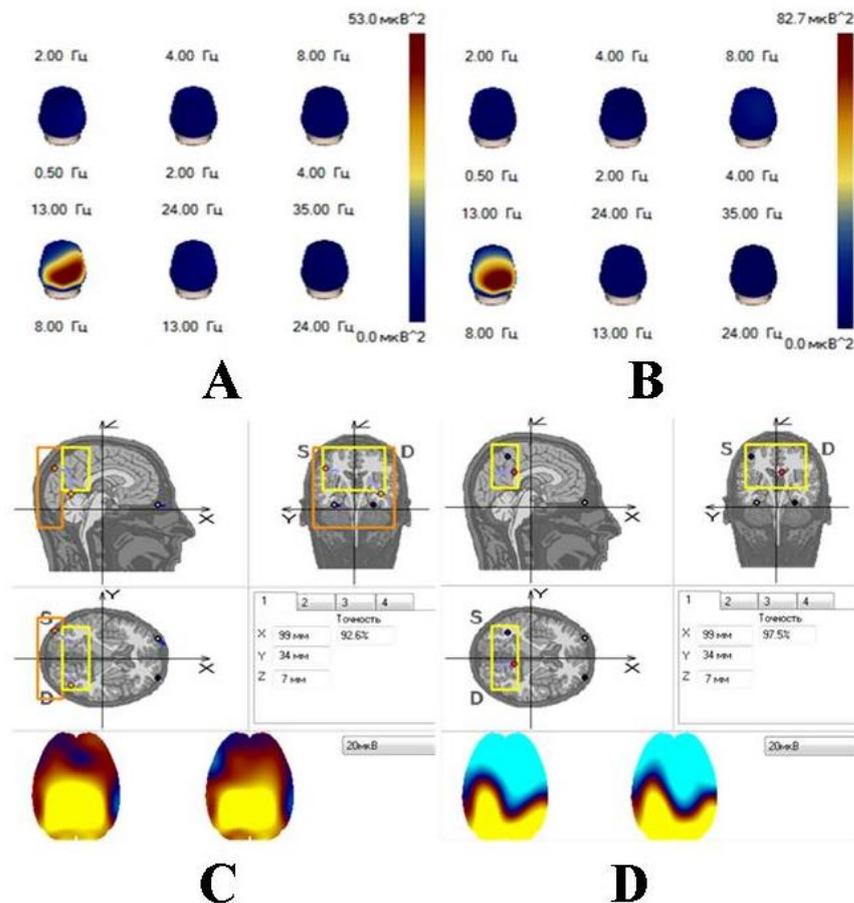
В норме, у женщин репродуктивного возраста без онкопатологии (группа «здоровые») после применения курса КсТ было отмечено изменение исходного паттерна ЭЭГ («Приложение 2: таблица 1»; рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1** – Спектральная мощность ЭЭГ на этапах обследования у женщин без онкопатологии

Это проявлялось в том, что после завершения курса КсТ была зарегистрирована четкая динамика прироста мощности альфа-ритма в поддиапазонах частот 8,3 Гц, 9,6 Гц, 11,0 и 11,3 Гц. Напротив, снижение мощности наблюдалось в поддиапазонах дельта-ритма (1,0–2,2 и 2,5–3,9 Гц), тета-ритма (4,2–7,3 Гц), а также бета-ритма (14,2–17,9 Гц). Эти данные коррелировали с показателями изучения топической организации ЭЭГ женщин репродуктивного возраста без онкопатологии в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. При картировании мозга до и после завершения КсТ на ЭЭГ доминировал альфа-ритм с наибольшей мощностью в затылочной области (рисунок 4.2 А, В) с его виртуальным источником в затылочной области (рисунок 4.2 С, D). Необходимо указать, что в норме у человека, как правило, доминируют две аналогичные резонансные системы с двумя волновыми генераторами, работающие на частотах альфа- и тета-подобной активности. Резонансное состояние перестройки за счет тета-системы с частотой 5 Гц возникает при напряженном активном бодрствовании при хорошо выраженном гиппокампальном тета-ритме. Резонансное состояние перестройки за счет альфа-подобной системы может быть выявлено в условиях спокойного

бодрствования при отсутствии тета-ритма в гиппокампе. Согласно мнению Н.Н.Даниловой (2010), в этом проявляются индивидуальные различия в механизмах управления функциональным состоянием (ФС).



**Рисунок 4.2** – Топографическое картирование мощностного спектра ЭЭГ по частотным диапазонам с трехмерной локализацией у женщин без онкопатологии: А – до КсТ, В – после КсТ, С – локализация виртуального источника альфа-ритма до КсТ, D – локализация виртуального источника альфа-ритма после КсТ

При исследовании ФС нами было установлено, что в группе женщин репродуктивного возраста без онкопатологии, КсТ способствует переходу непродуктивной напряженности ФС, связанной с усилением низкочастотного альфа-генератора 7–8 Гц (большие энерготраты, частые эмоциональные переживания отрицательного типа), в состояние продуктивной напряженности, что подтверждается усилением среднечастотного альфа-генератора, выраженного частотой 9,6 Гц (экономная трата энергии, позитивные эмоции). На этом фоне ослабление спектральной мощности тета-ритма свидетельствовало о вегетативной стабильности. Что касается мощности бета- и дельта-ритмов, то их снижение

указывало на нормализацию корковой активности, а также улучшение кислородного обеспечения мозга.

Таким образом, наличие продуктивной или непродуктивной напряженности, идентифицированное по соотношению низко- и среднечастотного альфа-генераторов, позволило определить специфику ФС, как механизм регуляторного влияния КсТ. В этом же ключе были проанализированы паттерны ЭЭГ у пациенток репродуктивного возраста со злокачественными новообразованиями.

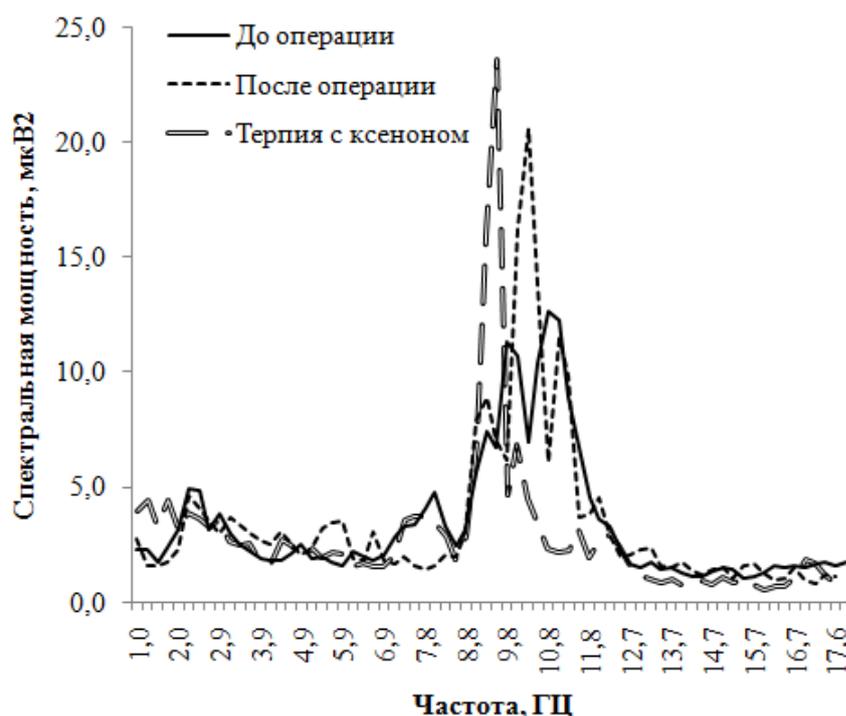
#### **4.2 Изучение паттерна ЭЭГ при использовании ксенонотерапии у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ после хирургического лечения**

При анализе показателей биоэлектрической активности мозга у больных РШМ на 3-и сутки после хирургического лечения (РЭМП) по сравнению с показателями до операции, было установлено повышение мощности в частотах дельта-ритма 3,4–3,9 Гц, тета-ритма 4,2, 4,4, 5,4, 5,5, 5,9 и 6,6 Гц и альфа-ритма в частоте 10,3 Гц, а также ее снижение в частотах 7,1, 7,6, 7,8, 8,1, 8,3, 9,8 Гц альфа-ритма («Приложение 2: таблица 2»).

Фактически, спектрограмма ЭЭГ на данный период времени (3-и сутки от момента хирургической кастрации) соответствовала развернутой картине посткастрационного синдрома (ПКС). В чем же состояли особенности корковой активности при ПКС?

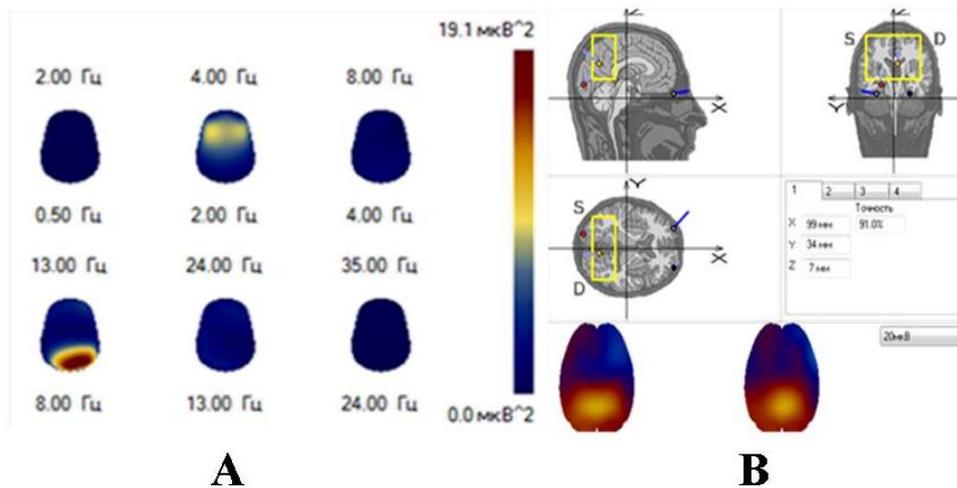
Прежде всего, обращало внимание выраженное усиление высокочастотного альфа-генератора, сопряженного с увеличением спектральной мощности тета-генератора. Это могло быть интерпретировано как переход к ФС непродуктивной напряженности, связанного с решением экстремальных задач в патологически изменившихся условиях внутренней среды. Более того, повышение мощности в частотах дельта-ритма свидетельствовало о снижении функциональной активности самой коры больших полушарий, а также являлось следствием кислородной недостаточности.

Проведение КсТ молодым пациенткам с диагнозом РШМ в раннем постовариектимическом периоде способствовало заметной перестройке ритмогенеза мозга. Во-первых, со стороны альфа-ритма наблюдалось снижение мощности высокочастотного поддиапазона (10,0, 10,5, 10,8 Гц) и увеличение мощности его низко- (7,3, 8,1 Гц) и, что особенно важно, среднечастотного поддиапазона (9,3, 9,6 Гц). Во-вторых, повысилась мощность дельта-ритма нижнего поддиапазона (1,2, 1,5, 1,7 Гц) и снизилась верхнего (3,9 Гц). Аналогичным образом трансформировалась тета-ритмическая активность, мощность которой снижалась в среднем (6,1, 6,6 Гц) и высокочастотном поддиапазонах (10,5, 10,8 Гц) и увеличивалась в области 4,4 Гц. Наконец для бета-ритма стало характерным ослабление мощности в частотах 13,0, 13,2, 17,1, 17,9 Гц («Приложение 2: таблица 4»; рисунок 4.3).



**Рисунок 4.3** – Спектральная мощность ЭЭГ на разных этапах исследования у больных РШМ с применением КсТ

Кроме того, при топографическом картировании у пациенток с ПКС после завершения КсТ были выявлены два фокуса активности: альфа-ритма в затылочной области и тета-ритма во фронтальных областях мозга (рисунок 4.4А), с виртуальным источником альфа-ритма в теменной области (рисунок 4.4В).

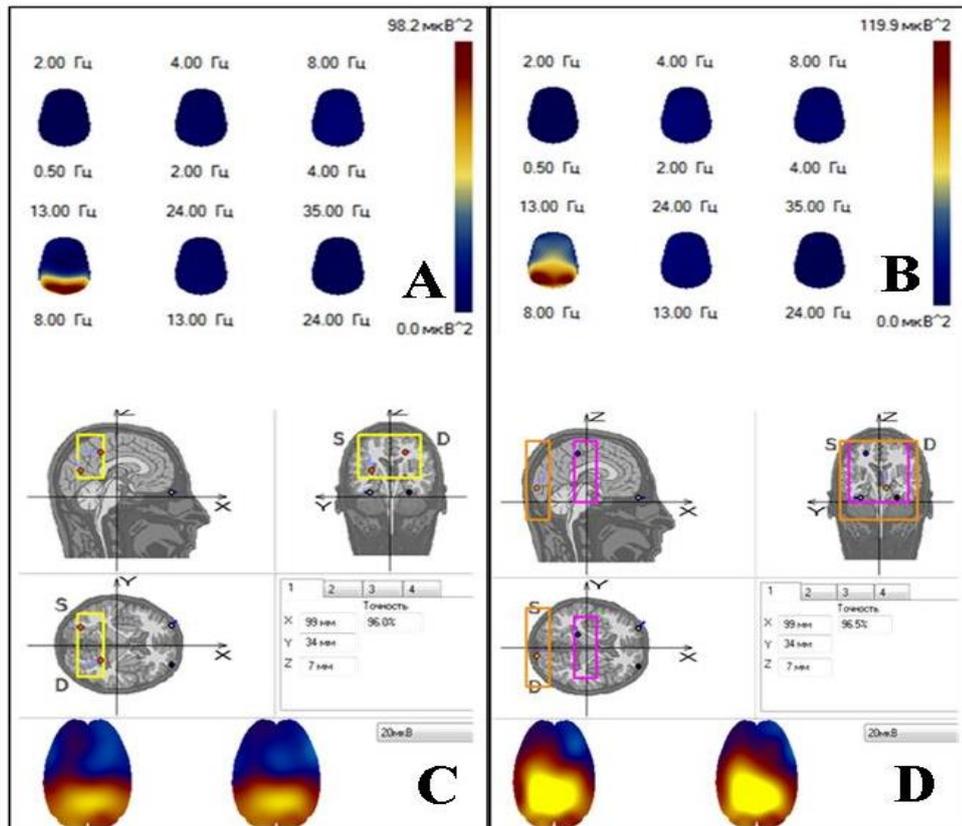


**Рисунок 4.4** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам (А) с локализацией виртуального источника альфа-ритма (В) у пациенток с диагнозом РШМ и КсТ

В итоге, полученные данные демонстрировали реальные механизмы смены ФС, свойственного частотному паттерну корковой активности мозга при ПКС. В первую очередь обращало внимание, что проведение КсТ способствовало восстановлению до уровня нормы среднечастотного диапазона альфа-ритма 9,6 Гц, который был ослаблен после хирургической кастрации, но четко проявлялся после КсТ у лиц без онкопатологии. На фоне активности дельта-ритма и снижения тета-ритма с замедлением альфа-ритма от 10,8 до 9,6 Гц формировалось состояние продуктивного напряжения в условиях спокойного бодрствования. Обнаружение двух фокусов пространственной организации альфа- и тета-ритмов, по-видимому, служили отражением резонансного состояния реакции перестройки за счет тета-системы 4,4 Гц при активации среднечастотного альфа-генератора, что могло указывать на нормализацию соотношения сна и бодрствования (Сидоренко Ю.С. и соавт., 2019). Это согласовывалось с данными пространственной организации альфа-ритма наибольшая выраженность которого была в теменно-затылочной области (рисунок 4.5 А, В), при этом выраженность альфа-генератора в этой области была гораздо сильнее (рисунок 4.5 С, D).

Далее нами был осуществлен анализ спектральной мощности ЭЭГ у пациенток с гормонположительным РМЖ с клиническим проявлением ПМЭС и ПКС. Так же, как и у больных РШМ, при РМЖ после хирургической кастрации

(3-и сутки) наблюдался прирост мощности ЭЭГ в частоте 5,4 Гц тета-ритма и 11,3 Гц альфа-ритма («Приложение 2: таблица 7»).

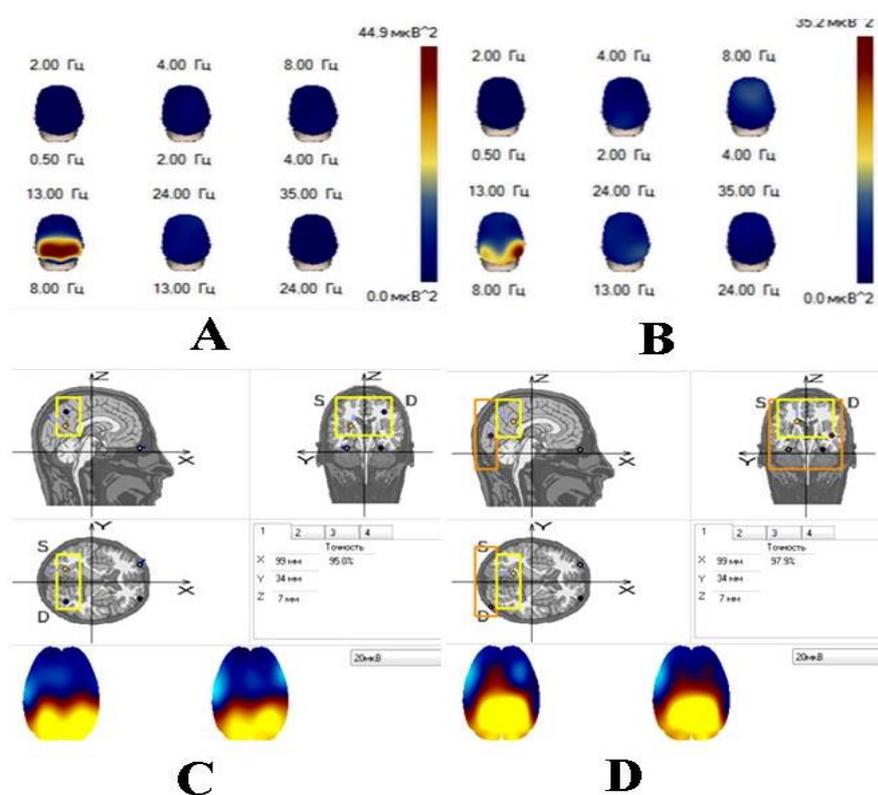


**Рисунок 4.5** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам с трехмерной локализацией у пациенток с диагнозом РШМ: А – до операции, В – после операции, С – локализация виртуального источника альфа-ритма до операции, D – локализация виртуального источника альфа-ритма после операции и КсТ

Топографическое картирование спектральной мощности ЭЭГ на фрагментах с доминирующим альфа-ритмом показало, что в периоды до и после операции топическое распределение альфа-активности отмечено в затылочной области (рисунок 4.6 А, В), с виртуальным источником альфа-ритма в теменной области (рисунок 4.6 С, D).

Фактически, был получен паттерн ЭЭГ, характеризующий ПКС на этапе хирургической кастрации при РМЖ, сходный с таковым при РШМ. Это сходство проявлялось в однотипном изменении спектральной мощности, прежде всего альфа-ритма, а именно прироста мощности в высокочастотном поддиапазоне (10,3–11,3 Гц), свидетельствующем об интенсивной функциональной нагрузке и слабой стрессоустойчивости. Напротив, была ослаблена мощность низко- и,

особенно, среднечастотных поддиапазонов альфа-ритма. Кроме того, важными сходными признаками ЭЭГ при развитии ПКС при РШМ и РМЖ стало однотипное приращение мощности дельта- и тета-ритмов. Представления о патологической трансформации ритмогенеза мозга были дополнены данными топографического картирования, которые позволили установить важный доказательный аргумент того, что посткастрационные события в мозге сопровождаются аномальным усилением выраженности виртуальных источников альфа-ритма, т.е. осцилляторной активности альфа-генераторов, выходящей за пределы затылочной области.

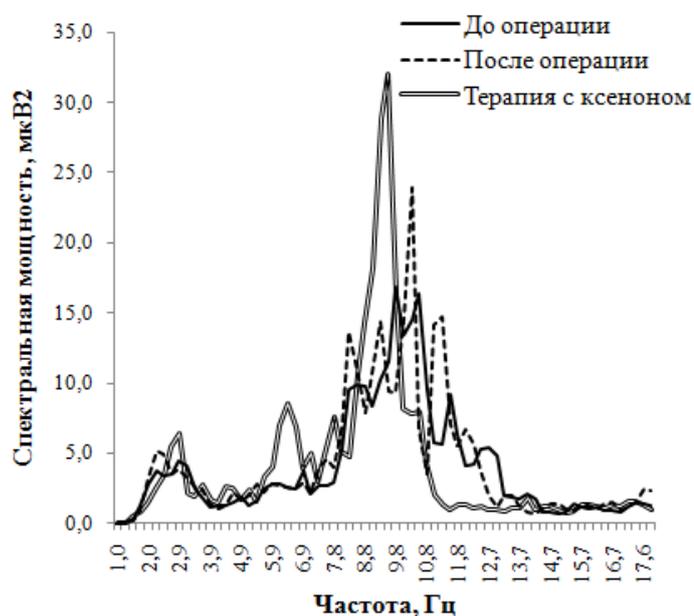


**Рисунок 4.6** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам с трехмерной локализацией у пациенток РМЖ и хирургической кастрацией: А – до операции, В – после операции, С – локализация виртуального источника альфа-ритма до операции, D – локализация виртуального источника альфа-ритма после операции

Как же изменился ритмогенез мозга у пациенток со злокачественными опухолями молочной железы и удаления яичников после завершения КсТ?

Влияние программированного режима низкодозной КсТ, прежде всего, четко проявилось в увеличении мощности функционально значимого среднечастотного поддиапазона 9,6 Гц альфа-ритма и его снижении в частотах

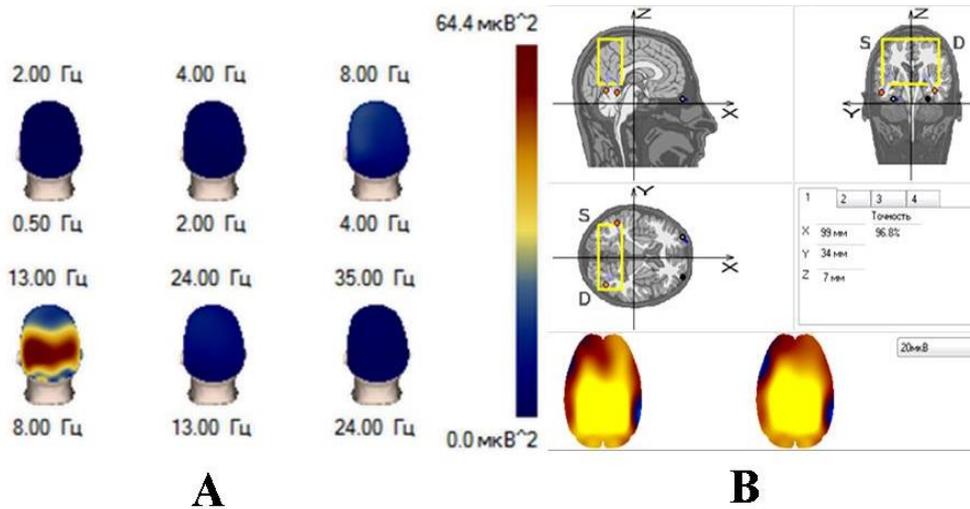
11,5 и 11,8 Гц, а также снижения мощности бета-ритма в частотах 12,3 и 12,5 Гц («Приложение 2: таблица 8»; рисунок 4.7). Эта устойчивая повторяемость повышения активности среднечастотного альфа-ритма 9,6 Гц после КсТ у всех пациенток репродуктивного возраста, независимо от онкологического диагноза, обращала внимание на коррелятивную связь между адекватностью функциональной нагрузки и формированием продуктивного функционального состояния по типу спокойного бодрствования. По существу, был выявлен электрофизиологический параметр порядка для интегральной корковой активности мозга, позволяющий идентифицировать его функциональное состояние и прогнозировать события нормализации ПКС. Это согласовывалось с установлением прироста мощности в частоте 2,9 Гц дельта-ритма, частотах 6,1, 6,4, 6,6, 7,1 и 7,8 Гц тета-ритма. В сравнении с мощностью ЭЭГ до операции, после завершения КсТ у этих пациенток отмечен прирост мощности в частотах 6,1–7,8 Гц тета-ритма, частотах 9,1–9,6 Гц альфа-ритма («Приложение 2: таблица 9»; рисунок 4.7).



**Рисунок 4.7** – Спектральная мощность ЭЭГ на разных этапах обследования у пациенток с диагнозом РМЖ, хирургической кастрацией и КсТ

Топография спектров мощности ритмогенеза у пациенток группы РМЖ с хирургической кастрацией и проведением КсТ характеризовалась тем, что фокус альфа-активности был распределен практически по всем областям мозга, с

максимальной мощностью в затылочной области (рисунок 4.8 А) и виртуальным источником альфа-ритма в теменной области (рисунок 4.8 В).



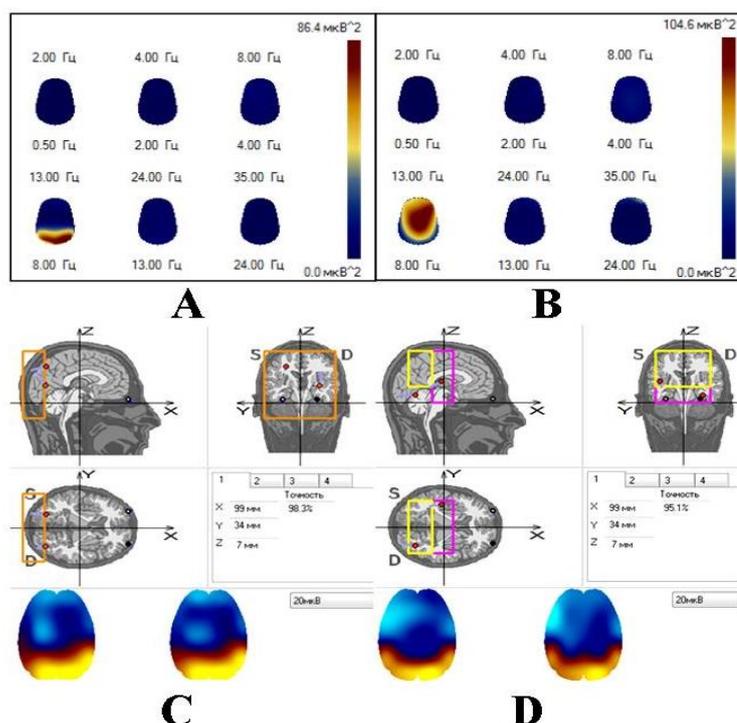
**Рисунок 4.8** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам (А) с трехмерной локализацией виртуального источника альфа-ритма (В) у пациенток с диагнозом РМЖ, хирургической кастрацией и КсТ

Необходимо было учитывать тот факт, что у пациенток со злокачественными гормонозависимыми опухолями молочной железы, системный характер этого онкологического заболевания и условия послеоперационной травмы приводили к формированию ПМЭС.

Для понимания особенностей корковой активности при ПМЭС и ПКС был проведен сравнительный анализ фоновой спектральной мощности ЭЭГ пациенткам с диагнозом РМЖ. На 3-и сутки после хирургического лечения в сравнении с фоном было отмечено снижение мощности дельта-ритма в диапазонах частот 2,7 Гц и 2,9 Гц, тета-ритма в частотах 4,7 Гц, 4,9 Гц, 5,1 Гц, 6,1 Гц, 6,4 Гц, альфа-ритма в частотах 8,6 Гц, 10,5 Гц, 10,8 Гц и бета-ритма в частотах 14,2 Гц, 14,7 Гц («Приложение 2: таблица 10»). Таким образом, паттерн ЭЭГ, характеризующий ПМЭС, отличался от паттерна ЭЭГ после хирургической кастрации меньшей глубиной трансформации ритмогенеза, однако снижение дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов все же свидетельствовало о непродуктивном функциональном состоянии мозга.

Изучение топической организации ЭЭГ у пациенток с диагнозом РМЖ показало, что до операции на ЭЭГ доминировал альфа-ритм с наибольшей

мощностью в затылочной области (рисунок 4.9 А). После операции фокус альфа-активности распределялся по всем областям головного мозга, с наибольшей мощностью в центрально-теменных областях (рисунок 4.9 В). Расчет виртуального источника показал, что фокус альфа-активности до операции находился в затылочной области (рисунок 4.9 С), после операции ее диполь фиксировали в центральной области (рисунок 4.9 D).



**Рисунок 4.9** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам с трехмерной локализацией у пациенток с диагнозом РМЖ: А – до операции, В – после операции, С – локализация виртуального источника альфа-ритма до операции, D – локализация виртуального источника альфа-ритма после операции

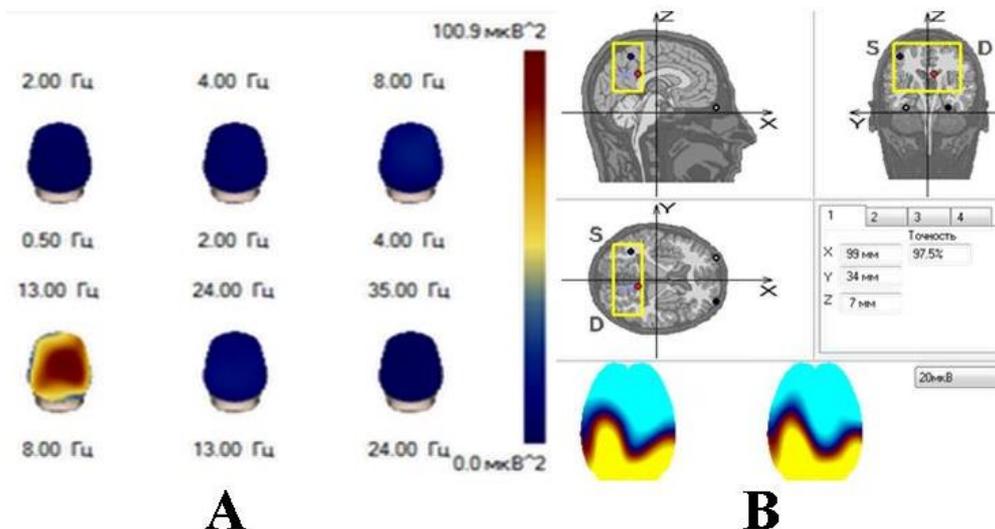
У пациенток с диагнозом РМЖ после радикальных операций на молочной железе прошедших курс КсТ, наблюдался прирост мощности в частотах 1,5, 2,2, 2,7, 2,9, 3,9 Гц дельта-ритма, в частотах 4,9 и 5,1 Гц тета-ритма, частотах 9,6, 9,8, 10,5, 12,0 Гц альфа-ритма и частотах 12,3, 12,7 Гц бета-ритма, а также ее снижение в частотах альфа-ритма 8,8 и 9,1 Гц («Приложение 2: таблица 11»). Если сравнивать фоновые данные спектральной мощности ЭЭГ у пациенток с диагнозом РМЖ с изменениями паттерна ЭЭГ после КсТ, то изменения заключались в приросте мощности в диапазонах частот 1,5, 2,0, 2,2 Гц дельта-ритма, 5,4 Гц тета-ритма, 3, 9,8, 10,3, 11,0, 11,3, 11,5 Гц альфа-ритма,

12,3, 12,5 Гц бета-ритма, а также ее снижении в частотах 3,2, 3,9 Гц дельта-ритма, 6,1, 6,4 Гц тета-ритма, 8,6, 8,8, 9,1, 10,5 и 10,8 Гц альфа-ритма («Приложение 2: таблица 12»; рисунок 4.10).



**Рисунок 4.10** – Спектральная мощность ЭЭГ на разных этапах обследования у пациенток с диагнозом РМЖ и КсТ

У пациенток этой же группы после завершения КсТ фокус альфа-активности не имел четко выраженной локализации (рисунок 4.11 А), однако виртуальный диполь ее источника определялся в теменной области (рисунок 4.11 В).



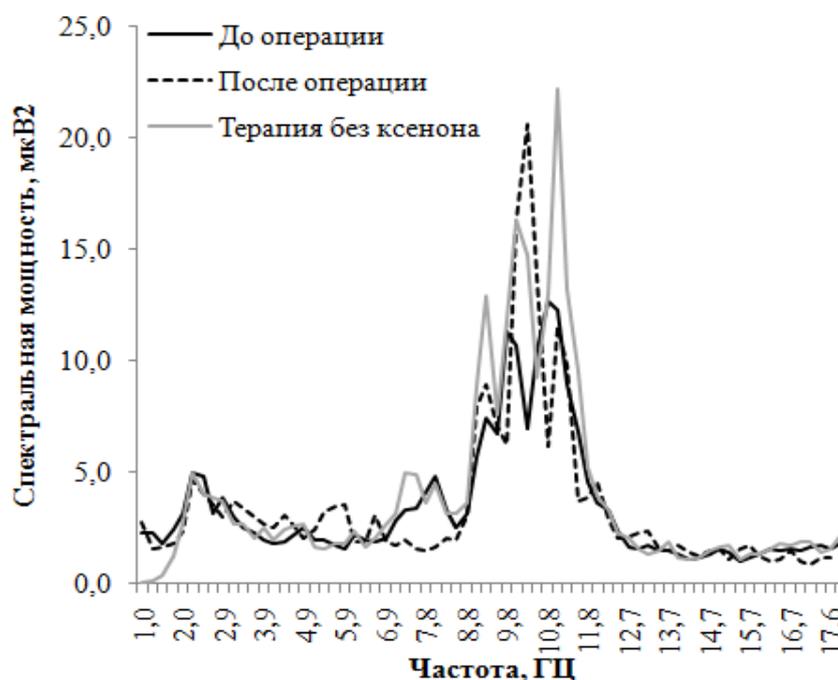
**Рисунок 4.11** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам (А) с трехмерной локализацией виртуального источника альфа-ритма (В) у пациенток с диагнозом РМЖ и КсТ

Таким образом, выявленные изменения паттерна ЭЭГ после хирургического лечения РМЖ на уровне корковой активности мозга можно интерпретировать как непродуктивное функциональное напряжение с высокой тратой энергии и затрудненностью принятия решений при эмоциональной нестабильности. При этом снижение активирующего влияния ретикулярной формации и гипоталамуса способствовало подавлению активности стресс-ингибирующих механизмов, снижению неспецифической резистентности с формированием ПМЭС. Проведение курса КсТ при развитии ПМЭС, напротив, привело к сбалансированной перестройке ритмической активности в направлении прироста мощности функционально значимых диапазонов и поддиапазонов частот. Усиление мощности среднечастотного альфа-ритма (9,6 Гц) в данной группе пациенток, определил формирование оптимального состояния спокойного бодрствования.

#### **4.3 Изучение паттерна ЭЭГ у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ после хирургического лечения без применения ксенонотерапии**

У пациенток с диагнозом РШМ, которым применяли восстановительную терапию без включения КсТ на 9-е сутки от момента РЭМП и признаками ПКС отмечено увеличение мощности альфа-ритма в частотах 9,3 и 10,3 Гц и ее снижение в частотах 1,0–1,7 Гц дельта-ритма по сравнению с исходными данными («Приложение 2: таблица 3; таблица 14»; рисунок 4.12). По сравнению с данными на 3-и сутки после операции и 9-е сутки после стандартного лечения – выражено увеличение мощности ЭЭГ в частотах 7,1–7,8 Гц тета-ритма и частотах 8,1, 8,6 и 8,8 Гц альфа-ритма, а также ее снижение в частотах дельта-ритма 1,0, 1,2, 1,5, 3,2, 3,7 Гц («Приложение 2: таблица 6»; рисунок 4.12). Иными словами, у пациенток с признаками ПКС, прошедших восстановительную терапию без включения КсТ, частотный паттерн ЭЭГ отличался переходом альфа-ритма в поддиапазон доминирующих низкочастотных ритмов. На фоне этого проявлялось увеличение тета-активности, которая имела иной функциональный смысл, отчего и формировалось иное функциональное состояние. Как уже отмечалось, усиление

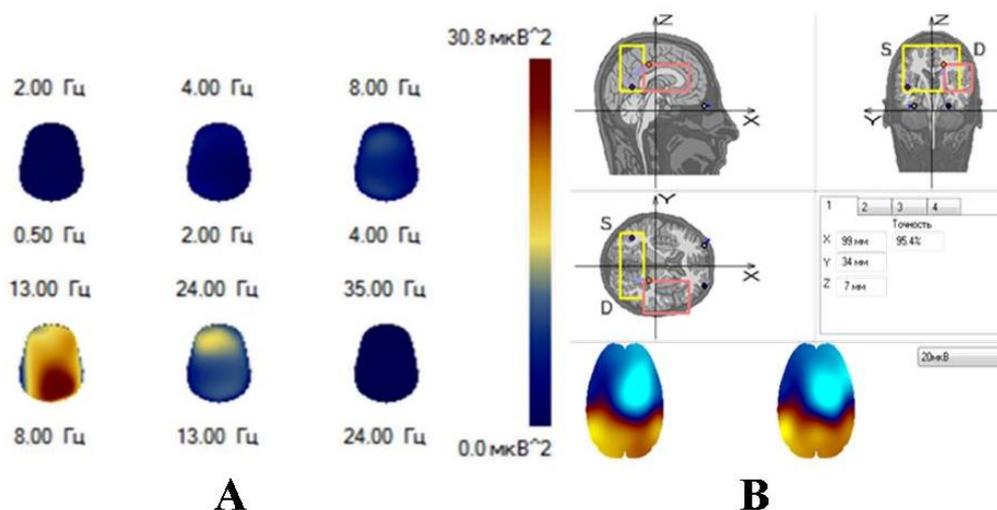
низкочастотного альфа-генератора свидетельствует о формировании состояния непродуктивной напряженности с большей тратой энергии в достижении цели при общих низких конечных результатах. Непременным компонентом состояния непродуктивной напряженности является наличие эмоционального переживания отрицательного типа. Второй важной составляющей данного паттерна ЭЭГ стало усиление мощности медленного поддиапазона тета-ритма более 7 Гц. Учитывая литературные данные о его септогиппокампальном происхождении и возникновении, как реакции на возбуждение ретикулярной формации, особенно гипоталамуса (Данилова Н.Н., 2010), можно говорить об эмоционально-мотивационном возбуждении и низкой устойчивости к стрессу. Таким образом, формировалось представление, что ритмогенез мозга пациенток с ПКС и стандартными подходами восстановительной терапии даже после завершения стационарного лечения остается патологически устойчивым («Приложение 2: таблица 5»; рисунок 4.12), что препятствует полноценной функциональной реабилитации организма и его иерархически соподчиненных систем.



**Рисунок 4.12** – Спектральная мощность ЭЭГ на разных этапах обследования больных РШМ без КсТ

Топографическое картирование показало, что после завершения терапии в группе РШМ без КсТ было отмечено два фокуса активности: альфа-ритма в

теменной области и бета-ритма во фронтальной области (рисунок 4.13 А), при этом виртуальный источник альфа-ритма был локализован в затылочной области (рисунок 4.13 В).



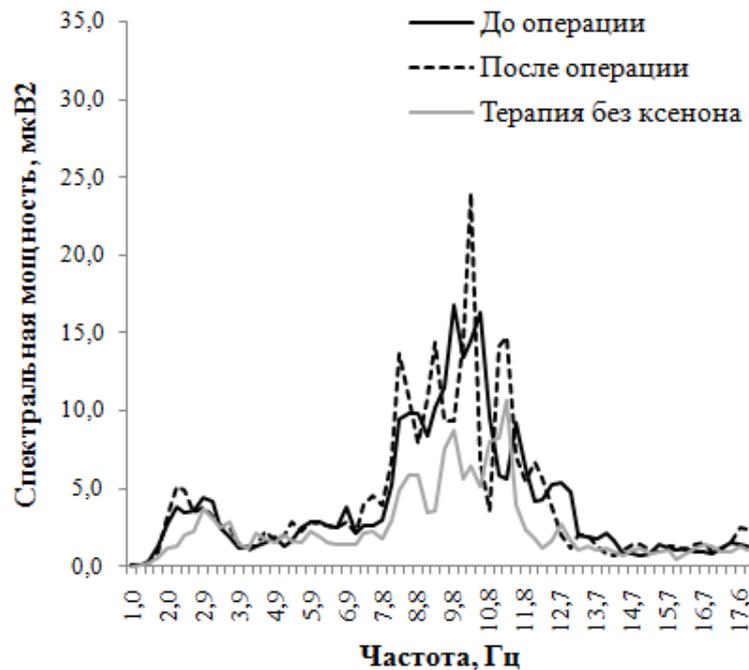
**Рисунок 4.13** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам (А) с трехмерной локализацией виртуального источника альфа-ритма (В) у пациенток с диагнозом РШМ без КсТ

Использование анализа  $rANOVA$  для сравнения организации биоэлектрической активности мозга между показателями у пациенток с диагнозом РШМ с применением КсТ и без нее, четко показало наличие статистически значимых различий ( $F(70)=13,4$ ,  $p=0,001$ ), а именно: у пациенток с КсТ спектральная мощность была выше в частотах 1,0–1,7 Гц дельта-ритма и ниже в частотах 6,1, 6,9 Гц тета-ритма, а также в частотах 13,7, 14,0, 15,7–17,9 Гц бета-ритма. При этом доминировал среднечастотный альфа-генератор в частотах 9–10,0 Гц альфа-ритма («Приложение 2: таблица 15»).

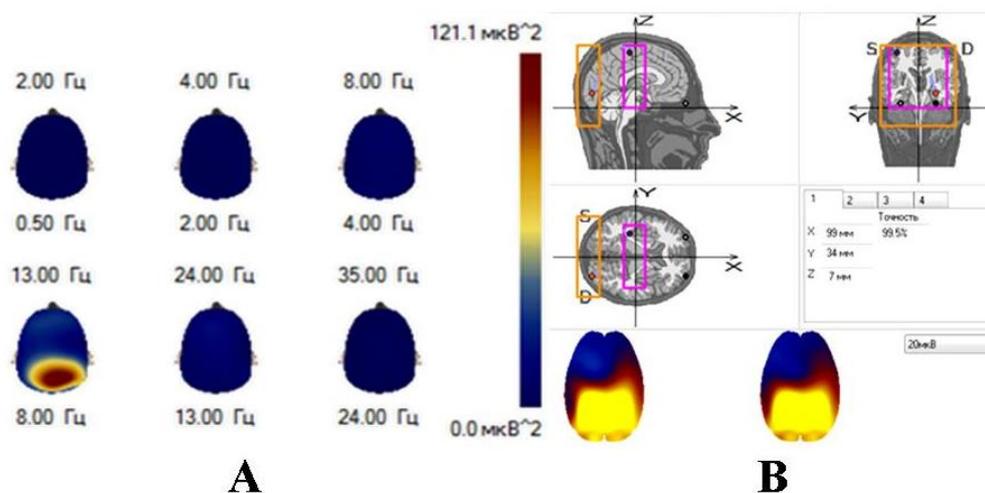
У пациенток с гормонположительным РМЖ и хирургической кастрацией на 9-е сутки отмечено снижение мощности в частотах 2,0–2,5 Гц дельта-ритма, частотах 7,6 и 7,8 Гц тета-ритма, частотах 8,3, 9,1, 9,3 и 11,8 Гц альфа-ритма, а также частотах 12,3 и 12,5 Гц бета-ритма, с ее приростом в частоте 10,8 Гц альфа-ритма («Приложение 2: таблица 16»; рисунок 4.14). В сравнении с показателями ЭЭГ до операции у этих пациенток после завершения лечения без КсТ установлено статистически значимое снижение мощности в частоте 2,2 Гц дельта-ритма, частотах 6,9 и 7,8 Гц тета-ритма, частотах 8,1–12,5 Гц альфа-ритма,

а также ее прирост в частоте 4,4 Гц тета-ритма («Приложение 2: таблица 13; таблица 17»; рисунок 4.14).

Топографическое картирование на фрагментах ЭЭГ с доминирующим альфа-ритмом выявило, что у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией после лечения без КсТ фокус альфа-активности был локализован в теменно-затылочной области (рисунок 4.15А) с двумя ее виртуальными источниками в затылочной и центральной областях (рисунок 4.15В).



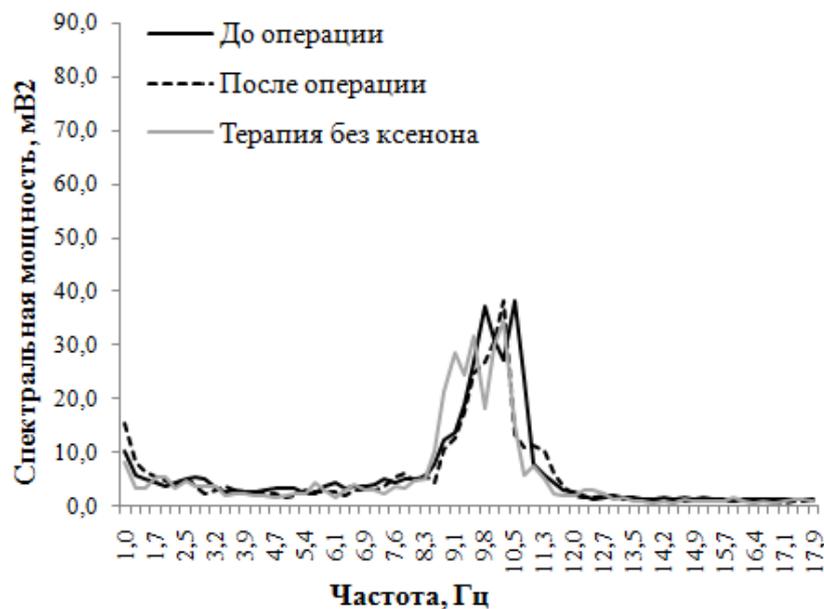
**Рисунок 4.14** – Спектральная мощность ЭЭГ на разных этапах обследования у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией без КсТ



**Рисунок 4.15** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам (А) с трехмерной локализацией виртуального источника альфа-ритма (В) у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией без КсТ

По данным анализа rANOVA после завершения лечения установлено наличие статистически значимых различий в организации биоэлектрической активности мозга у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией (F(25)=5,7, p=0,001) с КсТ и без неё. У пациенток с КсТ спектральная мощность ЭЭГ была выше в диапазоне частот дельта-ритма от 2,5–2,9 Гц (df=94; p<0,001), тета-ритма 5,6–7,8 Гц (df=94; p<0,001), альфа-ритма 8,1–9,8 Гц (df=94; p<0,001) и ниже в диапазоне частот альфа-ритма 11,0–11,5 Гц (df=94; p<0,001) («Приложение 2: таблица 20»).

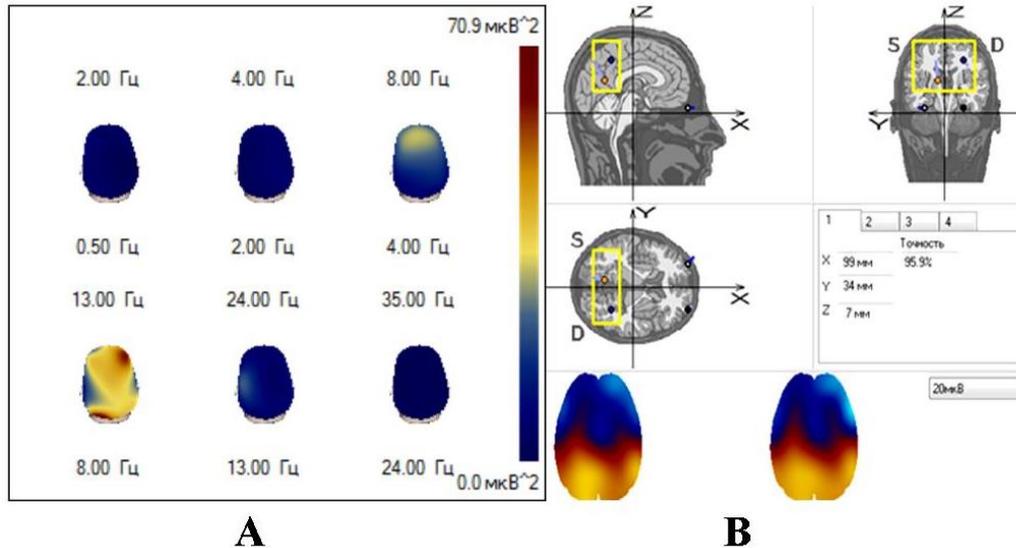
У пациенток с диагнозом РМЖ на этапе радикальной операции на молочной железе и завершения лечения без КсТ в сравнении с показателями мощности ЭЭГ после операции было отмечено снижение мощности дельта-ритма в частоте 1,2 Гц, ее прирост в частотах 2,9 Гц дельта-ритма, 6,4 Гц тета-ритма, 8,6, 8,8 и 9,1 Гц альфа-ритмов («Приложение 2: таблица 18»). Полученные результаты представлены на рисунке 4.16.



**Рисунок 4.16** – Спектральная мощность ЭЭГ на разных этапах обследования у пациенток с диагнозом РМЖ без КсТ

В сравнении со спектральной мощностью ЭЭГ до операции, после завершения терапии установлено снижение ее мощности в частотах 4,7, 6,1 и 7,3 Гц тета-ритма, 10,5, 10,8 и 11,5 Гц альфа-ритма; ее прирост в частотах 5,6 Гц тета-ритма, 9,1 и 12,5 Гц альфа-ритма («Приложение 2: таблица 19»).

При этом у пациенток данной группы без КсТ фокус альфа-ритма был распределен по всей коре (рисунок 4.17 А), с наибольшей мощностью во фронтальной и затылочной областях с его виртуальным источником в теменной области (рисунок 4.17 В), при этом во фронтальных областях отмечался максимальный фокус тета-активности.



**Рисунок 4.17** – Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам (А) с трехмерной локализацией виртуального источника альфа-ритма (В) у пациенток с диагнозом РМЖ без КсТ

По данным анализа *t*ANOVA после завершения лечения были установлены различия в организации биоэлектрической активности мозга у пациенток с диагнозом РМЖ с применением КсТ и без нее ( $F(70)=11,6$ ,  $p=0,001$ ). Так, у пациенток с КсТ спектральная мощность была выше в частотах 1,2, 1,5, 2,2, 2,7 Гц дельта-ритма, частотах 5,1, 5,4 Гц тета-ритма, частотах 8,3, 9,8, 10,8, 11,0 Гц альфа-ритма («Приложение 2: таблица 20») и ниже в диапазоне частот альфа-ритма от 8,6 до 9,1 Гц ( $df=158$ ;  $p<0,001$ ).

В целом, подытоживая основные результаты исследования ритмогенеза мозга у больных репродуктивного возраста всех групп, можно отметить следующее. Во-первых, у больных РШМ на третьей сутки после операции развитие ПКС сопровождается проявлениями разбалансировки осцилляторной активности коры мозга. Применение КсТ у пациенток этой группы сопровождалось замедлением ритма за счет прироста спектральной мощности

частот дельта- и тета-ритмов и снижения мощности частот бета-ритма, при этом выражено наличие двух фокусов активности – альфа-ритма в теменной области и тета-ритма – во фронтальной. У пациенток без КсТ отмечено снижение мощности медленных ритмов и прирост мощности частот альфа-ритма, также выражено формирование двух фокусов активности – альфа-ритма в теменной области и бета-ритма – во фронтальной. В итоге, различие организации биоэлектрической активности мозга у пациенток с диагнозом РШМ и КсТ по сравнению с пациентками без КсТ выразалось в замедлении ритма ЭЭГ за счет большей мощности частот дельта-, тета-ритма и меньшей – альфа- и бета-ритмов.

Во-вторых, у пациенток с гормонположительным РМЖ на этапе хирургической кастрации и клиническими проявлениями ПМЭС и ПКС, к моменту завершения лечения без КсТ отмечается снижение мощности ритмов ЭЭГ, нарушение регионального распределения альфа-ритма с локализацией его фокуса в центральной и теменной областях. Напротив, применение КсТ у пациенток этой группы сопровождается приростом мощности в медленных частотах ЭЭГ и снижением мощности быстрых ритмов ЭЭГ, при распределении фокуса среднечастотной альфа-активности в задних отделах мозга.

В-третьих, у пациенток с диагнозом РМЖ на 3-и сутки после радикальной операции отмечается снижение спектральной мощности ЭЭГ, нарушение регионального распределения альфа-ритма. Проведение КсТ вызывает замедление ритмической активности мозга за счет увеличения спектральной мощности в медленных частотах дельта-, тета-, альфа-ритмов ЭЭГ, снижения мощности в верхних частотах альфа-ритма, восстановлении региональной локализации альфа-ритма среднечастотного поддиапазона. У пациенток без КсТ к моменту окончания лечения выражено увеличение мощности частот тета-ритма на фоне прироста мощности альфа-ритма с наличием доминирующих двух фокусов тета- и альфа-ритмов.

Резюмируя, можно сказать, что применение КсТ в раннем послеоперационном периоде у пациенток со злокачественными заболеваниями репродуктивной системы, приводит к сбалансированному состоянию процессов

торможения и возбуждения мозга. Физиологическое замедление ритмической активности мозга происходит за счет прироста мощности в медленных частотах дельта-, тета-, альфа-ритмов и снижения мощности в диапазонах быстрых альфа- и бета-ритмов. Отмечается повышение мощности среднечастотного альфа-генератора, что детерминирует умеренное физиологическое возбуждение, оптимизирует психоэмоциональное состояние и способствует нивелированию ранних негативных проявлений патологических синдромов.

Без применения КсТ у пациенток в раннем послеоперационном периоде, как правило, отмечался прирост мощности быстрых ритмов, что сопровождалось увеличением проявления тревоги, апатии, лабильности эмоционального состояния и нарастанием нейровегетативных симптомов посткастрационного и постмастэктомического синдромов.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КСЕНОТЕРАПИИ**

В настоящее время в клинической онкологии остается открытым вопрос выбора рациональной тактики лечения и реабилитации женщин молодого возраста со злокачественными опухолями репродуктивной системы (Мерабишвили В.М., 2017). В патогенезе данной патологии, помимо факторов воспаления, травм и нарушения местного иммунитета, немаловажную роль играет изменение гормонального баланса (Прилепская В.Н., 2005). Известно, что существует прямая связь между локализацией опухолевого процесса и системным дисбалансом нейроэндокринных и адаптивно-регуляторных звеньев гомеостаза (Apple A.C., 2017). Кроме того, специфическая противоопухолевая терапия, радикальные операции, химио- и радиолечение приводят к прогнозируемой кризисной ситуации с негативными последствиями стресса в виде снижения физиологических ресурсов и повышения уязвимости пациента к различным воздействиям, что в последствие может повлиять на прогрессирование опухолевого заболевания (Nagaraja A.S. et al., 2013). Ответом эндокринной системы на стрессорную дестабилизацию является нейрохимические реакции в виде нарушений реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем (Кубасов Р.А., 2014). Увеличение стрессовых нагрузок на организм приводит к разнонаправленным изменениям обменных процессов, выраженным метаболическим нарушениям, изменению ферментативной активности и провоцирует непредсказуемое течение онкологического процесса, влияя на скорость клеточной пролиферации и апоптоз (Алимходжаева А.А. и соавт., 2004; Timothy M. et al., 2000).

Данные литературы о состоянии гормонального профиля больных с локализацией опухолевого процесса в репродуктивных органах весьма

противоречивы и имеют разноплановые суждения, требующие дальнейшего изучения (Вишнякова С.В. и соавт., 2011).

В данной главе нами отражена динамика гормонального статуса пациенток с опухолевыми процессами репродуктивной системы на хирургическом этапе комбинированного лечения. Исследованию гормонального фона у пациенток со злокачественными опухолями шейки матки и молочной железы в нашей работе отведена значительная часть. Это обусловлено необходимостью более тщательного подхода к проблеме раннего выявления онкологического заболевания, которое, как правило, выявляется на стадии с уже выраженной клинической картиной или симптомами осложнений опухолевого процесса. Гормональный профиль в исследуемых группах изучали по уровню гормонов: эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, кортизола и пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ).

### 5.1 Влияния курса ксенонотерапии на здоровых доноров

Первоначально, в исследовании представлял интерес исходный гормональный профиль и последствие КсТ в группе «здоровые» (таблица 5.1). Группа представлена женщинами до 45 лет, сотрудниками института, которые не имели сопутствующую гормональную патологию и на время исследования не получали гормональную терапию. Оценка состояния гормонального фона проводилась во 2 фазу менструального цикла (таблица 5.1).

**Таблица 5.1** – Влияние ксенонотерапии на уровень гормонов в крови здоровых женщин репродуктивного возраста

Здоровые доноры	ПРЛ, мМЕ/л	P4, нмоль/л	E2, нмоль/л	ТСТ, нмоль/л	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Кортизол, нмоль/л
Исходный фон, n=30	275,6±24,2	2,7±0,3	483,5±42,3	2,4±0,2	7,7±0,6	2,4±0,3	407,4±38,9
После КсТ, n=30	200,8±9,6 $p_1=0,01$	4,1±0,4 $p_1=0,02$	735,6±86,3 $p_1=0,03$	1,65±0,1 $p_1=0,02$	5,2±0,5 $p_1=0,03$	8,5±0,7 $p_1=0,02$	287,1±19,1 $p_1=0,01$

Примечание.  $p_1$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями у здоровых доноров без воздействия ксенонотерапии ( $p<0,05$ ). ПРЛ – Пролактин, P4 – Прогестерон, E2 – Эстрадиол, ТСТ – Тестостерон, ЛГ – Лютеинизирующий гормон, ФСГ – Фолликулостимулирующий гормон; КсТ – ксенонотерапия

После курса КсТ в крови доноров повышался уровень эстрадиола на 52,1% ( $p=0,01$ ) и прогестерона на 51,9% ( $p=0,02$ ), но снижалось содержание тестостерона на 31,3% ( $p=0,02$ ), пролактина на 27,1% ( $p=0,01$ ) и кортизола на 29,5% ( $p=0,01$ ). Кроме того, КсТ оказывала влияние на концентрацию тропных гормонов в крови, снижая уровень ЛГ на 32,5% ( $p=0,03$ ) и увеличивая содержание ФСГ в 3,5 раза ( $p=0,02$ ). Следует отметить, что все изменения уровня исследованных гормонов в крови, несмотря на то, что были статистически значимыми, не выходили за пределы референсных границ нормы (таблица 5.1). Показатели тиреоидного обмена были в пределах референсных показателей и не имели статистических различий.

## **5.2 Изучение гормональных показателей у пациенток с диагнозом РШМ после хирургического лечения и ксенонотерапии**

Удаление яичников и резкое снижение уровня эстрогенов является основным пусковым фактором, который провоцирует дисбаланс секреторной активности всей эндокринной системы, с нарушением активации прямых и обратных связей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

В нашем исследовании был определен уровень гормонов до операции РЭМП у пациенток с диагнозом РШМ. Первым этапом в данном исследовании явилось изучение исходного гормонального фона у пациенток со злокачественным процессом шейки матки в сравнении с группой «здоровые». Показатели гормонов в крови здоровых женщин и пациенток с диагнозом РШМ представлены в таблице 5.2.

Установлено, что до начала лечения гормональный статус больных РШМ имел определенные отличия от нормы (здоровые доноры). Это касалось повышенного уровня половых стероидов: прогестерон был увеличен почти в 4 раза, на 296 % ( $p=0,02$ ), эстрадиол – на 110,3% ( $p=0,03$ ), тестостерон – на 83,3% ( $p=0,01$ ). При этом уровень ФСГ был повышен в 2,4 раза, на 141,7% ( $p=0,01$ ), а концентрация пролактина снижена на 27,4% ( $p=0,01$ ). Содержание в крови больных РШМ кортизола и ЛГ не имело статистически значимых отличий от значений у доноров (таблица 5.2).

**Таблица 5.2** — Показатели гормонов в крови у здоровых доноров и у пациенток с диагнозом РШМ на этапе хирургического лечения без и с применением ксенонотерапии

Группа	Гормон						
	ПРЛ, мМЕ/л	Р4, нмоль/л	Е2, нмоль/л	ТСТ, нмоль/л	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Кортизол, нмоль/л
Здоровые доноры, n=30	275,6±24,2	2,7±0,3	483,5±42,3	2,4±0,2	7,7±0,6	2,4±0,3	407,4±38,9
Гормональный статус больных РШМ							
Исходный фон, n=60	200,0±21,6 p <sub>1</sub> =0,01	10,7±0,8 p <sub>1</sub> =0,02	1016,9±84,3 p <sub>1</sub> =0,03	4,4±0,4 p <sub>1</sub> =0,01	8,2±0,7	5,8±0,6 p <sub>1</sub> =0,01	421,3±36,1
После операции, n=60	286,6±24,7 p <sub>2</sub> =0,03	1,6±0,1 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,03	478,3±53,4 p <sub>2</sub> =0,02	13,0±1,2 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,02	19,6±2,1 p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>2</sub> =0,03	34,0±3,1 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,01	564,9±49,6 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,02
КГ I без КсТ, n=28	272,4±11,7 p <sub>2</sub> =0,03	1,7±0,1 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,03	436,2±21,1 p <sub>2</sub> =0,01	11,2±1,1 p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>2</sub> =0,04	16,8±1,1 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,01	36,1±2,1 p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>2</sub> =0,03	494,7±15,2 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,03
ОГ I с КсТ, n=32	217,7±18,5 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>3</sub> =0,03 p <sub>4</sub> =0,02	1,8±0,1 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,02	751,4±61,4 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,03 p <sub>3</sub> =0,02 p <sub>4</sub> =0,04	6,3±0,6 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,04 p <sub>3</sub> =0,01 p <sub>4</sub> =0,01	9,4±1,0 p <sub>3</sub> =0,01 p <sub>4</sub> =0,02	22,5±1,8 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,01 p <sub>3</sub> =0,04 p <sub>4</sub> =0,03	243,1±19,6 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,02 p <sub>3</sub> =0,01 p <sub>4</sub> =0,04

Примечание. p<sub>1</sub> – статистически значимые отличия по сравнению с показателями у здоровых доноров без воздействия ксенона, p<sub>2</sub> – статистически значимые отличия по сравнению с показателями исходного фона до операции; p<sub>3</sub> – статистически значимые отличия по сравнению с показателями после операции; p<sub>4</sub> – статистически значимые отличия по сравнению с показателями контрольной группы (p < 0,05). КсТ – ксенонотерапия, ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, ПРЛ – Пролактин, Р4 – Прогестерон, Е2 – Эстрадиол, ТСТ – Тестостерон, ЛГ – Лютеинизирующий гормон, ФСГ – Фолликулостимулирующий гормон

Динамические изменения гормонов в крови больных РШМ, в зависимости от этапов лечения имели определенные различия. На 3-и сутки после операции РЭМП в крови пациенток с ПКС произошли заметные изменения в содержании гормонов. Так, уровень эстрадиола был снижен на 53% (p=0,02), прогестерона – на 85% (p=0,02) от фона и при этом становился почти на 40,7% (p=0,01) значимо меньше, чем в группе «здоровые». Уровень тестостерона в крови, напротив, увеличивался практически в 3 раза, т.е. на 195,5% (p=0,01) относительно фоновых значений. Это можно связать с однократным введением всем пациенткам с удалением яичников, в день операции препарата андрогенного действия (смеси эфиров тестостерона в дозировки 1 мл) с целью профилактики развития

климактерического синдрома (Радзинский В.Е., 2010; Pancer С., 2009). После кастрации в крови возросли показатели ЛГ – в 2,4 раза, т.е. на 139,1% ( $p=0,03$ ), ФСГ – в 5,9 раз, на 486,2% ( $p=0,01$ ), пролактина – на 43,3% ( $p=0,03$ ) и кортизола – на 34,1% ( $p=0,02$ ), при этом содержание ЛГ, ФСГ и кортизола превысили нормальные значения соответственно в 2,5 раза, в 14,2 раза и в 1,4 раза ( $p=0,02$ ), а концентрация пролактина достигла уровня здоровых доноров (таблица 5.2).

У пациенток контрольной группы содержание исследуемых гормонов в крови статистически значимо не отличалось от аналогичных значений на 3-и сутки после РЭМП. Тогда как после окончания КсТ у женщин из основной группы уровень эстрадиола в крови вырос на 57,1% ( $p=0,02$ ), на фоне снижения содержания ЛГ и ФСГ соответственно на 52,1% ( $p=0,01$ ) и на 33,8% ( $p=0,04$ ) относительно показателей после операции. Также у этой категории пациенток отмечалось падение уровней: тестостерона – на 51,5% ( $p=0,01$ ), кортизола – на 57,1% ( $p=0,01$ ) и пролактина – на 24,0% ( $p=0,03$ ) по сравнению с их послеоперационными значениями. В результате практически все показатели гормонов в крови у женщин из основной группы были ниже, чем в контрольной группе: пролактина – на 20% ( $p=0,02$ ), тестостерона и ЛГ – на 44% ( $p=0,02$ ), ФСГ – на 37,7% ( $p=0,03$ ), кортизола – на 50,9% ( $p=0,04$ ), в отличие от эстрадиола, концентрация которого статистически значимо превысила контрольные цифры; уровень прогестерона не изменился (таблица 5.2).

Всем больным РШМ было проведено исследование тиреоидных гормонов в крови (патология щитовидной железы в данной группе отсутствовала). До начала лечения отмечено повышение уровня ТТГ у 22,5% пациенток до величины  $5,9 \pm 0,2$  мМЕ/л. При этом у 52,5% женщин регистрировалось повышение в крови ТЗсв на фоне нормального содержания свободного Т4св у всех пациенток. Через 3 дня после РЭМП в крови пациенток с проявлениями ПКС отмечены изменения в содержании тиреоидных гормонов, заключающиеся в увеличении у всех женщин уровня Т4св в среднем на 18,6% ( $p<0,05$ ) при снижении уровня ТЗсв ( $p<0,05$ ) на фоне неизмененного содержания ТТГ. Следует отметить, что содержание Т4св в этот период исследования выходило за пределы

физиологической нормы. Но, учитывая значения ТТГ, можно говорить о стрессорной реакции организма в ответ на произведенное хирургическое вмешательство, проявляющееся в нарушении процессов монодейодирования. Примерно 1/3 общего пула Т4 подвергается монодейодированию в периферических тканях с образованием Т3, который обладает наибольшей биологической активностью. После проведения КсТ выявлено статистически значимое снижение уровня Т4св на 34% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у 12 больных (37,5%) после операции показатели Т4св и Т3св превосходили верхнюю границу нормативных показателей в среднем в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Иными словами, включение КсТ в схему лечения больных РШМ в раннем послеоперационном периоде оказывало выраженное регуляторное патогенетическое влияние в виде формирования слабой гиперэстрадиолемии, предупреждающее развитие ПКС, в основе которого лежит дефицит эстрогенов. Более низкий, чем в контрольной группе, уровень пролактина и гипокортизолемиа на фоне нормализации уровней тиреоидных гормонов, свидетельствовали об управляющем характере разработанной методики, нацеленной на программированное дозирование КсТ, ограничивающей развитие стрессиндуцированной гормональной реакции в организме этой категории пациенток с диагнозом РШМ.

### **5.3 Изучение гормональных показателей у пациенток с диагнозом РМЖ после хирургического лечения и ксенонотерапии**

Негативными последствиями радикального лечения РМЖ является формирование патологического ПМЭС с характерными проявлениями в виде психосоматических нарушений и местной реакцией тканей на операционную травму. Использование КсТ у больных РМЖ не ново, однако ее проводят как компонент сопровождения при химиотерапии (Николаев Л.Л. с соавт., 2014).

Первоначально в нашем исследовании было определено исходное содержание гормонов в крови у 60 больных РМЖ на дооперационном этапе и сопоставлено с уровнем гормонов в крови здоровых доноров. Установлено, что у

больных РМЖ до лечения в крови были повышены уровни: пролактина – на 93,8% ( $p=0,01$ ), эстрадиола на 29,3% ( $p=0,01$ ) и тестостерона на 29,2% ( $p=0,02$ ), ФСГ – на 95,8% ( $p=0,02$ ), кортизола – на 63,4% ( $p=0,01$ ). При этом содержание ЛГ в крови было снижено на 62,3% ( $p=0,03$ ) (таблица 5.3).

Затем провели сравнительный анализ показателей гормонов в крови на 3-и сутки после радикальной операции на молочной железе с ранневременными признаками ПМЭС. Содержание пролактина, прогестерона, тестостерона, кортизола, ЛГ и ФСГ в крови не отличалось от показателей исходного фона, однако снизилась концентрация эстрадиола на 58,1% ( $p=0,03$ ) по сравнению с показателями до лечения и на 45,9% ( $p=0,01$ ) ниже, чем у доноров (таблица 5.3).

**Таблица 5.3** – Показатели гормонов в крови у здоровых доноров и у пациенток с диагнозом РМЖ на этапе хирургического лечения без и с применением КсТ ксенонотерапии

Группа	Гормон						
	ПРЛ мМЕ/л	Р4 нмоль/л	Е2 нмоль/л	ТСТ нмоль/л	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	Кортизол, нмоль/л
Здоровые доноры, n=30	275,6±24,2	2,7± 0,3	483,5±42,3	2,4 ±0,2	7,7±0,6	2,4± 0,3	407,4±38,9
Гормональный статус больных РМЖ							
Исходный фон, n=60	534,2±51,0 $p_1=0,01$	3,0±0,3	625,0±56,1 $p_1=0,01$	3,1±0,3 $p_1=0,02$	2,9±0,2 $p_1=0,03$	4,7±0,4 $p_1=0,02$	665,8±55,3 $p_1=0,01$
После оперерац., n=60	439,3±42,0 $p_1=0,01$	2,8±0,3	261,6±22,0 $p_1=0,01$ $p_2=0,03$	3,1±0,1 $p_1=0,01$	3,3±0,3 $p_1=0,02$	4,8±0,4 $p_1=0,03$	562,1±32,8 $p_1=0,01$
КГ II, без КсТ, n=30	958,4±82,0 $p_1=0,01$ $p_2=0,03$ $p_3=0,01$	2,5±0,2 $p_2=0,3$ $p_3=0,1$	395,6±29,0 $p_2=0,03$	1,9±0,1 $p_2=0,01$ $p_3=0,04$	3,7±0,3 $p_1=0,01$	3,1±0,3 $p_2=0,03$ $p_3=0,01$	477,7±41,0 $p_2=0,03$
ОГ II КсТ, n=30	710,7±68,0 $p_1=0,01$ $p_2=0,02$ $p_3=0,01$ $p_4=0,04$	4,3±0,4 $p_1=0,02$ $p_2=0,04$ $p_3=0,01$ $p_4=0,03$	228,1±21,0 $p_1=0,01$ $p_2=0,02$ $p_4=0,01$	1,8±0,1 $p_2=0,01$ $p_3=0,01$	1,7±0,1 $p_1=0,01$ $p_2=0,01$ $p_3=0,02$ $p_4=0,03$	3,8±0,3 $p_1=0,01$ $p_2=0,02$ $p_3=0,01$	512,9±41,0 $p_2=0,02$ $p_4=0,4$

Примечание.  $p_1$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями у здоровых доноров без воздействия ксенона;  $p_2$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями исходного фона до операции;  $p_3$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями после операции;  $p_4$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями контрольной группы ( $p<0,05$ ). КсТ – ксенонотерапия, ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа. ПРЛ – Пролактин, Р4 – Прогестерон, Е2 – Эстрадиол, ТСТ – Тестостерон, ЛГ – Лютеинизирующий гормон, ФСГ – Фолликулостимулирующий гормон

После завершения лечения без КсТ у пациенток с диагнозом РМЖ в крови нормализовались уровни ФСГ, эстрадиола, тестостерона и кортизола на фоне дальнейшего роста на 118,2% ( $p=0,03$ ) концентрации пролактина, без изменения относительно значений после операции показателей прогестерона и ЛГ. Уровень пролактина был в 3,4 раза выше, а ЛГ – в 2,1 раза ниже ( $p=0,01$ ) нормальных показателей здоровых женщин (таблица 5.3).

Гормональный статус пациенток с диагнозом РМЖ с включением КсТ в схему терапии раннего послеоперационного периода отличался, прежде всего, показателями пролактина – значимого для молочной железы гормона, количество которого у женщин из основной группы после КсТ увеличивалось в меньшей степени, и было на 25,9% ( $p=0,04$ ) меньше, чем в контрольной группе. Достоверно меньше контрольных значений были и концентрации эстрадиола и ЛГ соответственно на 42,3% ( $p=0,04$ ) и на 54,1% ( $p=0,03$ ), тогда как количество прогестерона на 71,9% ( $p=0,02$ ) больше (таблица 5.3). Показатели тиреоидного обмена были в пределах референсных значений и не имели статистически значимых отличий, после операции и после проведения КсТ и без таковой.

Таким образом, в организме женщин репродуктивного возраста в раннем послеоперационном периоде после радикальной операции на молочной железе и включением в схему КсТ, показатели пролактина, прогестерона и ФСГ были выше нормальных цифр соответственно в 2,6, в 1,6 раза и в 1,6 раза ( $p=0,02$ ), а содержание эстрадиола и ЛГ – ниже нормы соответственно в 2,1 и в 4,5 раза ( $p=0,01$ ) (таблица 5.3). Можно сказать, что у больных РМЖ удаление злокачественной опухоли снизило концентрацию эстрадиола, но не уменьшило содержание значимого при РМЖ гормона – пролактина в крови, однако данный эффект был кратковременным и уже перед выпиской из стационара концентрация эстрадиола повысилась до значений здоровых женщин, а уровень пролактина превышал не только норму, но и исходные показатели. КсТ оказала сдерживающее влияние на рост пролактина и эстрадиола, одновременно повысив уровень прогестерона, гормональное действие которого могло обладать антагонистическими свойствами. Уровень стресс-реализующего гормона

кортизола снижался одинаково как на фоне стандартного послеоперационного лечения, так и на фоне экспоненциальной низкодозной КсТ.

#### **5.4 Изучение гормональных показателей у пациенток с диагнозом РМЖ, хирургической кастрацией и ксенонотерапии**

Патогенетические принципы лечения ПКС и ПМЭС, по данным отечественной и зарубежной литературы, имеют разнонаправленные методики, но общие цели – компенсации утраченных функциональных свойств направленных на регресс патологии (Таболина А.А., 2015; Maltser S., 2017).

В данном исследовании был проведен анализ гормонального статуса у пациенток с гормонозависимым РМЖ (в анамнезе: радикальная операция на молочной железе, адъювантная гормонотерапия) и хирургической кастрацией по поводу сопутствующей генитальной патологии. Для купирования сформированного симптомокомплекса в виде ПМЭС и ПКС в основной группе применяли КсТ. Исходным фоном для данной категории пациенток явились показатели, полученные до гинекологической операции, данные представлены в таблице 5.4.

После хирургической кастрации в крови пациенток данной группы установлено снижение уровней эстрадиола на 79,9% ( $p=0,03$ ) и пролактина – на 46,0% ( $p=0,02$ ) на фоне повышения содержания тестостерона в 5 раз ( $p=0,01$ ) и ФСГ – на 26,7% ( $p=0,01$ ), показатели прогестерона и кортизола не отличались от исходного состояния пациенток до гинекологической операции.

После завершения лечения без КсТ в крови пациенток с ПМЭС и ПКС возросло содержание таких гормонов, как пролактин – в 2,5 раза ( $p=0,02$ ), эстрадиол – в 7,8 раз ( $p=0,01$ ), ЛГ – в 5,2 раза ( $p=0,01$ ), ФСГ – в 5,1 раз ( $p=0,02$ ), кортизол – на 28,4% ( $p=0,01$ ) на фоне снижения уровня тестостерона на 44,6% ( $p=0,02$ ). Следствием чего концентрации практически всех гормонов превысили значения гормональных показателей здоровых женщин: пролактина – в 2,7 раза ( $p=0,02$ ), эстрадиола – в 2,2 раза ( $p=0,01$ ), тестостерона – в 4,2 раза ( $p=0,01$ ), ЛГ – в 1,6 раз ( $p=0,02$ ), ФСГ – в 12,2 раз, кортизола – в 1,8 раз ( $p=0,01$ ) (таблица 5.4).

У пациенток с патологическими симптомокомплексами и применением КсТ показатели в крови пролактина, прогестерона, эстрадиола, ЛГ и ФСГ были ниже, чем у пациенток без КсТ соответственно в 2,5, в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), в 8,8, в 4,8 и в 4,1 раза на фоне такой же, как в контрольной группе, высокой концентрации тестостерона.

**Таблица 5.4** – Динамика гормонов в крови у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией с КсТ ксенонотерапией и без нее

Группа	Гормон						
	ПРЛ мМЕ/л	Р4 нмоль/л	Е2 нмоль/л	ТСТ нмоль/л	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	Кортизол, нмоль/л
Здоровые доноры, n=30	275,6±24,2	2,7±0,3	483,5±42,3	2,4 ±0,2	7,7±0,6	2,4± 0,3	407,4±38,9
Гормональный статус пациенток РМЖ и хирургической кастрацией							
Исходно Фон n=36	564,4±21,0 $p_1=0,01$	3,9±0,3 $p_1=0,02$	684,0±26,1 $p_1=0,01$	3,6±0,3 $p_1=0,03$	3,0±0,2 $p_1=0,01$	4,5±0,4 $p_1=0,02$	672,2±65,2 $p_1=0,01$
После операции n=36	304,8 ±30,0 $p_2=0,02$	3,0±0,2	137,3±12,2 $p_1=0,01$ $p_2=0,03$	18,4±1,6 $p_1=0,01$ $p_2=0,01$	2,4±0,3 $p_1=0,01$	5,7±0,5 $p_1=0,01$ $p_2=0,01$	568,9±37,1 $p_1=0,03$
КГ III без КсТ, n=17	758,4±17,0 $p_1=0,01$ $p_2=0,04$ $p_3=0,02$	3,1±0,3	1070±95,2 $p_1=0,02$ $p_2=0,03$ $p_3=0,01$	10,2±0,9 $p_1=0,01$	12,5±0,8 $p_1=0,01$ $p_2=0,02$	29,2±1,9 $p_1=0,01$ $p_2=0,01$ $p_3=0,02$	730,3±64,0 $p_1=0,02$ $p_3=0,01$
ОГ III с КсТ, n=19	305,4±28,0 $p_2=0,01$ $p_4=0,04$	2,0±0,2 $p_2=0,01$ $p_3=0,01$ $p_4=0,03$	121,2±11,0 $p_1=0,01$ $p_2=0,03$ $p_4=0,01$	11,2 ±1,0 $p_1=0,01$ $p_2=0,01$ $p_3=0,02$	2,6±0,2 $p_1=0,02$ $p_4=0,04$	7,2 ±0,6 $p_1=0,02$ $p_2=0,01$ $p_3=0,03$ $p_4=0,04$	684,2±64,0 $p_1=0,03$ $p_3=0,07$

Примечание.  $p_1$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями у здоровых доноров,  $p_2$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями исходного фона до операции;  $p_3$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями после операции;  $p_4$  – статистически значимые отличия по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ). КсТ – ксенонотерапией, ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа. ПРЛ – Пролактин, Р4 – Прогестерон, Е2 – Эстрадиол, ТСТ – Тестостерон, ЛГ – Лютеинизирующий гормон, ФСГ – Фолликулостимулирующий гормон

Содержание пролактина и кортизола в крови, в отличие от контрольной группы, не имело значимых отличий, тогда как уровни эстрадиола и ЛГ были соответственно в 4,0 и 3,0 раза ниже нормы, а уровень ФСГ в 3,0 раза выше нормальных значений (таблица 5.4). Показатели тиреоидного обмена имели

схожие данные с группой РШМ и ПКС, с тенденцией к нарушению процессов монодейодирования, однако статистически значимых различий не зафиксировано. Непосредственно после гинекологической операции выявлен подъем показателей Т4св в среднем на 11,2%, при ТТГ в пределах референсной нормы.

Таким образом, особенности гормонального статуса у пациенток с ПМЭС и ПКС с включением в лечение КсТ характеризовались отсутствием повышения уровней пролактина, эстрадиола, ЛГ и кортизола в крови, свойственное пациенткам без КсТ, а также меньшего, чем в контроле, увеличения концентрации ФСГ и меньшего содержания прогестерона, что указывало на нормализацию гуморальной регуляции. При этом сохранение низкой концентрации эстрадиола, возникшей после кастрации, являлось необходимым условием лечения гормонположительного РМЖ. Более низкие, уровни пролактина и кортизола в группе с КсТ свидетельствовали об ограничении стрессорной реакции и, следовательно, о правильном выборе тактики лечения.

В целом, можно отметить, что КсТ обладает выраженным гормономодулирующим действием, способствующим купированию ПМЭС и/или ПКС у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РМЖ и РШМ. При ПКС у пациенток с диагнозом РШМ: восполнение дефицита эстрогенов, стабилизирующем влиянии на показатели эстрадиола и пролактина в крови при патологических синдромах у пациенток с диагнозом РМЖ и в ограничении стрессорной реакции при ПКС у пациенток с диагнозом РШМ (гипокортизолемиа) и РМЖ (нормокортизолемиа).

## **ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КСЕНОТЕРАПИИ**

В основе клеточного гомеостаза лежит баланс окислительно-восстановительных процессов, при нарушении которого происходит инициация злокачественной трансформации и прогрессирование неоплазии (Октябрьский О.Н. и соавт., 2007; Grek C.L., 2010; Dawane J.S., 2012). Процессы свободнорадикального окисления и генерации активированных метаболитов играют важную роль в регуляции основополагающих клеточных программ, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз. Возникновение и развитие в организме опухоли связаны с изменениями именно в этих клеточных процессах.

В этой связи, общепризнанной является роль оксидативного стресса при опухолевом росте (Ланкин В.З. и соавт., 2001; Лю М.Б. и соавт., 2004; Меньщикова Е.Б. и соавт., 2008; Ray G. et.al., 2002; Prasad S. et al., 2017). Анализ литературных данных свидетельствует, что в целом в процессе развития и прогрессирования онкопатологии происходит интенсификация реакций свободнорадикального окисления и истощение антиоксидантных резервов организма (Меньщикова Е.Б. и соавт., 2008; Горожанская Э.Г., 2010).

Усиление свободнорадикальных реакций приводит к окислительному повреждению различных биомолекул. Большое количество работ посвящено изучению перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое рассматривается как первичный и наиболее выраженный метаболический ответ на различные патологические воздействия (Ланкин В.З. и соавт., 2001; Зубрихина Г.Н. и соавт., 2003, Лю М.Б. и соавт, 2004). Процессы генерации активных радикалов и свободнорадикального окисления в физиологических условиях уравновешены функционированием антиоксидантной системы. Важная роль в защите клеток и тканей от окислительного стресса отводится работе как ферментативных антиоксидантов (церулоплазмин, аскорбиновая кислота, витамины А, Е,

глутатион), так и ферментативных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза. Функционированию ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем придают большое значение в регуляции процессов, поддерживающих прогрессию опухоли и развитие ее резистентности к проводимому лечению (Valko M. et al., 2006; Nogueira V. et al., 2013). Особая роль при этом отводится низкомолекулярному тиолу глутатиону и сопряженной с ним ферментативной системе (Gamcsik M.P. et al., 2012; Traverso N. et al., 2013).

Ранее в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте был изучен ряд показателей, отражающих окислительный статус крови, у больных раком яичников, шейки матки, молочной железы, саркомой мягких тканей, неходжскинскими лимфомами, лимфомой Ходжкина, первичными опухолями и метастатическим поражением головного мозга, опухолями костей у детей, опухолями легких. Выявлены различия в направленности изменения интенсивности хемилюминесценции в зависимости от локализации и распространенности злокачественного процесса, показано изменение уровня производных оксида азота у онкологических больных с разной локализацией процесса (Горошинская И.А. и соавт., 2011; Сурикова Е.И. и соавт., 2011), установлено наличие окислительной модификации белков у всех обследованных онкогинекологических больных (Горошинская И.А. и соавт., 2018) и нарушение функционального состояния мембран клеток крови при злокачественных процессах большинства изученных локализаций (Неродо Г.А. и соавт., 2014).

Ряд показателей ПОЛ и состояния антиоксидантной системы крови оказался информативным при оценке распространенности опухолевого процесса и рецидивирования заболевания при многих локализациях злокачественной патологии, в том числе, у больных РМЖ и у онкогинекологических больных (Горошинская И.А. и соавт., 2018). Исследование свободнорадикальных процессов и динамики показателей эндогенной интоксикации были важны при разработке способа лечения больных местнораспространенным РШМ (патент на изобретение № 2547569).

Задачей данного раздела работы явилось сравнительное изучение интенсивности ПОЛ и различных звеньев антиоксидантной системы в крови больных РШМ с клиническим проявлением ПКС и больных с диагнозом РМЖ с ранневременными признаками ПМЭС и больных с диагнозом РМЖ с проявлением ПМЭС и ПКС после выполнения гинекологической операции с удалением яичников и включением в процесс выздоровления КсТ.

### **6.1 Изучение показателей малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в крови пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ в раннем послеоперационном периоде**

Интенсивность процессов ПОЛ в крови оценивали по содержанию молекулярных продуктов: наиболее стабильного соединения – вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА), и первичных продуктов ПОЛ диеновых конъюгатов, которые представляют собой конъюгированные структуры диальдегида, появляющиеся при образовании гидропероксидов полиненасыщенных жирных кислот. МДА является единственным продуктом ПОЛ, соответствующим уровню доказательности А, для оценки выраженности оксидативного стресса (Проскурнина Е.В., 2018).

При оценке уровня МДА в крови показано, что при воздействии КсТ на женщин без онкопатологии (группа «здоровые» доноры) не приводило к значимому изменению данного показателя в плазме крови и эритроцитах (таблица 6.1). Во всех обследованных группах больных было выявлено изначальное статистически значимое увеличение уровня МДА, как в плазме крови, так и в эритроцитах: у пациенток с диагнозом РШМ на 101,8% ( $p < 0,01$ ) в плазме и на 59,7% ( $p < 0,05$ ) в эритроцитах; с диагнозом РМЖ – на 121,4% ( $p < 0,00001$ ) в плазме и на 103,2% ( $p < 0,001$ ), в группе пациенток РМЖ с хирургической кастрацией – 122,8% ( $p < 0,0001$ ) в плазме и 65,4% ( $p = 0,01$ ) в эритроцитах, по сравнению со значениями в группе доноров.

На 3-и сутки после операции значимых различий относительно фона до лечения не выявлено ни в одной из групп больных и во всех случаях содержание МДА было выше значений в группе «здоровые».

**Таблица 6.1** – Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах крови доноров и онкологических больных в процессе хирургического лечения

Группа	МДА пл. нМ/мл плазмы	МДА эр. нМ/мл 1% гемолизата	Диеновые конъюгаты пл. ед/мл	Диеновые конъюгаты эр. ед/мл 20% гемолизата
Доноры исходный фон, n= 30	7,075±0,745 9,397±1,843/8	4,54±0,408 9,823±1,747/8	0,297±0,73/22 3,125±1,175/8	0,18±0,049/22 1,77±1,63/8
Доноры с КсТ n=30	7,426 ±0,738 p >0,1	3,933±0,49 p > 0,1	2,035±0,565	0,875±0,595
Больные РШМ, Фон, n= 60	12,477±1,943 p=0,003681	7,249±1,131 p=0,036096	1,313±0,322/28 p=0,004050	1,192± 0,421/40 p=0,020705 1) 0,2±0,096/17 2) 2,58±0,571/3 p=0,000003
Больные РШМ с ПКС n= 60	14,275± 2,2 p=0,003456	7,564±1,208 p=0,028076	1,055±0,375/56 p=0,050774	0,229±0,117 p <sub>1</sub> =0,038497
Основная группа I КсТ, n= 32	9,737 ±1,397 p=0,002789	7,722±1,658 p=0,032292	0,535±0,285	0,105±0,03
Контрольная группа I без КсТ, n= 28	15,688 ±1,427 p=0,000002 p <sub>3</sub> =0,069415	6,488± 1,412 p=0,090788	0,835±0,157 p=0,002399	0,398±0,287/21 0,111 0,031/7 p <sub>1</sub> =0,070094
Больные РМЖ, фон n=60	15,663 ± 1,568 p=0,000005	9,226 ± 1,115 p=0,000142	2,759±0,507 p=0,000136	1,206±0,317 p=0,007534
Больные РМЖ и ПМЭС, n=60	14,412±1,602 p=0,000062	11,754±1,372 p=0,000004	2,243±0,554 p=0,002543	1,53±0,501 p=0,016145
Основная группа II КсТ, n= 30	14,067±1,845 p=0,000201	10,389±1,257 p=0,000006	3,157±0,42 p=0,000000	2,201±0,517 p=0,000135 p <sub>1</sub> =0,094918
Контрольная группа II без КсТ, n=30	19,28 ±1,571 p=0,00000 p <sub>2</sub> =0,098898 p <sub>3</sub> =0,073181	7,6 ±1,402 p=0,007595	2,914±0,694/22 p=0,000014	1,596±0,6/22 p=0,01242
Больные РМЖ фон до хирургич. кастрации, n= 36	15,76±2,248 p=0,000003	7,511±1,163 p=0,005259	2,004±0,536	0,921±0,366 p=0,025567
Больные РМЖ после хирургич. кастрации, n=36	18,717±2,594 p=0,000003	7,811±2,448 p=0,067638	2,501±0,663 p=0,000726	1,039±0,559 p=0,078802
Основная группа III КсТ, n=19	13,703±2,0413 p=0,002969	5,233±0,747	3,18±1,263 p=0,000550	2,103±1,349 p=0,004812
Контрольная группа III без КсТ, n=17	18,086±2,839 p=0,000012	5,902±1,108	1,704±0,56 p=0,001010	0,859±0,531 p=0,051394

Примечание. Статистическая значимость различий по Т-критерию для независимых данных: p – относительно группы здоровых; p<sub>1</sub> – относительно фона до операции; p<sub>2</sub> – относительно 3 суток после операции; p<sub>3</sub> – между показателями основной и контрольной группами. КсТ – ксенонотерапия

Наиболее выраженное увеличение МДА в плазме наблюдали после операции в группе пациенток РМЖ с хирургической кастрацией – на 164,6% относительно доноров, а максимально высокий уровень МДА в эритроцитах у пациенток РМЖ – выше нормы на 158,9% ( $p < 0,00001$  в обоих случаях). В остальных случаях увеличение МДА в плазме было в пределах 102–104% ( $p < 0,0001–0,01$ ), МДА в эритроцитах – 67–77% ( $p = 0,028–0,068$ ).

Установлены различия по уровню МДА в плазме крови у пациенток, получавших и не получавших КсТ после проведения операции. У пациенток РМЖ с ПМЭС, получивших курс КсТ, уровень МДА на 9-е сутки значимо не отличался от содержания этого продукта на 3-и сутки после операции и был выше, чем у доноров на 98,8% ( $p = 0,0002$ ), в то время как у пациенток, не получавших КсТ, на 9-е сутки наблюдали увеличение уровня МДА в плазме крови до значений, превышавших норму на 172,5% ( $p = 0,000000$ ). При этом выявлена тенденция к статистической значимости различий относительно уровня у этих пациенток на 3-и сутки после операции на молочной железе – на 33,8% и, что особенно важно, относительно пациенток, получивших КсТ – на 37,1%.

Та же направленность изменений была характерна и для пациенток РМЖ с хирургической кастрацией. В этой группе после КсТ уровень МДА в плазме был выше, чем у доноров на 93,7% ( $p = 0,003$ ), но ниже, чем на 3-и сутки после операции на 26,8%, и на 24,2% относительно пациенток, не получивших КсТ, у которых уровень МДА на 9-е сутки превышал норму на 155,6% ( $p = 0,000012$ ). Однако статистическая значимость между пациентками с и без КсТ отсутствовала.

У больных РШМ была выявлена тенденция к статистической значимости различий между содержанием МДА в плазме крови, получавших и не получавших КсТ в послеоперационном периоде. После КсТ отмечен самый низкий уровень МДА за весь период наблюдения – выше уровня здоровых лишь на 65,9% ( $p = 0,0028$ ), тогда как фоновые значения превосходили норму на 90,5% ( $p = 0,0037$ ), на 3-и сутки после операции – на 101,8% ( $p = 0,0035$ ), а у пациенток без КсТ превышение нормы на 9-е сутки составило 121,7% ( $p = 0,000002$ ). Уровень у пациенток, получивших КсТ, был ниже на 25,2% ( $p = 0,069$ ) по сравнению с

пациентками, закончивших лечение без сеансов КсТ. Значимых различий в содержании МДА в эритроцитах в зависимости от наличия КсТ не выявлено ни в одной из групп пациенток.

Уровень диеновых конъюгатов, относимых к первичным продуктам ПОЛ, также был увеличен во всех группах больных до начала лечения (таблица 6.1).

Максимальным увеличением уровня диеновых конъюгатов относительно значений в группе без онкопатологии оказалось у больных РМЖ – в 9,3 раза ( $p < 0,001$ ) в плазме крови и 6,7 раз ( $p < 0,01$ ) в эритроцитах. В группе больных РМЖ с хирургической кастрацией увеличение составило 6,7 раз ( $p = 0,001$ ) в плазме крови в 5,2 раза ( $p < 0,05$ ) в эритроцитах, а в группе больных РШМ – 4,4 раза ( $p < 0,01$ ) в плазме крови и, в среднем, в 6,6 раз ( $p = 0,02$ ) в эритроцитах. Однако больные РШМ значительно различались по фоновому уровню данного показателя в эритроцитах: у 58% больных прироста не наблюдалось, а у остальных 42% увеличение было 14-кратным ( $p < 0,00001$ ).

В процессе лечения наиболее интересные изменения были выявлены у пациенток с диагнозом РШМ и ПКС. После операции наблюдалось снижение уровня диеновых конъюгатов в 5,2 раза относительно исходного в эритроцитах ( $p < 0,05$ ) до уровня здоровых, а в плазме он также снижался, оставаясь выше нормы лишь в 3,6 раза ( $p = 0,05$ ). Проведение КсТ приводило к еще более выраженному снижению диеновых конъюгатов как в плазме, так и в эритроцитах крови до значений, статистически не превышавших норму, в то время как у пациенток, не получивших КсТ, уровень в плазме был выше, чем в группе здоровых в 2,8 раза ( $p < 0,01$ ), а в эритроцитах выше, чем в группе с КсТ почти в 4 раза.

У пациенток с диагнозом РМЖ статистически значимых изменений в содержании диеновых конъюгатов после операции на молочной железе не выявлено, их уровень оставался выше, чем у доноров в 7,6 раз ( $p < 0,01$ ) в плазме крови и в 8,5 раз ( $p < 0,02$ ) в эритроцитах. Значимые отличия отсутствовали после операции и в группе пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией, превышение нормы составило 8,4 раза ( $p < 0,001$ ) в плазме и 5,8 раз ( $p = 0,079$ ) в

эритроцитах. Статистически значимых изменений в обеих группах пациенток с диагнозом РМЖ не удалось выявить и на 9-е сутки после проведения операции ни по сравнению с предыдущими сроками наблюдения, ни в зависимости от наличия или отсутствия КсТ. Однако средние значения в содержании диеновых конъюгатов у пациенток с диагнозом РМЖ обеих групп с включением КсТ были выше, чем без нее и в плазме, и в эритроцитах, хотя статистически значимые различия отсутствовали.

## **6.2 Изучение состояния антиоксидантной системы у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ в раннем послеоперационном периоде**

Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы, содержанию восстановленного глутатиона, активности глутатионзависимых ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глутатионтрансфераза) и уровню витаминов А и Е – ферментативных компонентов антиоксидантной системы.

### **6.2.1 Изучение показателей супероксиддисмутазы и каталазы в крови пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ**

Супероксиддисмутаза (СОД) является основным антиоксидантным ферментом, осуществляющим реакцию дисмутации супероксид-анион радикала ( $O_2^-$ ). Широкое участие супероксидных радикалов в ферментативных реакциях синтеза простагландинов и метаболизма ксенобиотиков, а также клеточной пролиферации и экспрессии ряда генов, позволяет рассматривать СОД как фермент, выполняющий не только защитную, антиоксидантную, но и регуляторную функции, будучи ключевым звеном регуляции стационарной концентрации  $O_2$  (Менщикова Е.Б. и соавт., 2008).

Как снижение, так и повышение супероксиддисмутазной активности может являться причиной развития патологических процессов: в первом случае вследствие недостаточной защиты от активных кислородных метаболитов, во втором – в результате цитотоксического действия  $H_2O_2$ , образующейся при

дисмутации  $O_2$ . Существует несколько форм СОД. К основным у млекопитающих относятся 3 изоформы СОД: медь-цинковая (Cu,Zn-СОД; СОД1), марганцевая (Mn-СОД; СОД2) и экстрацеллюлярная (Э-СОД; СОД3). Описана также Fe-СОД, филогенетически близкая к Mn-СОД (Steinman H.M., 1983).

Нами исследована активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах, являющаяся основной изоформой фермента, локализованной в цитоплазме и внутриклеточных структурах эукариот. Исследована также в плазме крови больных общая активность супероксиддисмутазы, для определения которой использован ИФА-метод, позволяющий оценить суммарную активность трех типов СОД (Cu,Zn-СОД, Mn-СОД и Fe-СОД).

Во всех группах больных наблюдалось снижение активности СОД в эритроцитах по сравнению со значением в группе без онкопатологии (таблицы 6.2).

У пациенток с диагнозом РМЖ снижение составило 38,7% ( $p < 0,00001$ ) до начала лечения, 35% ( $p < 0,001$ ) – после операции, 30,6% ( $p < 0,01$ ) – после КсТ и 23,8% ( $p < 0,05$ ) – в подгруппе без КсТ. В группе пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией снижение активности СОД было более выраженным: 51,1 и 47,8% ( $p < 0,00001$ ) до начала лечения и после операции соответственно, 37,6% ( $p < 0,01$ ) – после КсТ и 48,8% ( $p < 0,0001$ ) – в подгруппе без КсТ. Менее выраженное, хотя и статистически высоко значимое снижение активности эритроцитарной СОД выявлено у больных РШМ: до лечения – на 31,4% ( $p < 0,00001$ ), после операции – на 30% ( $p < 0,0001$ ). Активность фермента на 9-е сутки после операции зависела от наличия КсТ. При ее проведении больным РШМ активность СОД была ниже, чем в группе доноров лишь на 18,4% ( $p = 0,015$ ), а в подгруппе без КсТ – на 56,7% ( $p = 0,000000$ ), различие между подгруппами достигало 88,3% ( $p < 0,001$ ). Такая же закономерность наблюдалась и у больных РМЖ с хирургической кастрацией, однако в этой группе большая сохранность СОД при включении КсТ не была статистически значимой. Следует также отметить, что тенденцию к снижению активности СОД в эритроцитах наблюдали и при проведении КсТ женщинам без онкопатологии – на 27,8% ( $p = 0,074$ ).

**Таблица 6.2** – Содержание антиоксидантных ферментов в плазме и эритроцитах крови доноров и онкологических пациенток в процессе хирургического лечения

Группа	СОД эр. ед. актив./мл Ручной метод	СОД пл. ед. актив./мл ИФА-метод	Каталаза эр. мкМ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин. ×мг Hb	Каталаза пл. мкМ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин.
Доноры исходный фон, n=30	110,79±4,68 /22  96,7±13,0 /8	0,023±0,0037/22	2673,8±60,4 /21  2282,6±284,7 /8	52,1±2,95 /22  49,91±7,67 /8
Доноры после КсТ n=30	69,77±4,51 p=0,074137	0,014 /1	1723,8±312 p>0,1	53,02±6,37 p>0,1
Больные РШМ, фон n=60	76,05±5,02 /28 p=0,000008	0,026±0,0043/28	2093,8±131,2 p=0,000298	58,11±3,73
Больные РШМ и ПКС, n=60	77,54±5,7 /20 p=0,000047	0,0155±0,0017/6 p>0,1 p <sub>1</sub> =0,086720	2464,6±129	69,22±6,38 p=0,014880
Основная группа I КсТ, n=32	90,35±6,69 /13 p=0,015176	0,012±0,003 /2 p>0,1	2246,7±90,4 p=0,000304	54,86±6,01
Контрольная группа I, без КсТ n=28	47,98±6,83/8 p=0,000000 p <sub>3</sub> =0,000488	0,0167±0,0033/6 p>0,1	1975,2±273,7 p=0,001105 p <sub>2</sub> =0,076641	69,78±4,91 p=0,035180
Больные РМЖ, фон n=60	67,88±6,07 p=0,000002	0,0199±0,0033	1716,7±264 p=0,000318	60,04±4,25
Больные РМЖ, после операции n=60	72,0±8,76 p=0,000138	0,0156±0,0038/8	2110±266,2 p=0,008796	35,96±6,22 p=0,013565 p <sub>1</sub> =0,002896
Основная группа II, КсТ, n=30	76,93±10,32 p=0,001954	0,016±0,0039/24	1976,6±386,2/24 p=0,009934	42,69±9,49/24 p <sub>1</sub> =0,065176
Контрольная группа II, без КсТ, n=30	84,38±15,69/22 p=0,040303 p <sub>1</sub> >0,1	0,0113±0,002 /22 p=0,067734	971±506,9 /22 p=0,000001 p <sub>2</sub> =0,045723	58,74±9,9
Больные РМЖ, фон хирургич. кастрации n=36	54,2±11,11/32 p=0,000006	0,029±0,0061/32	1653,4±345,8 p=0,000211	61,0±7,03
Больные РМЖ после хирургич. кастрации n=36	57,86±6,51/32 p=0,000002	0,014±0,0025/32 p=0,078996	2556,6±77,3 p <sub>1</sub> =0,021443	60,3±3,47
Основная группа III, КсТ, n=19	69,13±3,28 /15 p=0,004315	0,013±0,002/15	1431,4±597,5 p=0,000151 p <sub>2</sub> =0,015515	62,13±13,12
Контрольная группа III, без КсТ n=17	56,68±7,81/15 p=0,000030	0,009±0,001 /15	2120,1±427,8 p=0,024930	59,15±8,79

Примечание. Статистическая значимость различий по Т-критерию для независимых данных: p – относительно группы здоровых, p<sub>1</sub> – относительно фона до операции, p<sub>2</sub> – относительно 3 суток после операции, p<sub>3</sub> – между показателями основной и контрольной групп. КсТ – ксенотерапия

При исследовании суммарной активности СОД в плазме крови тенденцию к статистически значимому снижению выявили у больных РМЖ лишь в подгруппе без КсТ – на 50,9% ( $p=0,068$ ), а также у больных РШМ и РМЖ с хирургической кастрацией только на 3-и сутки после гинекологической операции – на 32,6–39,1% ( $p=0,087–0,079$ ).

Согласно данным литературы, в экспериментальных исследованиях на мышцах и крысах показано 2–3 кратное снижение активности Cu,Zn-СОД на 3–4 сутки после операции (частичная гепатэктомия) в регенерирующей ткани, сопровождаемое 4–5 кратным увеличением образования  $O_2$  в ядерных мембранах (Вартанян Л.С. и соавт., 1992). В быстрорастущих опухолевых клетках также выявляется существенное снижение содержания митохондриальной Mn-СОД и цитоплазматической Cu,Zn-СОД (Менщикова Е.Б. и соавт., 2008).

Каталаза является вторым ферментом первой линии антиоксидантной защиты, функционально сопряженным с СОД, поскольку осуществляет разложение  $H_2O_2$ , образуемой при дисмутации супероксид-анион радикала. В организме человека максимальное содержание фермента обнаружено в эритроцитах. Во внеклеточных жидкостях она быстро теряет свою активность в результате действия протеолитических ферментов и, как считают, не играет существенной защитной роли, однако при некоторых заболеваниях, сопровождаемых острыми воспалительными процессами, повышение содержания каталазы в сыворотке крови может препятствовать окислению функционально важных молекул и структур (Менщикова Е.Б. и соавт., 2008).

Проведение КсТ женщинам без онкопатологии не вызывало значимых изменений в активности каталазы ни в эритроцитах, ни в плазме крови.

Во всех группах больных выявлен сниженный уровень активности каталазы в эритроцитах до начала лечения: у больных РШМ – на 21,7% по сравнению с группой здоровых, у больных РМЖ – на 35,8%, у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией – на 38,9% ( $p<0,001$  во всех случаях). После проведения операции наблюдалась нормализация активности фермента, и у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ с хирургической кастрацией, которая не

отличалась от показателя в группе здоровых, а у пациенток с диагнозом РМЖ была снижена лишь на 21,1% ( $p < 0,01$ ).

При проведении КсТ дальнейших значимых изменений активности каталазы у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ не выявлено, снижение относительно группы здоровых составляло 26,1% ( $p < 0,01$ ) и 16,0% ( $p < 0,001$ ) соответственно. В то время как в подгруппах без КсТ наблюдалось снижение активности фермента по сравнению со значениями на 3-и сутки после операции – на 54% ( $p < 0,05$ ) у пациенток с диагнозом РМЖ и на 19,9% ( $0,05 < p < 0,1$ ) у пациенток с диагнозом РШМ. В группе РМЖ и хирургическая кастрация активность каталазы была снижена в большей степени в подгруппе с КсТ, чем без нее – на 46,5% ( $p < 0,001$ ) и 20,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно относительно уровня у здоровых. В плазме крови имело место снижение активности каталазы у пациенток с диагнозом РМЖ на 3-и сутки после операции на 30,9% ( $p < 0,02$ ) относительно здоровых и 40,1% ( $p < 0,01$ ) относительно фона с последующей нормализацией на 9-е сутки после операции. У пациенток с диагнозом РШМ наблюдалось увеличение активности каталазы в плазме сразу после операции и на 9-е сутки на 24,3–33,8% ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать об увеличении проницаемости мембран. При этом в подгруппе с КсТ такие изменения отсутствовали. У пациенток с диагнозом РМЖ, получивших КсТ, активность каталазы в плазме была на 28,9% ( $p = 0,065$ ) ниже по сравнению со значениями до начала лечения, а в группе без КсТ не отличалась от исходного уровня. А у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией изменения отсутствовали.

**6.2.2** Изучение показателей восстановленного глутатиона и активность глутатион зависимых ферментов в крови пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ

Глутатион играет центральную роль в клеточной системе антиоксидантной защиты, благодаря чему его рассматривают в качестве одного из основных активных компонентов патофизиологии рака (Andrisic L. et al., 2018). Будучи мощным антиоксидантом глутатион, является не только ловушкой свободных радикалов, но и участвует в восстановлении поврежденных клеток, защите тиоловых групп белков от окислительного повреждения (Mironczuk-

Chodakowska I. et al., 2018), важен для репарации и экспрессии ДНК (Chatterjee A., 2013). Глутатион присутствует в клетке в основном в восстановленной форме (GSH), количество его окисленной формы (GSSG) не превышает 1% от его общего внутриклеточного содержания. Однако поддержание оптимального соотношения GSH/GSSG в клетке составляет основу клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза и является существенным для нормального ее функционирования и выживания. Недостаток GSH подвергает клетку риску окислительного повреждения (Калинина Е.В. и соавт., 2014). В качестве антиоксиданта глутатион уменьшает уровень активных форм кислорода в ферментативных и неферментативных реакциях и как другие окисленные низкомолекулярные антиоксиданты, участвует в восстановлении молекул белка, нуклеиновых кислот и липидов, поврежденных в процессах перекисного окисления, и в поддержании сульфидрильных групп белка в восстановленном состоянии (Chatterjee A., 2013; Alli J.A. et al., 2014; Aquilano K. et al., 2014). Полученные нами данные представлены в таблице 6.3.

У пациенток с диагнозом РШМ, не получивших КсТ: уровень глутатиона был снижен на 31,9% ( $p=0,011$ ) относительно группы здоровых и в 70% случаев наблюдалось статистически значимое снижение (в среднем на 27,7%) относительно индивидуальных исходных значений (с 27,63 до 19,97 мкм/мг,  $p=0,043115$  по критерию Вилкоксона). В то время как после КсТ среднее содержание глутатиона было незначительно выше исходного и точно соответствовало среднему значению в группе «здоровые».

Исследование содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах крови у пациенток с диагнозом РМЖ показало, что у 25 (первая подгруппа) из 60 обследованных пациентов его уровень до начала лечения был увеличен относительно группы здоровых на 36,6% ( $p<0,01$ ), а у 16 пациенток (вторая подгруппа) снижен на 24,7% ( $p=0,05$ ), различие между подгруппами было статистически значимым ( $p<0,01$ ). После операции значимые изменения наблюдались только во второй подгруппе – увеличение на 38,1% ( $p=0,0027$ ) до уровня в первой подгруппе и у здоровых.

**Таблица 6.3** – Содержание восстановленного глутатиона и активность глутатион зависимых ферментов в эритроцитах крови доноров и онкологических больных на этапах хирургического лечения

Группа	Глутатион мкм/мг гемоглобина	Глутатион- редуктаза МЕ/мг гемоглоб.	Глутатион- пероксидаза МЕ/мг гемоглоб.	Глутатион- трансфераза МЕ/мг гемоглоб.
Доноры исходный фон n=30	35,85±2,15 (30)	7,35±1,1(30)	232,9±33,73 (30)	69,96±6,78(30)
Доноры после КсТ n=30	31,95±4,65 p>0,1	9,4±2,01 p>0,1	325,4±53,4 (22) p>0,1	74,7±12,37 (28) p>0,1
Больные РШМ, фон n=60	32,67±2,88	6,07±0,76	472,0±42,9 p=0,000198	61,35±3,88
Больные РШМ, после операции n=60	31,01±2,42	7,24±1,05	380,5±31,7 p=0,003368 p <sub>1</sub> =0,095117	61,15±4,47
Основная группа I, КсТ n=32	35,67±5,28	5,86±1,17	327,7±33,6 p=0,068453 p <sub>1</sub> =0,033350 P <sub>1</sub> Wilc=0,005062	69,0±7,31
Контрольная группа I, без КсТ n=28	24,39±3,58 p=0,011232	8,83±1,17	422,9±23,8 p=0,003035	62,36±3,68
Больные РМЖ, фон n=60	41,6±4,16 (35) 1) 48,93±4,73 (16) p=0,007199 2) 26,95±0,94 (9) p=0,050903 p <sub>1/2</sub> =0,006826	9,44±1,42	400,7±50,1 (55) p=0,009582 348,4±82,6 (5)	69,52±3,54
Больные РМЖ, после операции n=60	39,66±2,09 (43) 1) 41,2±3,08 (9) 2) 37,21±2,22 (8) p <sub>1</sub> =0,002747 P <sub>1</sub> Wilc=0.043115	7,32±0,87	384,2±49,3 p=0,015497	64,82±3,78
Основная группа II, КсТ, n=30	46,3±4,88 p=0,029882	5,66±1,11	316,4±68,5 p=0,009896	66,69±6,32
Контрольная группа II, без КсТ n=30	39,79±2,44	9,27±1,64 p <sub>3</sub> =0,084363	469,7±104,3 p=0,009896 P <sub>1</sub> Wilc=0,043115	70,01±7,91
Больные РМЖ, фон хирург. кастрации n=36	34,19±5,59 P <sub>РМЖ-1</sub> =0,058808	5,79±0,92	373,1±42,9 p=0,020195	63,63±2,15
Больные РМЖ после хирургич. кастрации, n=36	39,3±5,87	6,55±1,21	440,5±62,3 p=0,004112	71,54±5,14
Основная группа III, КсТ, n=19	26,01±7,04 (19) p=0,094971 P <sub>РМЖ</sub> =0,038149	5,34±1,36 (19)	381,3±178,5 (19)	61,88±4,24 (19)
Контрольная группа III, без КсТ n=17	42,54±5,35 p <sub>3</sub> =0,094079	5,52±0,61	418,6±46,69 p=0,016924 P <sub>1</sub> Wilc=0,067890	62,33±7,68

Примечание. Статистическая значимость различий: по Т-критерию для независимых данных p – относительно группы здоровых, p<sub>1</sub> – относительно фона до операции, p<sub>2</sub> – относительно 3 суток после операции, p<sub>1/2</sub> – между подгруппами 1) и 2), p<sub>3</sub> – между показателями основной и контрольной групп, P<sub>РМЖ</sub> – между группами пациенток с РМЖ и РМЖ с хирургической кастрацией; P Wilc – по непараметрическому критерию Вилкоксона для парных данных. КсТ – Ксенонотерапия

После КсТ содержание глутатиона было выше, чем у здоровых на 29,3%, а в подгруппе без КсТ значимо не изменялось, в то время как активность глутатионредуктазы, осуществляющей восстановление окисленного глутатиона, у пациенток после КсТ на 38,9% ниже по сравнению с пациентками, не получившими этого вида лечения ( $p=0,084$ ).

У пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией исходное содержание глутатиона было ниже, чем у большинства пациенток РМЖ (подгруппа 1). Наиболее низкими были фоновые значения глутатиона у 16 пациенток, вошедших в подгруппу с КсТ – в среднем  $20,85 \pm 6,59$  мкм/мг гемоглобина (на 41,8% ниже, чем у доноров,  $p=0,012961$ ), однако после КсТ у всех этих пациенток уровень показателя был выше исходного и наблюдалась статистически значимая тенденция к повышению до  $26,01 \pm 7,04$  ( $p=0,067890$  для двух зависимых выборок).

Таким образом, во всех трех группах больных КсТ способствовала более высокому уровню в крови восстановленного глутатиона.

Из всех глутатионзависимых ферментов наибольший интерес представляла глутатионпероксидаза (ГПО), поскольку она наряду с каталазой является основным перекись устранивающим ферментом (Brigelius-Flohe R. et al., 2013).

В отличие от СОД и каталазы, активность которых была изначально снижена во всех группах больных, активность ГПО значительно превышала уровень в группе здоровых: у больных РШМ – на 102,7%, у больных РМЖ – на 72%, у больных РМЖ и хирургической кастрацией – на 60,2% ( $p=0,0002-0,02$ ). После операции активность ГПО осталась повышенной относительно здоровых во всех трех группах больных: при РШМ – на 63,4%, при РМЖ – на 65%, а при РМЖ с хирургической кастрацией в еще большей степени – на 89,1% ( $p=0,01-0,02$ ).

У пациенток, получивших КсТ, активность ГПО была ниже, чем до операции и увеличение относительно здоровых составило: у пациенток с диагнозом РМЖ – 35,9% ( $p=0,01$ ), у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией –

63,7% ( $p>0,1$ ). У пациенток с диагнозом РШМ наблюдалась лишь тенденция к повышению на 40,7% ( $p=0,068$ ), при этом по критериям для парных данных имело место значимое снижение относительно фоновых значений на 30,6% ( $p=0,033$ ). В отличие от этого у пациенток с диагнозом РМЖ, закончивших лечение без КсТ, выявлено статистически значимое увеличение активности ГПО на 17,2% ( $p=0,043$ ) относительно значений до операции, у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией – тенденция к статистически значимому увеличению на 12,2% ( $p=0,068$ ) и во всех трех группах больных активность фермента значительно превышала уровень в группе здоровых: при РШМ на 81,6%, при РМЖ на 101,7%, при РМЖ с хирургической кастрацией на 79,7% ( $p<0,01-0,02$ ).

Следует отметить, что ферменты семейства глутатионпероксидаз играют важную роль в регуляции перекисного гомеостаза, выполняя антиоксидантную функцию. В последние годы для некоторых представителей этого семейства установлена неоднозначная роль на разных этапах формирования и развития опухолей (Brigelius-Flohe R., 2013). Признание того, что органические гидроперекиси являются медиаторами в различных физиологических процессах, приводит к пересмотру роли глутатионпероксидаз в качестве только антиоксидантных, защитных ферментов. Регулируя концентрацию органических гидропероксидов, глутатионпероксидазы участвуют в путях регуляции клеточной пролиферации, выживания клеток, апоптоза. В последние годы активно обсуждается роль фермента ГПО 2 (GPx2), который в основном экспрессируется в эпителии желудочно-кишечного тракта и препятствует поглощению пищевых гидроперекисей. Обнаружена его активация в клетках колоректального рака, плоскоклеточного рака, аденокарциномы легких курильщиков (Brigelius-Flohe R., 2013).

Полученные нами данные об активации ГПО в крови при онкопатологии согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Показано резко выраженное увеличение активности ГПО у больных РШМ, инфицированных *Chlamydia trachomatis* (Гуськова Н.К. и соавт, 2016). Существенное увеличение активности ГПО в крови выявлено при динамическом наблюдении больных раком

мочевого пузыря через 3–9 месяцев после операции с нормализацией только к году наблюдения (Горошинская И.А. и соавт., 2017) и у больных колоректальным раком, с максимальным увеличением в 2,5 раза после неoadьювантной химиотерапии (Набатова О.С. и соавт., 2014).

Значимых изменений активности других глутатион зависимых ферментов не выявлено ни в одной из групп больных на всех этапах исследования, за исключением тенденции к более низкой активности глутатиоредуктазы у пациенток РМЖ, получивших КсТ, и такой же направленности изменений у пациенток с диагнозом РШМ.

Можно думать, что достаточно высокое содержание восстановленного глутатиона у большинства пациенток, в схему лечения которых входила КсТ, приводит к умеренному, оптимальному снижению регенерации окисленного глутатиона в восстановленный (катализируемой глутатиоредуктазой), что способствует сохранению баланса окислительно-восстановительных процессов в клетках.

### **6.2.3 Изучение показателей витаминов Е и А в крови пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ**

Из литературы известно, что сохранение оптимального для клетки соотношения GSH/GSSG (восстановленный глутатион / окисленный глутатион) является существенным для ее жизнеспособности (Калинина Е.В. и соавт., 2014). Нарушение внутриклеточного баланса GSH наблюдается при ряде патологий, включая злокачественные новообразования (Townsend D.M. et al., 2003). В опухолевой и перитуморальной тканях желудка было выявлено увеличение коэффициента GSH/GSSG и повышение тиолового статуса (Goroshinskaya I.A. et al., 2018).

Результаты исследования содержания в крови витаминов Е и А представлены в таблице 6.4. До начала лечения у больных РШМ статистически значимое снижение витамина Е на 42,2% ( $p < 0,0001$ ) наблюдалось в плазме, а в эритроцитах изменение было незначимым. Однако уровень витамина Е до начала лечения был статистически значимо повышен в эритроцитах у больных РМЖ и

РМЖ с хирургической кастрацией соответственно на 75,7 и 78% ( $p < 0,05$ ) при отсутствии значимых изменений в плазме.

**Таблица 6.4** – Содержание витаминов Е и А в эритроцитах и плазме крови доноров и онкологических пациенток на этапах хирургического лечения, ед./мл

Группа	Витамин Е		Витамин А	
	эритроциты	плазма	эритроциты	плазма
Доноры фон n=30	0,177±0,014	0,474±0,016/14	0,212±0,014	0,759±0,031
Больные РШМ, фон, n=60	0,266±0,062	0,274±0,039 p=0,000032	0,139±0,057	0,252±0,133 p=0,000268
Больные РШМ, после операции n=60	0,462±0,104 p=0,003101	0,346±0,07 p=0,051290	0,109±0,02 p=0,000266	0,104±0,041 p=0,000000
Основная группа I, КсТ n=32	0,15±0,046 p <sub>2</sub> =0,093775	0,13±0,019 p=0,000000 p <sub>1</sub> =0,049816 p <sub>2</sub> =0,082733	0,133±0,061 p=0,063805	0,178±0,053 p=0,000000
Контрольная группа I, без КсТ n=28	0,193±0,066 p <sub>2</sub> =0,086249	0,18±0,02 p=0,000000 p <sub>2</sub> =0,096067	0,062±0,021 p=0,000015	0,042±0,009 p=0,000000 p <sub>3</sub> =0,014014
Больные РМЖ, фон, n=60	0,311±0,062 p=0,048877	0,439±0,13	0,164±0,049	0,098±0,025 p=0,000000
Больные РМЖ, после операции n=60	0,309±0,07 p=0,059562	0,258±0,069 p=0,004407	0,159±0,053	0,088±0,032 p=0,000000
Основная группа II, КсТ n=30	0,369±0,158 0,219±0,058/7 1,42 (1)	0,618±0,271 0,208±0,051/6 p=0,000004 1,845±0,105/2	0,138±0,044 p=0,056898	0,186±0,073 p=0,000000
Контрольная группа II, без КсТ n=30	0,18±0,046	0,206±0,082 p=0,000120	0,068±0,032 p=0,000158	0,035±0,015 p=0,000000
Больные РМЖ, фон, хирургич. кастрации, n=36	0,315±0,082 p=0,046396	0,561±0,123	0,219±0,045 0,044±0,014 /7 0,585±0,315 /2	0,154±0,066 p=0,000000
Больные РМЖ после хирургич. кастрации, n=36	0,28±0,081	0,282±0,056 p=0,000799 p <sub>1</sub> =0,055717	0,087±0,027 p=0,000157	0,097±0,032 p=0,000000
Основная группа III, КсТ n=19	0,107±0,082	0,18±0,091 p=0,000043	0,013±0,003 p=0,000014	0,035±0,013 p=0,000000
Контрольная группа III, без КсТ n=17	0,418±0,129 p=0,004551 P <sub>1Wilc</sub> =0,043115	0,292±0,078 p=0,002885	0,114±0,045 p=0,011696	0,088±0,022 p=0,000000

Примечание. Статистическая значимость различий по Т-критерию для независимых данных: p – относительно группы здоровых, p<sub>1</sub> – относительно фона до операции, p<sub>2</sub> – относительно 3 суток после операции, p<sub>3</sub> – между показателями основной и контрольной групп; P Wilc – по непараметрическому критерию Вилкоксона для парных данных

При РШМ после операции имело место увеличение витамина Е в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ) относительно группы здоровых в эритроцитах при сниженном на 27% ( $p = 0,051$ ) содержании в плазме. У пациенток с диагнозом РМЖ после радикальной операции и у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией витамин Е в эритроцитах остался на том же уровне, а в плазме статистически значимо снизился – соответственно на 45,6% ( $p < 0,01$ ) и 40,5% ( $p < 0,001$ ) относительно группы здоровых. У пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией тенденция к значимому двукратному снижению ( $p = 0,056$ ) наблюдалась и относительно фона до начала лечения.

Данные литературы по содержанию витамина Е в крови больных РШМ и РМЖ достаточно противоречивы. При РШМ: в плазме крови отсутствие изменений или снижение содержание витамина Е, в эритроцитах отсутствие изменений. При РМЖ разными авторами описано как 4-кратное снижение, так и незначительное снижение, а также увеличение в плазме и сыворотке крови (Менщикова Е.Б. и соавт., 2008). Следовательно, полученные нами данные, согласно которым содержание витамина Е при РШМ снижено только в плазме крови, а при РМЖ изначально увеличено в эритроцитах и значимо не изменено в плазме, в целом не противоречат литературным.

После КсТ у пациенток с диагнозом РШМ и у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией наблюдалось снижение витамина Е в эритроцитах до уровня здоровых при крайне низких значениях в плазме (на 62,0 и 72,6% ниже, чем у здоровых,  $p < 0,0001 - 0,000000$ ). При этом у пациенток с диагнозом РШМ, получивших КсТ, содержание витамина Е в плазме было ниже, чем до начала лечения на 52,6% ( $p < 0,05$ ) и чем после операции на 62,4% ( $p = 0,083$ ). В то время как в подгруппе без КсТ уровень витамина Е в эритроцитах пациенток РМЖ с кастрацией увеличился у всех пациенток ( $p = 0,043$ ) и превышал значение у здоровых более чем вдвое (на 136,2%,  $p < 0,01$ ), а в плазме снижался на 38,4% ( $p < 0,01$ ) – существенно в меньшей степени, чем в основной группе.

Уровень витамина А как в эритроцитах, так и в плазме был снижен у большинства больных во всех группах и на всех этапах лечения. В эритроцитах

более выраженным, статистически значимым было снижение после операции у пациенток с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией и у пациенток с РШМ: на 59,2 и 48,6% соответственно ( $p < 0,001$ ). А в плазме крови многократное (от 3 до 22 раз), высоко значимое ( $p = 0,000000$ ) снижение в послеоперационном периоде наблюдалось во всех группах пациенток.

Однако у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ, получивших КсТ, уровень витамина А был существенно выше, чем у пациенток без КсТ: в эритроцитах в 2,1 раза при РШМ и в 2 раза при РМЖ, а в плазме крови в 4,2 и 5,3 раза соответственно. Исключением явились пациентки с диагнозом РМЖ и хирургической кастрацией, у которых содержание витамина А в крови после КсТ было ниже, чем без нее (хотя статистической значимости между подгруппами не наблюдалось в связи с большим разбросом и малым количеством таких больных).

Коэффициент соотношения витаминов Е и А (Е/А) до начала лечения и после проведения операции был статистически значимо повышен во всех трех группах больных. Относительно значений у здоровых доноров превышение составляло 3,5–6,6 раз в эритроцитах и 6,5–13,3 раз в плазме крови. У пациенток с диагнозом РШМ после КсТ наблюдалась нормализация коэффициента Е/А: в эритроцитах он снизился относительно фона (до лечения) в 4,1 раз и относительно значения после операции в 3,2 раз, а в плазме в 5,7 и 4,7 раз соответственно. В то время как в подгруппе пациенток, не получивших курс КсТ, значения коэффициента Е/А оставались высокими: в эритроцитах выше среднего значения у здоровых в 3,2 раза ( $p < 0,01$ ), в плазме крови – в 8,2 раза ( $p < 0,0001$ ). При этом у пациенток РШМ после КсТ коэффициент Е/А в плазме был статистически значимо ниже в 4,9 раз ( $p < 0,05$ ), по сравнению с больными, не получившими КсТ (таблица 6.5).

У пациенток РМЖ и РМЖ с хирургической кастрацией значимых различий между подгруппами с и без КсТ не наблюдалось. Наши данные об увеличении коэффициента Е/А у онкологических больных согласуются с результатами ранее проведенных исследований, показавших 2–5 кратное увеличение этого показателя в клетках крови больных РШМ до начала и в динамике лучевой терапии (Франциянц Е.М. и соавт., 1995).

**Таблица 6.5** – Коэффициент витамин Е / витамин А и коэффициент соотношения витаминов эритроциты / плазма в крови доноров и онкологических пациенток

Группа	Коэффициент Е/А		Соотношение в эритроцитах и плазме	
	эритроциты	плазма	эритроциты	плазма
Доноры фон n=30	0,978±0,175	0,635±0,025	0,383±0,036	0,285±0,02
Больные РШМ, фон n=60	6,231±1,427 /9 p=0,000103 0,194±0,027 /2	6,013±1,688 p=0,000392 0,647 (1)	0,947±0,154 p=0,000417	1,139±0,221 p=0,000144
Больные РШМ, после операции n=60	4,903±1,081 p=0,000227	4,915±0,811 p=0,000001	1,382±0,202 p=0,000005 p <sub>1</sub> =0,098750	1,496±0,202 p=0,000000
Основная группа I, КсТ n=32	1,533±0,495 p>0,1 p <sub>1</sub> =0,057562 p <sub>2</sub> =0,082014	1,05±0,464 p=0,082348 p <sub>1</sub> =0,083805 p <sub>2</sub> =0,013854	1,268±0,47 p=0,001467	1,199±0,629 p=0,007236
Контрольная группа I, без КсТ n=28	3,139±0,821 p=0,001283	5,183±1,306 p=0,000016 p <sub>3</sub> =0,038621	1,073±0,377 p=0,008753	1,532±0,43 p=0,000141
Больные РМЖ, фон n=60	4,192±1,253 p=0,020063	7,791±2,542 p=0,008837	1,05±0,154 p=0,000323	1,235±0,161 p=0,000004
Больные РМЖ, после операции, n=60	4,092±1,03 p=0,004697	5,014±1,015 p=0,000086	1,821±0,652 p=0,030606	1,748±0,326 p=0,000079
Основная группа II, КсТ n=30	3,868±1,194 p=0,003773	8,418±4,647 p=0,029071	1,279±0,385 p=0,004252	1,452±0,473 p=0,002445
Контрольная группа II, без КсТ n=30	6,424±3,442 p=0,010236	6,792±3,392 p=0,003699	4,921±3,788 p=0,041110 p <sub>1</sub> =0,069301	1,75±0,25 p=0,000000
Больные РМЖ, фон хирургич. кастрации n=36	3,39±0,797 p=0,001214	8,776±4,228 p=0,019305	0,946±0,368 p=0,060460	1,206±0,285 p=0,000356
Больные РМЖ после хирургич. кастрации n=36	4,743±1,34 p=0,001607	4,141±0,701 p=0,000001	1,013±0,239 p=0,002948	0,997±0,179 p=0,000040
Основная группа III, КсТ n=19	6,167±3,678 p=0,002927 2,5±0,5 (2) p=0,009490 13,5 (1)	4,778±1,128 p=0,000000	0,49±0,165 p>0,1 p <sub>3</sub> =0,025640	0,541±0,235 p=0,022950 p <sub>3</sub> =0,081729
Контрольная группа III, без КсТ n=17	4,169±1,421 p=0,001224	3,118±0,407 p=0,000000	1,351±0,199 p=0,000000	1,173±0,187 p=0,000000

Примечание. Статистическая значимость различий по Т-критерию для независимых данных: p – относительно группы здоровых, p<sub>1</sub> – относительно фона до операции, p<sub>2</sub> – относительно 3 суток после операции, p<sub>3</sub> – между показателями основной и контрольной групп

Рассчитывали также коэффициенты соотношения уровня витаминов в эритроцитах к их содержанию в плазме. Во всех группах пациенток и на всех этапах лечения выявлено статистически значимое повышение коэффициента эритроциты/плазма относительно значений у здоровых для обоих витаминов. Для витамина Е прирост этого коэффициента составил 2,5–4,8 раз, а для витамина А – 3,5–6,1 раз. Единственным исключением явились пациентки с ПМЭС и ПКС после проведения КсТ, когда коэффициент соотношения содержания витамина Е не отличался от здоровых и был ниже, чем у пациенток, без КсТ в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). При этом в данной группе больных и коэффициент соотношения содержания витамина А после КсТ был ниже, чем без нее в 2,2 раза ( $p = 0,082$ ). Отмечено также резкое повышение этого коэффициента для витамина Е у больных РМЖ без КсТ, в 4,7 раз относительно исходных значений (в 12,8 раз выше, чем у доноров). Тогда, как у больных РМЖ с КсТ соотношение витамина Е не отличалось от фона и было выше, чем у здоровых в 3,3 раза ( $p < 0,01$ ).

Увеличение соотношения коэффициентов эритроциты/плазма витаминов Е и А свидетельствует о гиперполяризации мембран эритроцитов у больных РШМ и РМЖ. Для больных РМЖ после КсТ было характерно более низкое (почти в 4 раза) значение коэффициента для витамина Е по сравнению с группой больных без КсТ. Включение КсТ в схему лечения привело к статистически значимому снижению гиперполяризации у больных РМЖ и хирургической кастрацией по сравнению с пациентками без КсТ. У больных РШМ курс КсТ не оказал влияния на степень гиперполяризации мембран.

Согласно ранее полученным данным более выраженное увеличение коэффициентов соотношения уровня витаминов Е и А в эритроцитах к их содержанию в плазме было характерно для больных РШМ с отсутствием выраженного клинического эффекта после химиотерапевтического лечения, что свидетельствовало о большой дестабилизации мембран эритроцитов у этих больных по сравнению с больными с выраженным противоопухолевым эффектом (Франциянц Е.М. и соавт., 1995).

Таким образом, результаты, представленные в этом разделе работы, показывают, что включение КсТ в послеоперационное лечение онкологических больных приводит к снижению уровня МДА в плазме крови, что было отмечено во всех изученных группах. В ряде случаев это обусловлено более высокой активностью ферментов первой линии антиоксидантной защиты. Так у больных РШМ в подгруппе с КсТ активность СОД в эритроцитах почти вдвое выше, чем без нее, активность каталазы в эритроцитах также несколько выше, что сопровождалось тенденцией к статистически значимому снижению уровня МДА в плазме крови. Существенно более высокой была активность каталазы в эритроцитах в группе РМЖ и КсТ, а у больных РМЖ с хирургической кастрацией наблюдали большую сохранность СОД в эритроцитах и плазме крови, что также способствовало снижению уровню МДА в плазме крови больных с курсом КсТ. Более низкую активность СОД в эритроцитах больных РМЖ с КсТ, можно связать с ингибирующим действием этого воздействия на активность фермента, что было показано у женщин без онкопатологии.

Особенно интересным представляется влияние КсТ на глутатионовую систему. Результаты наших исследований показали, что проведение больным курса КсТ способствует повышению в их крови уровня восстановленного глутатиона и менее выраженной активации ГПО. Поскольку восстановленный глутатион является ловушкой гидроксильных радикалов и синглетного кислорода, более высокий уровень глутатиона и частичная нормализация активности ГПО в крови могут рассматриваться в качестве важного компонента механизма положительного влияния КсТ на состояние больных и снижение выраженности побочных эффектов противоопухолевого лечения.

Изменение соотношения витаминов Е и А в эритроцитах в сторону нормализации после проведения курса КсТ указывает на возможную роль и неферментативного звена антиоксидантной системы в механизме положительного влияния ксенона на состояние больных РШМ и РМЖ.

О влиянии КсТ на мембраны эритроцитов указывают установленные нами различия в коэффициентах соотношения содержания витаминов в эритроцитах к

их уровню в плазме крови. В группе больных РМЖ и больных РМЖ с хирургической кастрацией этот показатель после КсТ изменялся в сторону частичной нормализации, в то время как у больных, не получавших КсТ, наблюдались максимально высокие его значения, что свидетельствовало о мембраностабилизирующем действии КсТ. Вопрос о причинах отсутствия подобного эффекта у больных РШМ требует дальнейших исследований. При этом у больных РШМ наблюдалось отсутствие прироста активности каталазы в плазме крови после КсТ, в отличие от больных без КсТ, что указывало на положительное влияние этого вида лечения на стабильность клеточных мембран.

Можно думать, что ксенонотерапия может оказывать влияние на разные звенья антиоксидантной системы в зависимости от состояния больных, локализации злокачественного процесса, особенностей предшествующего лечения и других факторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонный рост числа заболеваний РШМ и РМЖ требует постоянного совершенствования и развития новых подходов лечения, включая использование технологий восстановительной медицины (Приходько К.А. и соавт., 2016). Последние приобретают особую актуальность в связи с увеличением среди онкологических больных числа молодых женщин репродуктивного возраста, оказавшихся после хирургического лечения в эпицентре собственных системных нарушений нейроэндокринной регуляции, инверсии процессов метаболизма и психологического статуса (Чулкова В.А., 2018).

Проводимые гормон-редуцирующие операции вызывают полисистемные нарушения в организме, формируя патологические симптомокомплексы, посткастрационный и постмастэктомический, близкие к психосоматическим событиям в менопаузе (Auerbach L., 2017; Gobin R.H., 2017). Эти события, во-первых, связаны с патогенетическими механизмами развития самих опухолей, опухолевой интоксикацией, и другими влияниями злокачественного процесса на состояние внутренней среды; во-вторых, радикальное лечение приносит смену триггерных механизмов. А именно, при овариоэктомии, ведущим патогенетическим фактором становится гипоестрогения, которая выполняет триггерную роль и формирует сложную метаболическую картину посткастрационного синдрома задолго до наступления естественного менопаузального периода. При этом стрессорные механизмы адаптации организма в условиях гипоестрогении провоцируют глубокий нейровегетативный и психоэмоциональный срыв, опосредованный серотониновой, ацетилхолиновой, дофаминовой, норадреналиновой, ГАМК-эргической и опиоидной системами (Юренева С.В., 2018; Levine M.E., 2016). Вследствие снижения биосинтеза транмиттеров в центральной нервной системе изменяются нейровегетативные функции. На первом плане проявляются кардиоваскулярные, респираторные, температурные реакции, усиливается раздражительность и подавленность, наступающие уже в ранние сроки послеоперационного периода, что мучительно переживается пациентками молодого возраста (Мамаева С.М., 2018).

Существующие реабилитационные программы с применением методик релаксации, аутотренинга, фитотерапии и т.д. не всегда имеют ожидаемый результат в нормализации нарушенного нейровегетативного и психоэмоционального статуса (Прокопьева Т.А., 2016). Для купирования возникающих после хирургического лечения синдромов (посткастрационного, постмастэктомиического) у женщин репродуктивного возраста применяются препараты менопаузальной гормональной терапии, в состав которых входят активные компоненты, которые оказывают стимулирующее влияние на гормональный статус (Братик А.В., 2013; Юренева С.В., 2018), но имеют ряд противопоказаний и осложнений (Ярмолинская М.И., 2014). Возникает дилемма выбора адекватной терапии для купирования комплекса побочных эффектов последствия радикального лечения и нейровегетативных нарушений у онкологических пациенток репродуктивного возраста в раннем послеоперационном периоде.

Наше внимание было обращено на медицинский опыт использования инертного газа – ксенона, который относят к высокоперспективным факторам коррекции функциональных нарушений при различной патологии, в том числе и онкологических заболеваниях (Николаев Л.Л. и соавт., 2014; Зинкович М.С., 2018). Известно, что ксенон не обладает мутагенными и канцерогенными свойствами, характеризуется ноотропным, антидепрессантным, антигипоксическим, иммуностимулирующим, противовоспалительным эффектом. Причем, в реабилитационный период рекомендуется применять субнаркозные дозы этого биологически активного фактора (Буров Н.Е., 2012; Ананьев В.Н., 2015; Назаров Е.И., 2016; Goto T., 2000; Joyce J.A., 2000).

Казалось бы, учитывая антистрессорное влияние ксенона, не требуется специального тестирования индивидуальной чувствительности и подбора доз. Однако, такой стандартный подход в онкологии для больных РМЖ и РШМ в раннем послеоперационном периоде с присущей им высокой степенью чувствительности вследствие формирования патологических синдромов, оказывается не вполне адекватным и может вызывать нежелательные проявления,

что и реально отмечалось на практике. В силу этих обстоятельств для создания оптимального дозового режима нами была взята за основу теория общих неспецифических адаптационных реакций, содержащая представления о многоуровневой периодической системе их повторения, принципах и технологиях активационной терапии, как научно-обоснованного подхода к управлению процессами повышения резистентности организма (Шихлярова А.И., 2014).

Целью работы явилось повышение эффективности восстановительной терапии онкологических пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ после хирургического лечения путем разработки и использования программированных режимов низкодозной ксенонотерапии.

Специально для данного исследования на основании принципов активационной терапии (Гаркави Л.Х. и соавт., 2002, 2003) нами был разработан новый экспоненциальный дозовый алгоритм терапии ксеноном, направленный на моделирование гармоничного адаптивного ответа организма путем плавного пошагового увеличения малых доз ксенона по экспоненте с коэффициентом 0,8 и реципрокного экспоненциального уменьшения времени проведения каждой процедуры. Это обеспечивало продуктивное восстановление нейрогормональных, свободнорадикальных, кардиоваскулярных, психоэмоциональных и других показателей функционального состояния онкологических пациенток после хирургического лечения по поводу РШМ и РМЖ с возможностью редукции посткастрационного и постмастэктомиического синдромов.

Данный программированный режим активационной терапии, основанный на экспоненциальной закономерности изменения дозово-временных параметров воздействия ксеноно-кислородной смеси, был запатентован в Госреестре по открытиям и изобретениям. Получен патент на изобретение RU 2675773 от 14.12.2017 «Способ коррекции эстрогендефицитных состояний у больных пременопаузального периода с диагнозом гормонположительный рак молочной железы при формировании устойчивой невротической и соматической симптоматики в виде острого стресса и проявлений постовариэктомиического синдрома».

Методика включала выполнение 5 процедур ксенонотерапии, начиная с четвертого дня после операции, проводимой в утренние часы. Во время последующих процедур параметры концентрации ксенона и экспозиции реципрокно изменялись – с увеличением концентрации ксенона и сокращением временного интервала воздействия. Иными словами, экспоненциальный режим постепенного увеличения малых доз ксенона сопровождался обратным режимом – снижением времени. В период завершения процедуры пациенты в течение 10–15 мин находились в состоянии поверхностного сна, тем самым повышалась продолжительность последействия процедуры, что играло несомненно положительную роль в комплексе восстановительной терапии.

После проведения хирургического лечения больных РШМ и РМЖ (гормонпозитивный вариант) с хирургической кастрацией проводилась мультипараметрическая диагностика состояния пациенток. Как было установлено, согласно расчетам модифицированного менопаузального индекса высокая степень тяжести ПКС проявлялась прежде всего за счет нейровегетативных симптомов, глубоким дисбалансом симпатической и парасимпатической нервной систем, развитием острой формы стресса со свойственным грубым искажением гормональной оси половых гормонов. Набирали силу симптомы прилива жара, головные боли, учащение сердцебиения. Отмечалась раздражительность, беспокойство, расстройство сна, слабость. Были характерны проявления высокой тревожности, ощущение собственного бессилия перед лицом непреодолимых обстоятельств. Эти патологические черты ПКС усугублялись эндогенной интоксикацией, о которой свидетельствовал полный комплекс расчетных клеточных индексов интоксикации – ЛИИ, ЯИ, ЛИ и ИСЛК, выраженной болевой симптоматикой. Объективная оценка полученных данных свидетельствовала, о том, что подавляющее большинство пациенток находилось в состоянии тяжелого ПКС, при этом, нейровегетативный индекс составлял 35–38 баллов, а метаболические и психоэмоциональные нарушения соответствовали 14–17 баллам. В клинической картине (группа РШМ) преобладали психоэмоциональные нарушения: апатия у 60 (100%) больных,

повышенная утомляемость у 45 (74,7%), тревожность у 40 (66,4%), нарушение сна у 35 (58,1%). Нейровегетативные проявления: повышение артериального давления 37 (61,4%) больных; потливость у 44 (73,1%); приливы жара у 36 (59,7%); головная боль 33 (54,7%); головокружение у 32 (53,1%). Данные нашего исследования соответствуют общеизвестным литературным данным (Самушия М.А., 2015; Шушпанова О.В., 2017). Согласно данным опросника Л.Х. Гаркави, раннее проявление ПКС у 100% женщин характеризовались апатией и высокой утомляемостью, у 80% – низкой работоспособностью, у 60% – пессимистичным отношением к жизни и высокой тревожностью, у 40% – агрессивностью, у 60% – нарушением сна и у 25% – снижением аппетита. В контрольной группе без ксенонотерапии значимо чаще отмечались психоэмоциональные жалобы: нарушения сна, апатия, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, тревожность ( $p < 0,001$ ). Непосредственно, после гинекологической операции в группе РМЖ и хирургическая кастрация, клинические проявления ПКС представлены: снижением работоспособности и нарушением сна у 36 (100%) больных, апатией у 32 (86,5%), тревожность у 35 (95,4%). Вегетативная симптоматика имела довольно выраженные проявления: изменение артериального давления у 22 (61,6%); потливость у 24 (67,2%); приливы жара у 24 (67,2%); головная боль и головокружение у 28 (78,4%); аритмия у 15 (42,0%) пациенток.

Оценивая непосредственный лечебный эффект нового дозового алгоритма у пациенток репродуктивного возраста, необходимо отметить, что применение ксенона коренным образом изменяло патологический профиль ПМЭС и ПКС. Прежде всего необходимо подчеркнуть полную утрату агрессивности, раздражительности (0% относительно 60%), снижение утомляемости на 46%, падение уровня угнетенности в 18,7 раза. Напротив, пациентки отмечали прилив сил и уровень активности повысился в 3,9 раза. Чувство оптимизма было свойственно 97% пациенток, а полноценность и качество сна и аппетита отмечались в 2 раза чаще. Эти данные, сопоставленные с доминирующим типом АР, позволили установить патогенетические связи характера адаптивного ответа

при воздействии ксенона – формирование в 100% случаев нормотипов реакции активации спокойной и повышенной, тренировки высоких уровней реактивности, а без ксенона – в 60% сохранялась хроническая форма стресса.

Непосредственные результаты ксенотерапии, полученные при применении нового подхода исходной минимизации и математической экспоненциальной программы составления дозового алгоритма, нуждались в обосновании некоторых механизмов реализации выраженного лечебного эффекта.

Учитывая важнейшую роль центральной нервной системы в формировании интегрального ответа организма после воздействия ксенона, мы прежде всего проанализировали показатели биоэлектрической активности мозга. Для понимания роли ксенона, как адекватной функциональной нагрузки в виде меняющегося в экспоненциальном режиме алгоритма доз, было предпринято изучение паттерна ЭЭГ в норме у здоровых женщин репродуктивного возраста без онкопатологии. Оказалось, что под влиянием КсТ наблюдается активация осцилляторной корковой активности за счет доминирующего альфа-ритма, прирост мощности которого был зарегистрирован в частотах 9,1–9,6 Гц.

Известно, что состав альфа-ритма является гетерогенным и определяется в трех самостоятельных зонах: низко- (7–8 Гц), средне- (9–10 Гц) и высокочастотных (11–13 Гц) поддиапазонах. Среди них наиболее эффективное состояние спокойного бодрствования определяется частотами 9–10 Гц. Следовательно, выявленный нами уровень осцилляторной активности альфа-генератора 9,6 Гц с локализацией в затылочной области мог служить электрофизиологическим коррелятом эффективности ксенотерапии. Кроме того, соотношение ниже- и среднечастотного альфа-ритма позволяло дифференцировать функциональные состояния непродуктивной и продуктивной напряженности, полнота которых оценивалась с учетом спектральной мощности тета-, бета- и дельта-ритмов.

В этом ключе были проанализированы паттерны осцилляторной активности мозга у пациенток репродуктивного возраста со злокачественными новообразованиями шейки матки и молочной железы. Было установлено, что уже

на 3-и сутки после хирургической кастрации у больных РШМ и РМЖ (гормонположительный вариант) наблюдается достоверное снижение мощности низко- и среднечастотного поддиапазонов альфа-ритма в сочетании с усилением мощности низкочастотных тета-ритмов. Септогиппокампальное происхождение последних указывало на реакцию возбуждения ретикулярной формации и гипоталамуса, опосредующих активацию стресс-реализующих систем с высокими энергозатратами и эмоционально-мотивационным возбуждением. Вместе с тем, усиление высокочастотного альфа-генератора в сочетании с повышением мощности тета- и дельта ритмов манифестировало о чрезмерном возбуждении, переходящем в запредельное торможение и угнетение функциональной активности самой коры мозга, а также её кислородном голодании. Появление быстрых колебаний бета-ритма в центральных областях мозга, выявленное у пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ, обычно наблюдается при выраженной астенизации, эмоциональной неустойчивости и беспокойстве (Benshushan A.P., 2009). Подобная инверсия спектральной мощности ритмов электрической активности мозга имела сходный характер как при РШМ, так и РМЖ в раннем посткастрационном периоде, что могло свидетельствовать о типичной картине нарушения целостности межсистемных отношений, значительного снижения стрессустойчивости и резистентности организма. Кроме того, топографическое картирование позволило выявить важный патогенетический признак пространственного десинхроноза в виде распространения широко за пределы затылочной области активированных виртуальных источников альфа-ритма. Это существенно дополняло представления об электрофизиологических механизмах формирования посткастрационного синдрома после хирургической кастрации пациенток со злокачественными опухолями шейки матки и молочной железы.

Таким образом, можно полагать, что изменения паттерна ЭЭГ у пациенток с развитием посткастрационного синдрома, характеризующейся снижением мощности, альфа-ритма и появлением тета-волн, связаны с увеличением влияния подкорковых структур на кору. Это влияние могло быть обусловлено перестройками в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, -гонадной,

и -надпочечниковой системах, а также лептинзависимыми изменениями синаптической пластичности нейронов гипоталамуса, как одного из триггерных нейрональных механизмов развития менопаузы. Характеризуя основные признаки этих событий, необходимо остановиться на двух важных обстоятельствах.

Во-первых, во всех случаях применения ксенонотерапии устойчиво повторялось достоверное увеличение мощности функционально значимого среднечастотного поддиапазона альфа-ритма 9,6 Гц и снижение высокочастотных значений 11–12 Гц. Это указывало на коррелятивную связь между адекватно выбранной функциональной нагрузкой и формированием продуктивного физиологического состояния по типу спокойного бодрствования. Фактически это был устойчивый электрофизиологический параметр порядка в многопараметрической системе интегральной корковой активности мозга, который позволял идентифицировать его функциональное состояние и прогнозировать события нормализации посткастрационных нарушений. Топографическое картирование спектра мощности с трехмерной локализацией виртуального источника альфа-ритма свидетельствовало о преимущественной локализации в свойственной ему затылочной области.

Во-вторых, после проведения КсТ были выявлены однотипные для всех исследуемых групп изменения медленноволновой активности тета- и дельта-ритма. А именно, сходная динамика достоверного увеличения мощности медленных колебаний 1,2–2,9 Гц дельта-ритма и 4,9–5,1 Гц тета-ритма на фоне уменьшения мощности быстрых колебаний свидетельствовали о снижении реакции возбуждения подкорковых структур – ретикулярной формации и гипоталамуса, и некотором торможении активности мозга (Кит О.И., 2017).

Иными словами, взаимоотношение подкорковых структур и коры мозга после проведения ксенонотерапии реципрочно менялось и перестраивалось с патологического на физиологический путь регуляции гомеостаза.

Как известно, наибольшей эффективностью в коррекции психоэмоциональных нарушений у онкологических больных обладают методы, основанные на формировании терапевтически обоснованного торможения и

угнетения сознания через изменение активности мозга (Идрисова Л.Э. и соавт., 2016). Полученные нами изменения паттерна ЭЭГ под влиянием экспоненциально меняющегося алгоритма доз ксенона свидетельствовали о целесообразности такого режима в достижении сбалансированного состояния процессов физиологического охранительного торможения и умеренного физиологического возбуждения, что подтверждалось поддержанием спектральной мощности среднечастотного альфа-ритма на фоне увеличения мощности низкочастотной активности тета- и дельта-ритма. Возникал вопрос, коррелирует ли индуцированная ксенотерапия в нормализации электрофизиологической активности мозга, как высшего уровня регуляции организма, с изменениями центральной гипофизарной и периферической секреции гормонов?

Так же, как и при исследовании ЭЭГ, сначала представлял интерес проанализировать влияние ксенона на здоровых доноров для уточнения механизмов влияния инертного газа на системный уровень гормонов. Было подтверждено гормонорегулирующее действие ксенотерапии на организм женщин молодого возраста без онкопатологии, которое выразилось в увеличении до верхних границ нормы уровня эстрадиола и прогестерона, реципрокном снижении уровней тестостерона, пролактина, кортизола, а также манифестации повышения содержания ФСГ на фоне снижения ЛГ. Такое соотношение гормонов центрального и периферического генеза на фоне активизации осцилляторной активности мозга за счет среднечастотного альфа-ритма подтверждало оптимизирующее системное влияние ксенотерапии, что служило отправной точкой сравнительного анализа с патологией злокачественного роста опухолей и онкологически детерминированной менопаузы у пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РШМ и РМЖ гормонпозитивного типа.

При исследовании гормонального статуса у больных РШМ и РМЖ до лечения было установлено достоверное нарушение содержания половых стероидов. При той и другой онкопатологии было отмечено повышение содержания эстрадиола, тестостерона, прогестерона, кортизола, регулирующих пролиферативную активность клеток и дифференцировку тканей. Известно, что

эстрогены и андрогены, благодаря своим биологическим эффектам могут выступать не только как промоторы канцерогенеза, но и оказывать повреждающее действие на ДНК (Черезов А.Е., 2011; Карева Е.Н. и соавт., 2012; Birge S.J., 2002). В картину этого процесса четко вписывалось обнаруженное нами у онкологических больных РШМ и РМЖ увеличение синтеза ФСГ и снижение ЛГ, функционально и анатомически связанного с гипоталамусом и опосредующего триггерные механизмы интегративной деятельности организма.

У больных РШМ с ПКС на 9-е сутки после операции наблюдалось двукратное снижение эстрадиола и семикратное снижение прогестерона на фоне увеличения содержания в крови тестостерона, пролактина и кортизола. На уровне гипофиза отмечалось шестикратное увеличение уровня ФСГ и менее выраженное – ЛГ и ТТГ с повышением в крови уровня Т4св за пределы физиологической нормы и снижением уровня Т3св. Это свидетельствовало о стрессорной реакции организма на хирургическое вмешательство с проявлением нарушения процессов монодейодирования. В целом, гормональный статус представлял искаженную картину в виде острого дефицита эстрогенов на фоне избытка андрогенов и пиков содержания стрессреализующих факторов. Реакция гипофиза отражала напряженную секрецию ФСГ, некомпенсированную в виду отсутствия яичников.

Уместно отметить, что возникший после хирургической кастрации дефицит половых гормонов приводит к разрушению рецепторов лептина и, в итоге, к ухудшению синаптической пластичности в гипоталамусе, сопровождающейся его ишемией (Greco S.J., 2010). Также известно, что снижение когнитивных функций после хирургической кастрации связано с низким уровнем клеточного лептина, дефицит которого после менопаузы детерминирует процессы ритмогенеза мозга. Это находит отражение в выраженности спектральной мощности и пространственном распределении основных генераторов ритмов (Fungfuang W., 2013; Braverman E.R., 2014).

Подобная направленность гормональной перестройки отмечалась и у пациенток с диагнозом РМЖ после хирургической кастрации, последствиями которой явилось двукратное снижение эстрадиола, пролактина, как одного из

ключевых элементов системы половых стероидов. При этом не было выявлено значительных изменений ФСГ, прогестерона и кортизола, хотя известно, что кортизол не только является одним из основных биорегуляторов адаптивного гомеостаза организма, но и контролирует скорость клеточной пролиферации и апоптоза (Охеды С., 2008; Roos A. et al., 2007).

Таким образом, скомпроментированный гормональный статус ПКС при РМЖ, сохраняя сигнальные критерии гипоэстрогении, вероятно в силу особенностей гормонположительного типа РМЖ приобрел отличительные черты патологического гормоногенеза. Это со всей очевидностью подтверждали данные, полученные у пациенток после удаления злокачественной опухоли молочной железы, у которых уровень пролактина, прогестерона, тестостерона, кортизола, ЛГ и ФСГ в крови не отличался от показателей исходного фона больных. Однако при этом заметно снижалось содержание эстрадиола в крови, по сравнению с показателями у больных до лечения. Перед выпиской у пациенток после радикальной операции на молочной железе и лечения без КсТ повышался уровень пролактина, эстрадиола, на фоне снижения концентрации тестостерона и ФСГ, без изменения показателей прогестерона, ЛГ и кортизола. При анализе показателей исследования гормонального статуса после применения ксенонотерапии пациенткам с диагнозом РШМ и РМЖ были отмечены четко выраженные биорегуляторные эффекты ксенона в зависимости от локализации опухолей и проведения хирургической кастрации.

Так, по результатам исследования у пациенток с диагнозом РШМ и развитием ПКС после курса КсТ отмечалось заметное восполнение острого дефицита эстрадиола и снижение повышенных уровней тестостерона, пролактина, кортизола, ЛГ и ФСГ. Напротив, при РМЖ после радикальной операции на молочной железе данная терапия оказала некоторое стабилизирующее влияние на содержание пролактина, сдерживала рост эстрадиола, одновременно повысив уровень прогестерона, гормональное действие которого могло обладать антагонистическими свойствами. Наиболее выраженное регуляторное влияние ксенонотерапии проявилось в группе пациенток с двумя синдромами ПМЭС и

ПКС, которое заключалось в отсутствии повышения уровня пролактина в крови, имеющего место у пациенток без таковой. Особенно важным обстоятельством, подтверждающим эффективность влияния КсТ, стало более чем восьмикратное снижение уровня эстрадиола, которое обеспечивало необходимые условия для терапии гормонзависимого РМЖ. Кроме того, более сдержанный по сравнению с контролем уровень тропных гормонов гипофиза обеспечивал необходимую степень регуляции продукции стероидных гормонов (Sacchi S. et al., 2016), что согласовывалось со сбалансированным частотным паттерном ЭЭГ после ксенотерапии и определяло важнейшие компоненты нейрогормонального механизма системной регуляции гомеостаза.

Таким образом, установленные гормональные и электрофизиологические параллели сначала позволяли подойти к оценке влияния опухоли на организм, а затем проанализировать динамику гормональных перестроек после хирургической кастрации, развития ПКС и, наконец, воздействия ксенона.

Одним из важнейших аспектов гомеостатических процессов при развитии и лечении онкопатологии являются свободнорадикальные реакции. В процессе развития и прогрессирования опухоли происходит интенсификация реакций свободнорадикального окисления и истощение антиоксидантных резервов организма (Меньщикова Е.Б. и соавт., 2008; Горожанская Э.Г., 2010).

Нами было проведено сравнительное изучение состояния перекисного окисления липидов и различных звеньев антиоксидантной системы в крови пациенток с диагнозом РШМ и РМЖ (без и с хирургической кастрацией) на этапах лечения, включающего КсТ.

В первую очередь, была изучена динамика МДА, который является единственным продуктом перекисного окисления липидов, соответствующим уровню доказательности А для оценки выраженности оксидативного стресса (Проскурнина Е.В., 2018). Выявилось, что во всех исследуемых случаях при РМЖ после операции наблюдалось значимое повышение уровня МДА, превосходящее нормативные значения доноров и исходный уровень у больных до операции.

Применение КсТ скорректировало этот высокий уровень таким образом, что хотя значения МДА и превышали норму, но по сравнению с показателями после операции снизились на 26,8%. У пациенток с диагнозом РШМ после ксенонотерапии отмечен самый низкий уровень МДА за весь период наблюдения.

Наряду с уменьшением уровня МДА, ксенонотерапия приводила к еще более выраженному снижению диеновых конъюгатов и в плазме, и в эритроцитах крови до значений статистически не превышавших норму, в то время как у пациенток, без ксенонотерапии, уровень в плазме был выше, чем в группе здоровых в 2,8 раза ( $p < 0,01$ ), а в эритроцитах выше, чем в группе с КсТ почти в 4 раза. Чем же было обусловлено такое подавление динамики ведущих критериев свободно радикальной активности?

Очевидно, что это было связано с более высокой активностью ферментов первой линии антиоксидантной защиты. Так у больных РШМ в подгруппе с КсТ активность СОД в эритроцитах почти вдвое выше, чем без нее, активность каталазы в эритроцитах также несколько выше, что сопровождалось тенденцией к статистически значимому снижению уровня МДА в плазме крови. Существенно высокой была активность каталазы в эритроцитах в основной группе больных РМЖ. В группе РМЖ с хирургической кастрацией наблюдали большую сохранность СОД в эритроцитах и плазме крови, что также способствовало снижению уровню МДА в плазме крови, наблюдаемому у пациенток, получивших ксенонотерапию. Несколько более низкую активность СОД в эритроцитах у пациенток РМЖ, получивших КсТ, можно связать с ингибирующим действием этого воздействия на активность фермента, что было показано у женщин без онкопатологии.

Особенно интересным представляется влияние ксенонотерапии на глутатионовую систему. Результаты исследований показали, что проведение курса терапии способствует повышению в крови пациенток уровня восстановленного глутатиона и менее выраженной активации ГПО. Известно, что восстановленный глутатион является ловушкой гидроксильных радикалов и синглетного кислорода, а в тандеме с ферментативным действием

глутатионпероксидазы и глутатионтрансфераз активно участвует в детоксикации перекиси водорода и липидных пероксидов (Aquilano K., 2014). Это указывает на то, что более высокий уровень глутатиона и частичная нормализация активности ГПО в крови могут рассматриваться в качестве важного компонента механизма регуляторного влияния КсТ на состояние пациенток и снижение выраженности побочных эффектов хирургической кастрации в виде развития ПКС.

Изменение соотношения витаминов Е и А в эритроцитах в сторону нормализации после проведения ксенотерапии указывает на возможную роль и неферментативного звена антиоксидантной системы в механизме положительного влияния ксенона на состояние больных РМЖ и РШМ. О влиянии ксенона на мембраны эритроцитов указывают установленные нами различия в коэффициентах соотношения содержания витаминов в эритроцитах к их уровню в плазме крови. В обеих группах пациенток РМЖ этот показатель после КсТ изменялся в сторону частичной нормализации, в то время как у пациенток без таковой, наблюдались максимально высокие значения, что свидетельствовало о мембраностабилизирующем действии ксенона. Вопрос о причинах отсутствия подобного эффекта у больных РШМ требует дальнейших исследований. При этом в данной группе наблюдалось отсутствие прироста активности каталазы в плазме крови после КсТ, в отличие от пациенток без нее, что указывало на положительное влияние этого вида лечения на стабильность клеточных мембран.

Можно думать, что ксенотерапия может оказывать целенаправленное стимулирующее влияние на разные звенья антиоксидантной системы, что имеет немаловажное значение для реализации и метаболического обеспечения нейрогормональных и иммунных механизмов самоорганизации внутренней среды. Фактически, организму, лишенному репродуктивных органов в силу предотвращения влияния опухоли и претерпевшему последствия глобальной перестройки многоуровневой системы регуляции гомеостаза в репродуктивном возрасте, нужен именно такой управляющий фактор, как ксенон, имеющий доступ к триггерным механизмам жизнеобеспечения. Об этом прямо или косвенно свидетельствуют полученные данные.

В настоящем исследовании были получены данные, позволяющие понять ключевые системные механизмы влияния ксенона не в прямом влиянии на искаженный нейроэндокринный гомеостаз, а опосредовано, с помощью сонатройки корковых и подкорковых регуляторных структур, высоковосприимчивых к качеству и силе функциональной нагрузки, которую и представлял экспоненциальный режим ксенотерапии. Состоятельность корковой активности мозга коррелировала с выравниванием гормонального баланса и последующим каскадом событий нормализации метаболизма на фоне выключения функции яичников. Об этом прямо или косвенно свидетельствовали полученные данные. Было понятно, что перестройка нейроэндокринного, психосоматического и адаптивного статуса, которая наступила в достаточно короткий срок, обеспечила улучшение качества прохождения раннего послеоперационного периода и позволила купировать негативные явления, неизбежно наступающие у пациенток молодого возраста, перенесших гормонредуцирующие операции. Клиническим подтверждением эффективности применения ксенотерапии было, во-первых, снижение вводимых обезболивающих препаратов из-за отсутствия болевых ощущений; во-вторых, курс ксенотерапии послужил альтернативой в отношении замены антидепрессантов, назначаемых в раннем послеоперационном периоде на фоне формирования психоэмоциональных расстройств; в-третьих, сбалансированное функционирование организма с активацией защитных систем, предотвращение накопления продуктов незавершенного метаболизма и снижение эндогенной интоксикации способствовало ускорению процессов заживления с тенденцией к укорочению лихорадочного периода и лучшему заживлению послеоперационной раны. При дальнейших контактах с пациентками основных групп была получена информация, включающая уход большей части пациенток от антидепрессантов, сопроводительной гормонотерапии, переход к полноценной социальной жизни с настроением реализации профессиональной деятельности.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан алгоритм экспоненциального программирования низкодозной ксеноноотерапии посткастрационного синдрома у больных РШМ репродуктивного возраста, подтвержденный значимым уменьшением менопаузального индекса (при средней степени тяжести с  $47,4 \pm 3,0$  до  $36,3 \pm 1,1$  ( $p=0,002$ ) и при тяжелой – с  $66,1 \pm 2,1$  до  $57,5 \pm 1,5$  баллов ( $p=0,001$ )), у больных РМЖ с хирургической кастрацией (при средней степени тяжести – с  $48,8 \pm 1,4$  до  $37,2 \pm 1,3$  ( $p=0,002$ ), при тяжелой – с  $68,1 \pm 2,1$  до  $54,0 \pm 1,2$  баллов, соответственно ( $p=0,003$ )), купированием послеоперационной боли в 96,8% случаев, снижением в 2–6 раз патологической симптоматики при тестировании качества жизни по критериям ESAS и MOS-SF-36.

2. Установлено, что манифестация посткастрационного синдрома у больных РШМ репродуктивного возраста обусловлена снижением уровня эстрадиола  $478,3 \pm 53,4$  против исходного  $1016,9 \pm 84,3$  нмоль/л ( $p=0,002$ ) и прогестерона  $1,6 \pm 0,1$  против  $10,7 \pm 0,8$  нмоль/л ( $p=0,001$ ), с реципрокным увеличением уровня регуляторных гормонов гипофиза (ЛГ в 2,4 раза, ФСГ в 5,9 раз), пролактина на 43,3%, кортизола на 34,1%, с выраженной инверсией тиреоидного обмена, что демонстрирует глубину нарушений гормонального гомеостаза в раннем послеоперационном периоде. Ксеноноотерапия способствовала устранению эстрогендефицитного состояния с повышением уровня эстрадиола до  $751,4 \pm 61,4$  нмоль/л против  $436,2 \pm 21,1$  ( $p=0,001$ ) в контрольной группе. Посткастрационный синдром в группе РМЖ с хирургической кастрацией и ксеноноотерапией протекал с нормализацией гуморальной регуляции в виде отсутствия повышения уровней пролактина, эстрадиола, ЛГ и кортизола в крови, свойственное больным без ксеноноотерапии.

3. Проведение курса программируемой ксеноноотерапии посткастрационного синдрома у больных РШМ и РМЖ репродуктивного возраста инициирует восстановление ритмогенеза мозга путем гармонизации процессов физиологического торможения и возбуждения за счет прироста мощности медленных частот в диапазоне 1,2–1,7 Гц дельта-ритмов и 4,4 Гц тета-ритмов,

снижения мощности «быстрых» 10,8–11,3 Гц альфа- и «не быстрых» 13,7–15,7 Гц бета-ритмов с доминированием среднечастотного альфа-диапазона 9,1–9,6 Гц и его топическим распределением в теменной области, что способствовало формированию функционального состояния спокойного бодрствования, вегетативной стабильности и нивелированию ранних невротических расстройств.

4. Включение ксенотерапии в послеоперационное лечение больных РШМ приводило к снижению уровня МДА в плазме крови по сравнению с лечением без неё  $9,7 \pm 1,3$  против  $15,7 \pm 1,4$  нМ/мл ( $p=0,03$ ), у больных РМЖ – к двукратному повышению активности каталазы  $1976,6 \pm 386,2$  против  $971 \pm 506,9$  мкМ ( $p=0,01$ ), у больных РМЖ и хирургической кастрацией – к сохранности уровня СОД в эритроцитах на уровне здоровых лиц при воздействии ксенотерапии  $69,13 \pm 3,3$  и  $69,8 \pm 4,5$  ед./мл ( $p>0,1$ ), нормализацией соотношения витаминов Е и А, восстановлением системы глутатиона, способствующих усилению свободнорадикальной защиты, эффективности мембраностабилизирующего и детоксикационного действия ксенона.

5. Интегральные критерии эффективности ксенотерапии патологических синдромов, включающие комплекс расчетных индексов интоксикации (ЛИИ, ЯИ, ЛИ, ИСЛК), оценку болевой и психосоматической симптоматики, свидетельствовали о нормализации состояния систем регуляции гомеостаза за счет устойчивого поддержания интегральных неспецифических антистрессорных реакций, как механизма коррекции процессов адаптации и повышения качества жизни в раннем послеоперационном периоде.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При развитии в раннем послеоперационном периоде у больных РШМ и РМЖ репродуктивного возраста выраженных проявлений патологических синдромов (посткастрационного, постмастэктомического) целесообразно назначение курса низкодозной ксенонотерапии в экспоненциальном режиме с соблюдением персонализированного подхода.

2. Рекомендовано проведение курса ксенонотерапии под контролем критериев адаптивного и психосоматического статуса для целенаправленной коррекции функциональных нарушений и повышения качества жизни пациенток.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АР	– адаптационные реакции
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ГПО	– глутатионпероксидаза
ИМТ	– индекс массы тела
ИСЛК	– индекс сдвига лейкоцитов крови
КсТ	– ксенонотерапии
ЛИ	– лимфоцитарный индекс
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛГ	– лютеинизирующего гормона
МДА	– малоновый диальдегид
ММИ	– модифицированного менопаузального индекса
ОНАР	– общие неспецифические адаптационные реакции
ПеА	– переактивация
ПРЛ	– пролактин
ПКС	– посткастрационный синдром
ПМЭС	– постмастэктомический синдром
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РМЖ	– рак молочной железы
РШМ	– рак шейки матки
РЭМП	– расширенная экстирпация матки с придатками
СОД	– супероксиддисмутаза
ТСТ	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон
ЭИ	– эндогенная интоксикация
ЯИ	– Ядерный индекс
ФСГ	– фолликулостимулирующего гормона
ФС	– функциональное состояние
MOS-SF	– Medical Outcomes Study Short Form

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С.В. Влияние сочетанной ксеноновой и эпидуральной анестезии на кислородное снабжение при операциях у больных гинекологическим раком с метаболическим синдромом / С.В. Авдеев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – С. 690-691.
2. Аверьянова, С.В. Различия психологических особенностей у женщин со злокачественными новообразованиями щитовидной железы, толстой кишки и молочной железы / С.В. Аверьянова, Л.М. Барденштейн // III Петербургский международный онкологический форум. – 2016. – С.176.
3. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов / Е.М. Аксель, Н.Н. Виноградова // Онкогинекология. – 2018. – №3. – С.64-78.
4. Александрова, Л.М. Выявление рака молочной железы: состояние проблемы, пути решения / Л.М. Александрова, А.М. Калинина, П.В. Ипатов, О.П. Грецова, В.В. Старинский, А.Д. Каприн, С.А. Бойцов // Онкология. – 2016. – Т. 2. – С.34-40.
5. Алимходжаева, А.А. Антипролиферативные эффекты гидрокортизона в отношении клеток рака молочной железы в эксперименте *in vitro* / А.А. Алимходжаева, С.Х. Икрамова, М.С. Гильдиева, А.А. Абдувалиев // ДАН Рес. Узбекистан. – 2004. – Т.2. – С.76-79.
6. Ананьев, В.Н. Рецепторные физиологические механизмы действия инертных газов / В.Н. Ананьев // Электронный научно-образовательный вестник: Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т.17, №4. – С.11-12.
7. Антипов, А.А. Аудит послеоперационной боли / А.А. Антипов, К.А. Линева, В.С. Педяшов, Г.А. Яковлева // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Том VIII, №2. – С.31-36.
8. Антонов, А.А. Гелиево-кислородная терапия у больных с коронарной недостаточностью / А.А. Антонов, Н.Е. Буров // Сб. статей. Ксенон и инертные газы в медицине. – М., 2012. – С.56-59.
9. Ашрафян, Л.А. Рак шейки матки: проблемы профилактики и

скрининга в Российской Федерации / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, И.Н. Кузнецов, О.Ф. Серова, З.Х. Узденова, Е.В. Герфанова // Доктор.Ру – 2019. – №11(166). – С.55-54.

10. Бандовкина, В.А. Метаболиты эстрогенов в ткани опухоли и биологических жидкостях больных раком молочной железы / В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова, Ю.С. Шатова, М.И. Верескунова, Л.П. Кучкина, В.С. Карнаухова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №10 (ч. 1). – С.126-127.

11. Барбук, О.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин в период менопаузы: особенности течения, диагностики и лечения / О.А. Барбук // Лечебное дело: научно-практический журнал. – 2017. – №6 (58). – С.35-42.

12. Белоцерковцева, Л.Д. Клинические и метаболические проявления постовариектомического синдрома у женщин репродуктивного и пременопаузального периодов // Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Е.В. Корнеева, О.Ю. Шишанюк // Вестник СПбУ. – 2008. – Сер.11, Вып.1. – С.97-110.

13. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. Покровского А.А. – М., 1969. – 351 с.

14. Блинова, К.А. Медицинская реабилитация больных с постмастэктомическим синдромом как этап адаптации в социуме / К.А. Блинова, Н.П. Лапочкина // Курортная медицина. – 2017. – №2. – С.141-143.

15. Братик, А.В. Возможности применения нормобарической интервальной гипоксической тренировки в восстановительной коррекции постмастэктомического синдрома / А.В. Братик, Т.Н. Цыганова // Вестник новейших медицинских технологий. – 2013. – Т.ХХ, №1. – С. 80-82.

16. Бубеев, Ю.А. Применение медицинского ксенона при лечении связанных со стрессом психических расстройств невротического уровня. Методические рекомендации / Ю.А. Бубеев, В.В. Бояринцев, Н.И. Базий. – М., 2014. – 28 с.

17. Бубнова, И.Д. Сравнительная оценка нейропротективных эффектов субнаркотических и наркотических концентраций медицинского ксенона / И.Д.

Бубнова, Ю.Ю. Герасимова, М.А. Ермаков, А.А. Карнаухов, Ю.Ю. Блащук // Уральский медицинский журнал. – 2017. – №5 (149). – С.109-113.

18. Буров, Н.Е. Ксенон в медицине (очерки по истории и применению медицинского ксенона) / Н.Е. Буров. – М., 2012. – 639 с.

19. Буров, Н.Е. Ксенон и перспективы его применения в медицине / Н.Е. Буров, П.С. Сальников // Российский медицинский журнал. – 2003. – №6. – С.55-56.

20. Вагайцева, М.В. Психологические исследования в онкологии / М.В. Вагайцева, В.А. Чулкова, Э.Б. Карпова, С.А. Леоненкова // Вестник ЮУрГУ. – 2015. – Т.8, №3. – С.28-35.

21. Вартанян, Л.С. Образование супероксидных радикалов в мембранах субклеточных органелл регенерирующей печени / Л.С. Вартанян, И.П. Садовникова, С.М. Гуревич, И.С. Соколова // Биохимия. – 1992. – Т. 57, вып. 5. – С. 671-678.

22. Васильев, С.В. Возможности клинического использования субнаркотических доз ксенона [Электронный ресурс] / С.В. Васильев, С.А. Владимиров // Медицинские науки. – 2012. – №6. – URL: <https://cyberleninka.ru>

23. Веселова, Н.Е. Критерий «жизнестойкость» в оценке эффективности риадаптационных стратегий онкологических больных / Н.Е. Веселова // Сборник тезисов 7 Всероссийского съезда онкопсихологов. – М., 2015. – С.9-11.

24. Вихляева, Е.М. Постменопаузальная терапия: влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е.М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.

25. Вишнякова, С.В. Функция эндокринной системы при заболеваниях шейки матки [Электронный ресурс] / С.В. Вишнякова, О.Г. Пекарев // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2011. №4. – URL: <https://cyberleninka.ru>

26. Воеводина, И.В. Сердце и хирургическая менопауза (результаты длительного наблюдения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Воеводина Ирина Викторовна. – М., 2014. – 47с.

27. Воробьева, О.В. Лечение стресс-индуцированных тревожных

расстройств в терапевтической практике / О.В. Воробьева, В.В. Репин // Лечащий врач. – 2016. – №10. – С.39-ж

28. Гаркави, Л.Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления. Профилактика и лечение / Л.Х. Гаркави. – Ростов н/Д: Изд-во РГУ, 2006. – 256 с.

29. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко, А.И. Шихлярова. – Екатеринбург: Филантроп, 2003. – Ч. II. – 336 с.

30. Геращенко, Т.С. Внутриопухолевая гетерогенность: природа и биологическое значение / Т.С. Геращенко, Н.В. Денисов, Н.В. Литвяков, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, М.М. Цыганов, В.М. Перельмутер, Н.В. Чердынцева // Биохимия. – 2013. – №11 – С. 1531-1549.

31. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. 2-е изд. испр. и доп. / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 277 с.

32. Гнездилов, А.В. Психогенные реакции на неблагоприятный прогноз и проблемы инкурабельных больных / А.В. Гнездилов // Вестник психотерапии. – 2003. – №9(14). – С.29-44.

33. Горобец, Е.С. Принципы анестезии при абдоминальных онкологических операциях / Е.С. Горобец // Регионарная анестезия и лечение боли. – 2009. – Т.3, №2. – С.32-42.

34. Горожанская, Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Э.Г. Горожанская // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 6. – С.28-44.

35. Горошинская, И.А. Сравнительное исследование процессов окисления белков и липидов в плазме крови у больных раком шейки матки без метастазов и с метастазами / И.А. Горошинская, П.С. Качесова, Г.А. Неродо, Е.А. Калабанова, Е.В. Шалашная, Е.И. Сурикова, Л.А. Немашкалова, И.В. Нескубина // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. – № 1. – С. 45-49.

36. Горошинская, И.А., Оценка эндогенной интоксикации и показателей свободнорадикального окисления у больных раком молочной железы и раком Педжета / И.А. Горошинская, И.В. Нескубина, Е.И. Сурикова, Л.А. Немашкалова, Е.В. Шалашная, П.С. Качесова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2018. – № 1 (197). – С. 112-123.

37. Гуськова, Н.К. Повреждение ДНК и показатели окислительного статуса в крови больных раком шейки матки с наличием и отсутствием хламидийной инфекции [Электронный ресурс] / Н.К. Гуськова, И.А. Горошинская, Е.И. Сурикова, О.В. Тарнопольская, А.П. Меньшенина, Л.А. Немашкалова, А.В. Чудилова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – С. 29; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25144> (дата обращения: 16.09.2016).

38. Давыдова, А.Т. Патология боли, роль и место различных методов лечения болевого синдрома / А.Т. Давыдова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №1. – С.55-75.

39. Данилова Н.Н. Активность мозга и ее изучение в психологической школе Е.Н. Соколова / Н.Н. Данилова // Вестник Московского университета. Психология. Серия 14. – 2010. – №4. – С.79-109.

40. Даштаянц, Г. А. Клиническая гематология / Даштаянц Г. А. – Киев, 1978. – 230 с.

41. Дзыбинская, Е.В. Ксенон как компонент анестезиологического пособия для ранней активации больных после реваскуляризации миокарда / Е.В. Дзыбинская, О.В. Степанова, И.А. Козлов // Журнал Общая реаниматология. – 2009. – Т.5, №4. – С.38-45.

42. Доброхотова, Ю.Э. Менопаузальный синдром / Ю.Э. Доброхотова // Лечебное дело. – 2004. – №1. – С. 3-8.

43. Довгуша, В.В. Аномальные динамические свойства газов, влияющих на биологические системы / В.В. Довгуша, Л.В. Довгуша; Под общ. ред. акад. МАНЭБ М.Н. Тихонова. – СПб.: ООО Пресс-сервис, 2013. – 232 с.

44. Дьяченко, В.Г. Качество жизни больных раком молочной железы в

процессе комплексной противоопухолевой терапии / В.Г. Дьяченко // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. – 2016. – №4. – С.1-21.

45. Егорова, Н.Н. Критериальные оценки окислительно-антиокислительных процессов биосред организма в гигиенической диагностике химических факторов / Н.Н. Егорова // Гигиена и санитария. – 2006. – №5. – С.82.

46. Жукова, Г.В. Особенности адаптационного статуса и некоторые электрофизиологические показатели у пациентов с метастатическим поражением мозга при комбинации лучевого лечения с использованием буста и ксенонотерапии [Электронный ресурс] / Г.В. Жукова, А.И. Шихлярова, М.С. Зинькович, Л.Я., Розенко, Ю.Ю. Арапова, Т.П. Протасова, Е.А. Ширнина, Е.А. Триандафилиди, О.В. Быкадорова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. URL: [http://www.science-education.ru/article/view\\_id=26732](http://www.science-education.ru/article/view_id=26732)

47. Заболевание шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. проф. В.Н.Прилепской. – М.: Изд-во МЕДпресс-информ. России, 2005. – 432 с.

48. Зинькович, М.С. Оптимизация лучевой терапии больных с метастатическим поражением головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Зинькович Михаил Сергеевич. – Ростов-н/Д, 2018. – 26 с.

49. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 / Под ред. Т.И. Ионова, Т.П. Никитина, А.В. Снеговой. – 2017. – Т. 7. – С.586-591.

50. Зубрихина, Г.Н. Влияние диквертина на интенсивность процесса перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом при лечении грибкового поражения ногтей / Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, В.И. Кулагин [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 4. – С. 11-13.

51. Игошина, Т.В. Психофизиологическое обоснование применения метода ингаляции ксенона при коррекции невротических, связанных со стрессом расстройств у лиц опасных профессий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.08 / Игошина Татьяна Витальевна. – М., 2017. – 25 с.

52. Идрисова, Л.Э. Основные направления психологической реабилитации онкогинекологических больных / Л.Э. Идрисова, А.Г. Солопова,

Ю.Ю. Табакман, А.Д. Макацария, А.А. Суренков // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т.10, №4. – С.94-104.

53. Иловайская, И.А. Переходный период в жизни женщины и тактика выбора менопаузальной гормональной терапии или комбинированные оральные контрацептивы / И.А. Иловайская // Доктор. Ру. – 2017. – № 13-14 (142-143). – С. 27-30.

54. Калинина, Е.В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, М.Д. Новичкова // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299-348.

55. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 250 с.

56. Караваева, Т.А. Особенности психофармакотерапии онкологических больных с тревожными расстройствами / Т.А. Караваева, А.В. Васильева, Т.Ю. Семиглазова // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, №5. – С.651-655.

57. Карева, Е.Н. Эстрогены и головной мозг / Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов, Н.Л. Шимановский, В.И. Скворцова // Вестник РАМН. – 2012. – №2. – С.48-59.

58. Карицкий, А.П., Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни / А.П. Карицкий, В.А. Чулкова, Е.В. Пестерова, Т.Ю. Семиглазова // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, №2. – С.180-184.

59. Кит, О.И. Локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у больных в постменопаузе при различных биотипах рака молочной железы [Электронный ресурс] / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, Ю.С. Шатова, Л.Ю. Владимирова, И.А. Новикова, В.А. Бандовкина, А.Н. Хугаева, В.В. Токмаков, М.И. Верескунова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28687>.

60. Кит, О.И. Роль плазмафереза и ксенонотерапии коррекции острых

последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки [Электронный ресурс] / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.П. Меньшенина, Т.И. Моисеенко, Н.Д. Ушакова, Н.Н. Попова, А.В. Якушин // КубГАУ. – 2016. – №117(03) URL: <http://ej.kubagro.ru/2016/03/pdf/29.pdf>

61. Китиашвили, И.З. Динамика клеточного иммунитета и цитокинов под влиянием анестезии ксеноном и закисью азота / И.З. Китиашвили, Н.Е. Буров, И.С. Фрейлин, Е.В. Хрыкова // Анест. и реаниматол. – 2006. – №3. – С.7-9.

62. Клиническая (медицинская) психология: Практическое руководство / под ред. В.Д. Менделевича. – М.: МЕД-пресс., 2001. – С. 239-247.

63. Клинические рекомендации. Рак молочной железы / под ред. Жуковой Л.Г., Зикирходжаевым А.Д., Королевой И.А., Назаренко А.В. [и др.] / МКБ 10:2018. – С.50.

64. Колбасова, Е.А. Содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота у пациенток после хирургического выключения функции яичников в динамике послеоперационного периода / Е.А. Колбасова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова. Е.Д. Кожар, Н.Н. Яроцкая // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. – 2015. – С.136-138.

65. Комкова, Е.П. Реабилитация больных онкологическими заболеваниями / Е.П. Комкова, С.А. Коломиец / Сборник тезисов 7 всероссийский съезд онкопсихологов. – М., 2015. – С. 34-37.

66. Копосов, П.В. Супрессия функции яичников: насколько она необходима у пременопаузальных пациенток, страдающих операбельным гормоночувствительным раком молочной железы / П.В. Копосов // Маммология. – 2015. – №3. – С.35-42.

67. Копылова, Т.Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови / Копылова Т.Н. // Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени. – Рига, 1982. – 135 с.

68. Коралюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Коралюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С.16-18.

69. Котенко, Н.В. Возможности интегративных форм коррекции психопатологических состояний личности, после мастэктомии по поводу рака молочной железы / Н.В. Котенко, А.Х. Гайдарова, Г.Р. Гигинейшвили // III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». – 2018. – С.50-54.

70. Кубасов, Р.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессорные факторы / Р.В. Кубасов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (ч. 5) – С. 1010-1014.

71. Кукушкин, М.Л. Обезболивающее действие ксенона у крыс на модели воспалительной боли / М.Л. Кукушкин, С.И. Игонькина, С.В. Потапов, А.В. Потапов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – №10. – С.445-447.

72. Куприянова, И.Е. Качество жизни и психические расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями различной локализации / И.Е. Куприянова, С.А. Тузиков, Е.С. Гураль // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 2 (62). – С.65-70.

73. Курбангалиев, Р.И. Применение медицинского ксенона при лечении острых и хронических болевых синдромов // Р.И. Курбангалиев [и др.] – М.: ФГКУ «ГВКГ им. Академика Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ, 2015. – 36 с.

74. Куссмауль, А.Р. Новые лечебные дыхательные смеси / А.Р. Куссмауль, Н.Б. Павлов, Б.Н. Павлов, В.Н. Жданов, В.Н. Потапов // Материалы конференции «Гипербарическая физиология и водолазная медицина». – М., 2005. – С.16-17.

75. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М., 2001. – 78 с.

76. Леонова, З.А. Синтез и функция женских половых гормонов // З.А. Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №2. – С.10-13.

77. Лю, М.Б. Активные формы кислорода и пероксигенация в инвазии и

метастазировании неоплазм / М.Б. Лю, И.С. Подобец, А.К. Едыгенова, Б.Н. Лю // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124. – № 4. – С. 329-341.

78. Мазитова, М.И. Посткастрационный синдром / М.И. Мазитова, Е.Ю. Антропова, Р.Р. Мардиева // Дневник Казанской медицинской школы 1 (XIX). – 2018. – С. 108-110.

79. Майчук, Е.Ю. Риск развития атеросклероза и остеопороза у женщин с синдромом постовариоэктомии на фоне заместительной гормональной терапии / Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина, И.А. Макарова // Терапевтический архив. – 2014. – Т.86, №8. – С.75-79.

80. Мамаева, С.М. Особенности клинических данных у женщин в ранней хирургической постменопаузе / С.М. Мамаева, Т.Х-М. Хашаева, З.А. Абусуева, Н.А. Стефанян, С.А. Алиева, М.А. Одаманова, С.З. Аллахкулиева, А.М. Нурмагомедова, А.М. Тетакаева // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №05(160). – С.23-25.

81. Масленникова, А.В. Статистический анализ онкологических заболеваний в России / А.В. Масленникова, С.А. Стрекалова // Приоритетные направления развития науки и образования. – 2016. – Т.4-1 (11). – С. 62-66.

82. Махнич, Л.М. Механизмы совладения со стрессовыми ситуациями у онкологических пациентов с различной степенью эмоциональной дезадаптации / Л.М. Махнич // Сборник научных статей Республиканской научно-практической интернет-конференции с международным участием. – М., 2014. – С.74-75.

83. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, И.А. Бондарь, В.А. Труфакин. – М.: АРТА, 2008. – 284 с.

84. Мерабишвили, В.М. Злокачественные образования в Северо-Западном федеральном округе России: экспресс-информация: третий вып. (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость) / Под ред. проф. А.М. Беляева. – СПб.: Книга по требованию, 2017. – 282 с.

85. Меркулова, А.Ю. Качество жизни женщин после овариоэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Меркулова Анжела Юрьевна. – М.,

2004. – 29 с.

86. Митьковская, Н.П. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и стратификация кардиоваскулярного риска у женщин с постовариектимическим синдромом / Н.П. Митьковская, И.В. Патеюк, Т.В. Статкевич, Е.Б. Петрова, В.И. Терехова, Т.В. Ильина // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 5, №14. – С.4-10.

87. Молчанов, И.В. Лечение больных острым коронарным синдромом ингаляциями ксенона / И.В. Молчанов, В.И. Потиевская, Е.Х. Шебзухова // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – СПб., 2015. – С.348-349.

88. Молчанов, С.В. Комплексное восстановительное лечение и качество жизни онкологических больных репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Молчанов Сергей Викторович. – Томск, 2010. – 24 с.

89. Мякотных, В.С. Стресс-индуцированные расстройства / В.С. Мякотных, М.Н. Торгашев. – СПб: ЗАО «Моби Дик», 2015. – 216 с.

90. Набатова, О.С. Влияние неоадьювантной полихимиоиммунотерапии на показатели свободнорадикального окисления у больных колоректальным раком / О.С. Набатова, О.И. Кит, И.А. Горошинская, С.Г. Павленко, Е.И. Сурикова, О.В. Нистратова // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7 (ч. 2). – С. 329-333.

91. Назаров Е.И. Озоновая, ксеноновая и озоно-ксеноновая терапия. Обзор / Е.И. Назаров // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – Т. 22, №22. – С.124-167.

92. Наумов, С.А. Метод ксеноновой терапии (механизмы действия, показания, противопоказания, оборудование) / С.А. Наумов, Г.Г. Костромитина // Ксенон и инертные газы в отечественной медицине // Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. – М., 2010. – С.156-163.

93. Неродо, Г.А. Исследование состояния перекисного окисления липидов у больных раком вульвы / Г.А. Неродо, И.А. Горошинская, В.А. Иванова, Е.И. Сурикова, П.А. Качесова, Е.В. Шалашная, Е.А. Неродо, Л.А. Немашкалова, А.В.

Леонова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №8 (ч. 3). – С. 62-66.

94. Никитина, Т.И. Хирургическая менопауза: патогенез, кардиологические риски, стандарты ведения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Никитина Татьяна Ивановна. – М., 2015. – 52 с.

95. Николаев, Л.Л. Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы / Л.Л. Николаев, М.В. Петрова, Н.А. Болихова, Н.Ю. Добровольская, А.В. Потапов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №4 (57). – С.6-9.

96. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб., 2002. – 320 с.

97. Новикова, Е.Г. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки / Е.Г. Новикова, А.Д. Каприн, О.И. Трушина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – №5. – С.39-43.

98. Овечкин, А.М. Острая и хроническая послеоперационная боль в акушерстве и гинекологии: острота проблемы и перспективы ее решения / А.М. Овечкин // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – №4. – С.35-42.

99. Овсянникова, Т.В. Принципы назначения монотерапии эстрогенами / Т.В. Овсянникова, И.А. Куликов // Медицинский совет. – 2015. – №9. – С.66-70.

100. Огай, С.В. Первый опыт применения ксенонового наркоза в онкологической практике / С.В. Огай // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 4. – С.22-23.

101. Одинец, Т.Е. Целесообразность применения физической реабилитации для улучшения качества жизни женщин с постмастэктомическим синдромом / Т.Е. Одинец, Ю.А. Брискин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – №2(95). – С.19-24.

102. Октябрьский, О.Н. Редокс-регуляция клеточных функций / О.Н. Октябрьский, Г.В. Смирнова // Биохимия. – 2007. – №72. – С. 158-174.

103. Онкопсихология для врачей онкологов и медицинских психологов: руководство / Под ред. Беляев А.М., Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., Рогачев

В.М. – СПб.: издательство АНО «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с.

104. Орлова, М.М. Специфичность адаптационных стратегий женщин больных онкологическими заболеваниями репродуктивной системы // Вестник ЛГУ им. А.С. Пушкина. – 2017. – №2. – С.55-64.

105. Осипова, Н.А. Послеоперационное обезболивание в России: клинические и организационные аспекты / Н.А. Осипова // Общая реаниматология. – 2013. – Т.IX, №4. – С. 5-10.

106. Островский, В.К. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких / В.К. Островский, С.В. Макаров, Д.В. Янголенко, П.Н. Родионов, Л.Н. Коченков, Б.М. Асанов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – №1. – С.73-78.

107. Павлов, Н.Б. Физиологическое действие высоких парциальных давлений аргона на человека и животных автореферат: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04. / Павлов Николай Борисович. – М., 2006. – 22 с.

108. Пат. 2547569 С1 Российская Федерация, МПК G01 N 34/56. Способ лечения больных местнораспространенным раком шейки матки [Текст] / Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Златник Е.Ю., Горошинская И.А.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). - опубл. 03.02.2014, Бюл. № 10.

109. Пат. 2564759 Российская Федерация, МПК А61 В/00. Способ определения возраста наступления менопаузы у женщин как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Азаренкова Т.А., Вардугина Н.Г.; заявитель и патентообладатель Вардугина Надежда Георгиевна, Азаренкова Татьяна Анатольевна, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской

Федерации (RU). - опубл.10.10.2015. Бюл. 28.

110. Пат. 2580975 С1 Российская Федерация, МПК А61М 16/00. Способ повышения работоспособности и нормализации функционального состояния организма человека посредством ксенонотерапии [Текст] / Роцин И.Н., Шветский Ф.М., Ачкасов Е.Е., Довгуша В.В., Бутаков Г.Л., Чурилова О.В.; заявитель и патентообладатель Роцин Игорь Николаевич (RU). - опубл. 10.04.2016, Бюл. №14.

111. Пат. 2619341 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, А61К 31/56, А61Р 35/00. Способ коррекции гормонального статуса при посткастрационном синдроме у больных раком шейки матки репродуктивного возраста [текст] / Кит О.И., Франциянц Е.М., Попова Н.Н., Моисеенко Т.И., Меньшенина А.П., Шихлярова А.И., Горошинская И.А.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). - №2016135153; заявл. 29.08.2016; опубл. 15.05.2017. Бюл. 14.

112. Пат. 2675773 Российская Федерация, МПК А61М 16/10. Способ коррекции эстрогендефицитных состояний у больных пременопаузального периода с диагнозом гормонпозитивный рак молочной железы при формировании невротической и соматической симптоматики в виде острого стресса и проявлений постовариэктомиического синдрома [текст] / Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Попова Н.Н., Меньшенина А.П., Арапова Ю.Ю., Протасова Т.П.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). - №2017143978; заявл. 14.12.2017; опубл. 24.12.2018 г. Бюл. 36.

113. Пестерова, О.А. Оценка психологического статуса онкогинекологических больных в процессе психологической реабилитации / О.А. Пестерова // Ученые записки СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2018. – Т. XXV, №1. – С.62-67.

114. Подзолкова, Н.М. Определение понятий эстрогенного дефицита и периодов климактерия // Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, В.В. Коренная. – М.

ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 112 с.

115. Покуль, Л.В. Природные и растительные биологические активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункции молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии / Л.В. Покуль // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т.13, №2. – С.16-22.

116. Попова, Н.Н. Возможности коррекции посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста / Н.Н. Попова, А.И. Шихлярова, А.П. Меньшенина, Е.М. Франциянц, Т.И. Моисеенко, Н.Д. Ушакова, Е.В. Вереникина, М.Л. Адамян, П.А. Крузе // Материалы XXI Российского онкологического конгресса, Москва, 14-16 ноября 2017 г. Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 165-166.

117. Попова, Н.Н. Коррекция посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки применением ксенонтерапии / Н.Н. Попова, Т.П. Протасова, Ю.Ю. Арапова, А.И. Шихлярова, А.С. Гончарова, Е.В. Вереникина, А.П. Меньшенина, А.А. Коробов // Материалы X Юбилейного Съезда онкологов России. – Нижний Новгород, 2019. – С.113.

118. Попова, Н.Н. Применение индивидуальных режимов ксенонтерапии в онкогинекологии в ранний послеоперационный период / Н.Н. Попова, А.И. Шихлярова, Е.М. Франциянц, Ю.Ю. Арапова, Т.П. Протасова, С.Н. Тихонова // Евразийский онкологический журнал. – 2018. – Т.6, № 1 – С. 291.

119. Попова, Н.Н. Применение ксенонтерапии и гравитационного плазмафереза для коррекции гормонального статуса после хирургической кастрации у больных раком шейки матки / Н.Н. Попова, Е.М. Франциянц, А.П. Меньшенина, Т.И. Моисеенко, А.И. Шихлярова, Н.Д. Ушакова // II онкологический форум юга России, посвященный 85-летию РНИОИ. Сборник тезисов. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 94.

120. Попова, Н.Н. Применение малых доз ксенона для нарушений психосоматического и адаптационного статуса, а также показателей интоксикации у пациенток с постовариэктомическим синдромом после

хирургического лечения рака шейки матки / Н.Н. Попова, А.И. Шихлярова, А.П. Меньшенина, С.Н. Тихонова, Ю.Ю. Арапова, Т.П. Протасова, А.М. Скопинцев // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – №5. – С.81-86.

121. Попова, Н.Н. Применение малых доз ксенона у пациенток с гормонпозитивным раком молочной железы в раннем послеоперационном периоде [Электронный ресурс] / Н.Н. Попова, Ю.Ю. Арапова, А.И. Шихлярова, Т.П. Протасова, Л.Н. Ващенко, А.П. Меньшенина, С.Н. Тихонова, А.М. Скопинцев // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28687>

122. Попова, Н.Н. Профилактика развития постовариэктомического синдрома у онкологических больных репродуктивного возраста с помощью низкодозной ксенонотерапии / Н.Н. Попова, А.П. Меньшенина, А.И. Шихлярова, Т.П. Протасова, Ю.Ю. Арапова, А.А. Коробов, С.Н. Тихонова, М.С. Зинькович, Л.Н. Ващенко, Э.Э. Кечеджива, Г.В. Жукова // Материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии, Москва. Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т.6, Спецвыпуск 1. – С. 223.

123. Попова, Н.Н. Роль ксенонотерапии и плазмафереза в коррекции гормонального статуса после хирургической кастрации у больных раком шейки матки / Н.Н. Попова, А.И. Шихлярова, Е.М. Франциянц, Т.И. Моисеенко, А.П. Меньшенина, Н.Д. Ушакова // Материалы IX Съезд онкологов России, Уфа, 14–16 июня 2017г. – Уфа, 2017. – С. 163.

124. Попова, Н.Н. Роль плазмафереза и ксенонотерапии в коррекции гормонального статуса у больных раком шейки матки после хирургической кастрации / Н.Н. Попова, А.П. Меньшенина, А.И. Шихлярова, Е.М. Франциянц, Т.И. Моисеенко // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: сборник тезисов научно-практической конференции, Ростов-н/Д, 2018 г. – Ростов-н/Д, 2018. – С. 28-30.

125. Попова, Н.Н. Состояние свободнорадикальных процессов в крови больных раком шейки матки при вариантах послеоперационной терапии / Н.Н. Попова, И.А. Горошинская, Е.В. Вереникина, А.П. Меньшенина, Л.А.

Немашкалова, А.И. Шихлярова, Е.М. Франциянц, О.И. Кит // Материалы X Юбилейного Съезда онкологов России. – Нижний Новгород, 2019. – С.114.

126. Потиевская, В.И. Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека / В.И. Потиевская, И.М. Шветский, С.В. Кузнецов, С.В. Потапов // Доктор.ру. – 2017. – №6 (135). – С.55-59.

127. Применение ксенона в клинической практике. Сборник методических рекомендаций / Под общей ред. Потапова А.В. – М.: НКО АСМГ, 2019. – 83 с.

128. Приходько, К.А. Стратегии переживания травматического события у женщин с раком молочной железы / К.А. Приходько, М.В. Долгова, Е.Я. Птух, К.В. Стегний // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2016. – №3. – С.44-48.

129. Прокопьева, Т.А. Качество жизни как критерий эффективности гормонотерапии в программе реабилитации больных цервикальным раком / Т.А. Прокопьева, В.М. Напольских, Е.Е. Горбунова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – №1. – С.79-81.

130. Проскурнина, Е.В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.10 / Проскурнина Елена Васильевна. – М., 2018. – 48 с.

131. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции / Под ред. Б.Б. Мороза. – М.: Медицина, 2001. – 353 с.

132. Радзинский, В.Е. Терапия андрогенами в гинекологической практике / В.Е. Радзинский, С.Ю. Калиниченко, С.С. Апетов // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С.196-204.

133. Разрешение на применение новой медицинской технологии №ФС 2010/227. Методы коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки КсеМед / И.Б. Ушаков; разрешение выдано на имя ГНЦ РФ ИМБП РАН, ФГУ ГНИИВМ МО РФ. – АА 0000295 от 17.06. 2010 г. – 31с.

134. Родионов, В.В. Современные аспекты адьювантной эндокринной терапии рака молочной железы / В.В. Родионов // Медицинский оппонент. – 2018.

– №2. – С.38-42.

135. Руденко, М.Ю. Периодическая система адаптационных реакций организма как интегральная форма регуляции кардиоваскулярной активности / М.Ю. Руденко, А.И. Шихлярова, Г.В. Жукова, Ю.Ю. Арапова, Т.П. Протасова, Н.Н. Попова, Н.С. Кузнецова // Neuroscience for Medicine and Psychology Crimea: XIII International Congress. – 2017. – P. 353-354.

136. Руководство по гинекологической эндокринологии. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Р.А. Манушаровой, Э.И. Черкезовой. – М.:, 2011. – С.190-222.

137. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.:МИА, 2000. – 784 с.

138. Рылова А.В., Беляев А.Ю., Лубнин А.Ю. / Влияние ксенона на мозговой кровоток у нейрохирургических пациентов без внутричерепной гипертензии // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №4. – С.4-9.

139. Савельева, Г.М. Патология перименопаузы и постменопаузы / Гинекология: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 704 с.

140. Самсонова, О.С. Новые технологии коррекции метаболических нарушений у женщин в климактерическом периоде / О.С. Самсонова, А.В. Кулиш, В.К. Фролков, С.Н. Нагорнев, Г.А. Пузырева // Курортная медицина. – 2016. – №3. – С. 85-90.

141. Самушия, М.А. Психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.06 / Самушия Мария Антиповна. – М., 2015. – 368 с.

142. Семиглазов, В.Ф. Неoadъювантная эндокринотерапия с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, П.В. Криворотько, В.Г. Иванов, Е.К. Жильцова, Р.М. Палтуев, Л.М. Берштейн, Т.Ю. Семиглазова, С.С. Ерещенко, В.В. Клименко, В.С. Аполлонова, А.В. Комяхов, А.А. Бессонов // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т,17, №3. – С.11-19.

143. Семиглазова, Т.Ю. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиции онколога и кардиолога / Т.Ю. Семиглазова, Г.М. Телетаева, Н.А. Козявин, А.В. Загatina // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т.13, № 3. – С.17-27.

144. Семиглазова, Т.Ю. Психологические аспекты лечения онкологических больных / Т.Ю. Семиглазова, Г.А. Ткаченко В.А. Чулкова // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4(1). – С.54-58.

145. Семке, В.А. Психические расстройства у онкологических больных / В.А. Семке, Ю.И. Тюкалов, Л.Н. Балацкая // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – Т.65, №2. – С.47-48.

146. Сивохина, Т.А. Этапы реабилитации онкогинекологических больных / Т.А. Сивохина, С.А. Бурмистров // Материалы III Петербургского международного онкологического форума. – М., 2016. – С. 70.

147. Сидоренко, Ю.С. Роль ЦНС в ингибировании посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста на основе программируемых режимов ксенонтерапии / Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, Н.Н. Попова, Ю.Ю. Арапова, А.И. Шихлярова, Т.И. Моисеенко, А.П. Меньшенина, Л.Н. Ващенко, Э.Е. Росторгуев, И.А. Попов, А.С. Гончарова // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 708-714.

148. Соловьева, И.Г. Психопатологическая симптоматика у больных раком молочной железы: взаимосвязь с параметрами семейной системы / И.Г. Соловьева, Д.А. Василевская // Медицинские науки. – 2015. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru>

149. Солопова, А.Г. Реабилитация онкогинекологических больных: актуальные проблемы и возможные решения / А.Г. Солопова, Л.И. Ю.А. Власина, Л.А. Идрисова, В.С. Москвичева, С.А. Бажанов // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – №5. – С. 87-96.

150. Сперанский, И.И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого

лечения / И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева // Здоровье Украины. – 2009. – № 6(19). – С. 51–57.

151. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Горешвили // Современные методы в биохимии. – 1977. – С. 66-68.

152. Стеняева, Н.Н. Половые стероиды и функции головного мозга / Н.Н. Стеняева, Д.Ф. Хритинин, В.Ю. Григорьев, А.К. Куземин // Гинекология. – 2017. – Т.19, №2. – С. 9-14.

153. Стец, В.В. Влияние ксенона на функцию внешнего дыхания у пациентов травматологического профиля / В.В. Стец, Н.Г. Панова, Е.Г. Колобаева // Материалы третьей конференции анестезиологов-реаниматологов МО РФ. – М., 2012. – С.120-121.

154. Сурикова, Е.И. Состояние системы производных оксида азота в плазме крови онкологических больных / Е.И. Сурикова, И.А. Горошинская, Е.В. Шалашная, И.В. Нескубина, П.С. Качесова, Л.А. Немашкалова // Труды XIX Международной конференции и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». – Ялта-Гурзуф, 2011. – С. 104-105.

155. Суслов, Н.И. Применение ксенона в медицине / Н.И. Суслов, В.Н. Потапов, М.Н. Шписман. – Томск: Изд-во Том. Ун-та, 2009. – 262 с.

156. Суханова, А.А. Современные аспекты ведения женщин в климактерический период / А.А. Суханова, О.И. Гервазюк // Здоровье женщины. – 2016. – №5 (11). – С.130.

157. Таболина, А.А. Сравнительное исследование психоэмоционального статуса и качества жизни женщин с естественной и хирургической менопаузой // А.А. Таболина, И.А. Байкова // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2015. – №4(22). – С.87-97.

158. Тишакова, В.Э. / Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы / В.Э. Тишакова, Е.В. Филоненко, В.И. Чиссов, Н.А. Ефименко, А.Н. Урлова //

BIOMEDICAL PHOTONICS. – 2017. – Т.6, №1. – С.28-38.

159. Торгашов, М.Н. Некоторые патогенетические механизмы развития стресс – индуцированной патологии // М.Н. Торгашев, В.С. Мякотных // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2016. – №2. – С.64-74.

160. Тотчиев, Г.Ф. Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома / Г.Ф. Тотчиев, Н.П. Котикова // Гинекология. – 2015. – Т.17, №6. – С. 11-13.

161. Ушаков, И.Б. Ксенон как перспективное средство управления стрессом / И.Б. Ушаков, И.В. Бухтияров, Ю.А. Бубеев // Развитие медицинских ксеноновых технологий в России: сб. докл. – М., 2009. – С.1-7.

162. Ушакова, О.В. Когнитивно-поведенческая терапия при онкологических заболеваниях/ О.В. Ушакова // Материалы научной конференции. – СПб.: Скифия-принт, 2013. – С.149-150.

163. Физиология эндокринной системы / Под ред. Д. Гриннер, С. Охеды. – М.: БИНОМ, 2008. – 496 с.

164. Филиппова, Н.В. Применение ксенона в терапии зависимых состояний / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, Э.Г. Юрова // Наркология. – 2019. – Т.18, №6. – С.92-99.

165. Фотеева, Т.С. Клинико-патогенетическое обоснование лечения климактерического синдрома с использованием плазмафереза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Фотеева Татьяна Степановна. – М., 2012. – 50 с.

166. Франциянц, Е.М. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни / Е.М. Франциянц, Ю.С. Сидоренко, Л.Я. Розенко. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1995. – 176 с.

167. Франциянц, Е.М. Содержание прогестерона и пролактина в ткани опухолей органов репродуктивной системы у менопаузальных женщин больных раком молочной железы [Электронный ресурс] / Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова, Ю.С. Шатова, М.И. Верескунова, Н.Д. Черярина, В.В. Позднякова, Ю.В. Прждецкий // Современные проблемы науки и образования – 2012. – №6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25159>

168. Хлусов, И.А. Влияние ксенона *in vitro* на состояние здоровых и опухолевых клеток в условиях гиперемии / И.А. Хлусов, С.А. Наумов, М.Ю. Хлусова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – №2,(3). – С.64-74.

169. Хохлова, С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки / С.В. Хохлова, Л.А. Коломиец, О.А. Кравец, К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина, Новикова, Е.Г. [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. / Е.Г. Новикова. – 2018. – Т.8. – С.178-189.

170. Худяков, А.Н. Традиционные и новые подходы к использованию ксенона в биологии и медицине / А.Н. Худякова, О.Н. Соломина, О.О. Зайцева, Т.В. Полежаева // Успехи современной биологии. – 2017. – Т.137, №2. – С.195-206.

171. Хусаинова, И.И. Методы эффективного обезболивания после онкогинекологических операций / И.И. Хусаинова // Журнал «Медицина». – 2016. – №2. – С.16-22.

172. Черезов, А.Е. Тканевая теория канцерогенеза и проблемы общей патологии/ А.Е. Черезов // Медицинские науки. – 2011. – №3. – С.15-20.

173. Черняускене, Р.Ч. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витамина Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшквяничене, П.С. Грабаускас // Лаб. дело. – 1984. – №6. – С.362-365.

174. Чулкова, В.А. Оценка психологического статуса онкогинекологических больных в процессе психологической реабилитации / В.А. Чулкова, Е.В. Пестерова, Т.Ю. Семиглазова, Е.Г. Ульрих, О.А. Пестерова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2018. – Т. XXV(1). – С. 62-67.

175. Чуруксаева, О.Н. /Проблемы качества жизни онкологических больных // О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, №3. – С. 368-374.

176. Шветский, Ф.М. Опыт применения ингаляций ксенон – кислородной смеси в общем комплексе медико-восстановительных мероприятий у спортсменов высшего спортивного мастерства / Ф.М. Шведский, И.Н. Рощин, Е.Е. Ачкасов,

А.Ю. Сиденков, А.С. Кальманов, И.Е. Зеленкова // Спортивная медицина: наука и практика. – 2017. – №1 (20). – С.80-87.

177. Широкова, И. Рак молочной железы: взгляд экспертов / Широкова И., Прожерина Ю. // Ремедиум. – 2016. – № 10. – С. 53-58.

178. Шихлярова, А.И. Альтернативные подходы кардиометрии в онкологии / А.И. Шихлярова, Е.М. Франциянц, Ю.Ю. Арапова, Т.П. Протасова, Н.Н. Попова, Л.Ю. Владимирова, М.Ю. Руденко, О.И. Кит // Белые ночи: сб. тезисов форума, СПб, 5-8 июля 2018г. – СПб, 2018.– С. 171.

179. Шихлярова, А.И. Новый интегральный показатель состояния адаптивных процессов при проведении хирургического, лучевого и лекарственного лечения рака с использованием аутосред организма // А.И. Шихлярова, Г.К. Максимов // Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической онкологии. – М., 2006. – С. 407-416.

180. Шихлярова, А.И. Особенности влияния ксенонтерапии на ЭЭГ-показатели онкогинекологических больных / А.И. Шихлярова, А.А. Пушкин, Т.П. Протасова, Е.П. Коробейникова, Т.И. Моисеенко, А.П. Меньшенина, Н.Н. Попова, А.В. Якушин // Евразийский онкологический журнал. Материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2016. –Т.4, №2. – С.648-649.

181. Шишкин, А.Н. Менопаузальный метаболический синдром, современные представления / А.Н. Шишкин, Н.В. Худякова, В.В. Смирнов // Вестник СПбГУ. – 2013. – Сер.11, Вып.2. – С.17-27.

182. Шишкова, В.Н. Применение D-, L-гопантеновой кислоты в терапии когнитивных и тревожных расстройств у женщин с хронической ишемией головного мозга и климактерическим синдромом / В.Н. Шишкова, Л.И. Золотова // РМЖ. – 2015. – №24. – С.1470-1475.

183. Шишнева Е.В., Оптимизация защиты головного мозга путем применения методики гипоксического прекондиционирования и анестезии ксеноном у кардиохирургических пациентов / Шишнева Е.В., Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В., Шипулин В.М., Лебедева Е.В. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №3. – С.40-44.

184. Шушпанова, О.В. Психические нарушения у больных раком молочной железы: дифференцированный подход к изучению нозогений / О.В. Шушпанова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – №8. – С. 18-26.
185. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей / Под ред. И.В. Высоцкой [и др.] – М.: Спец. Изд-во мед. н. (СИМК), 2014. – 126 с.
186. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез 5-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.А. Воинова. – М.: ОАО «Новости», 2010. – 368 с.
187. Юренева, С.В. Менопауза и климактерическое состояние у женщины / С.В. Юренева, Е.И. Ермакова // Акушерство и гинекология. – 2018. – №7. – С.32-38.
188. Юркова, М.Д. Особенности реагирования на болезнь у женщин на различных этапах онкологического заболевания (на примере рака молочной железы) / М.Д. Юркова // Материалы III Международной научно-практической конференции Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления. – М., 2015. – С.251-253.
189. Яблучанский, Н.И. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер реактивности организма при остром воспалении / Н.И. Яблучанский, В.А. Пилипенко, П.Г. Кондратенко // Лаб. дело. – 1983. – №1. – С.60-61.
190. Ярмолинская, М.И. Опыт применения микронизированного прогестерона в комбинированной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе / М.И. Ярмолинская // Акушерство и гинекология. – 2014. – №9. – С.108-113.
191. Abraini, J.H. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon / J.H. Abraini, H.N. David, M. Ann. Lemaire // N Y Acad Sci. 2005;3: 289-300.
192. Ahles, T.A. Brain Vulnerability to Chemotherapy Toxicities // T.A. Ahles / NIH Public Access. 2013; 21(11):1141-1148.
193. Alli, J.A. Oxidative stress and reduced vitamins C and E levels are associated with multi-drug resistant tuberculosis / J.A. Alli, A.O. Kehinde, A.M.

Kosoko, O.G. Ademowo // *J Tuberc Res.* 2014; 2: 52–8.

194. Andrisic, L. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer / L. Andrisic, D. Dudzika, C. Barbas, L. Milkovicb, T. Grunec, N. Zarkovic // *Redox Biology.* 2018; 14: 47-58.

195. Apple, A.C. Subtle hippocampal deformities in breast cancer survivors with reduced episodic memory and self-reported cognitive concerns / A.C. Apple, A.J. Ryals // *NeuroImage: Clinical.* 2017; 14. 685-691.

196. Aquilano, K. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant / K. Aquilano, S. Baldelli, M.R. Ciriolo // *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 196.

197. Auerbach, L. Endocrine antihormonal therapy in premenopausal women / L. Auerbach // *Journal fur Gynakologische Endokrinologie.* 2017; 27 (4): 147-152.

198. Banks, P. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia / P. Banks, N.P. Franks, R. Dickinson // *Anesthesiology.* 2010;112(3):614-22.

199. Barp, J. Influence of ovariectomy on cardiac oxidative stress in a renovascular hypertension model / J. Barp, C.L. Sartorio, C. Campos, S.F. Liesuy, A.S. Araujo, K. Bello-Klein // *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;90(9): 1229-1234.

200. Birge, S.J. HRT and cognitive function what are we to believe? / S.J. Birge // *Menopause.* 2002; 9(4): 221-223.

201. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2018; 68: 394-424.

202. Brigelius-Flohe, R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohe, M. Maiorino // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1830(5):3289-303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.

203. Chatterjee, A. Reduced glutathione: a radioprotector or a modulator of DNA-repair activity? / A. Chatterjee // *Nutrients.* 2013; 5(2): 525–42.

204. Ciaramella, A. Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment / A. Ciaramella, P. Poli // *Psycho – Oncology.* 2001; 10:

156-165.

205. Cochrane, D. R. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide / D. R. Cochrane [et al.] // *Breast Cancer Research*. 2014;16:7.

206. Corradetti, B. Nanotechnology and immunotherapy in ovarian cancer: tracing new landscapes / B Corradetti, S. Pisano, R.S.Conlan, M. Ferrari // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019 Feb 8. pii: jpet.118.254979.

207. David, H.N. Neuroprotective effects of xenon: a therapeutic window of opportunity in rats to transient cerebral ischemia / H.N. David, B. Haelewyn, C. Rouillon // *FASEB J*. 2008;3:1275-1286.

208. Dawane, J.S. Understanding Redox Homeostasis and its Role in Cancer / J.S. Dawane, V.A. Pandit // *J. Clin. Diagnos. Res*. 2012; 6(10):1796-180.

209. de Sousa, S.L. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon / S.L. de Sousa, R. Dickinson, W.R. Lieb, N.P. Franks // *Anesthesiology*. 2000;92(4):1055-1066.

210. Diamanti-Kandaraskis, E. Increased endothelin 1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy / E. Diamanti-Kandaraskis // *J. Clin.Endocrinol. Metab*. 2000; 86(10):4666-4673.

211. Dworschak, M. Pharmacologic neuroprotection – is xenon the light at the end of the tunnel? / M. Dworschak // *Crit. Care. Med*. 2008;3:2477-2479.

212. Esencan, E. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia / E. Esencan [et al.] // *Medical Gas Research*. 2013:3-4.

213. Ferlay, J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2012 Int. / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, M. Parkin // *J Cancer*. 2017;127: 2893.

214. Gamcsik, M.P. Glutathione Levels in Human Tumors / M.P. Gamcsik, M.S Kasibhatla, S.D. Teeter, O.M. Colvin // *Biomarkers*. 2012;17(8):671–691.

215. Gerbeshagen, H. Pain intensity on the first day after surgery / H. Gerbeshagen, S. Aduckathil, A. Van Wijck, L. Peelen, C. Kalkman, W. Meissner // *Anesthesiology*. 2013;118: 934-944.

216. Gobin, R.H. Заявление американской ассоциации клинических эндокринологов и американского колледжа эндокринологии об обновлении позиции по менопаузе (2017) / R.H. Gobin, N.F. Goodman // *Здоровье женщины*. 2017;10 (126): С.137.

217. Goroshinskaya, I. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities / I. Goroshinskaya, N. Popova, A. Menshenina, L. Nemashkalova, A. Shikhlyarova, E. Frantsiyants, I. Neskubina, E. Surikova, O. Kit // *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019; 29 (Suppl 4): A218. DOI: 10.1136/ijgc-2019-ESGO.362.

218. Goroshinskaya, I.A. Redox forms of glutathione mark the aggressiveness of stomach cancer / I.A. Goroshinskaya, E.I. Surikova, E.M. Frantsiyants, I.V. Neskubina, Yu.A. Pogorelova, D.E. Medvedeva, A.A. Maslov, O.I. Kit // *Annals of Oncology*. 2018;29, Issue suppl 5, mdy151.010. doi: 10.1093/annonc/mdy151.010.

219. Goto, T. Xenon anesthesia – results from human studies / T. Goto // *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 2000;9:129-131.

220. Gozhenko, A.I. Physiological effects of oral intake of an aqueous solution of xenon / A.I. Gozhenko, M.S. Gritsenyuk [et al.] // *Journal of Health Sciences*. 2014;4(7):123-132.

221. Grek, C.L. Redox metabolism and malignancy / C.L. Grek, K.D. Tew // *Curr. Opin. Pharmacol*. 2010;4:362–368. DOI: 10.1016/j.coph.2010.05.003

222. Holland, J. C. Management of distress in cancer patients / J.C. Holland., A. Yesne // *J Suppor Oncol*. 2010;8(1):4-12.

223. Homi, H. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice / H. Homi, N. Yokoo, D. Ma [et al.] // *Anesthesiology*. 2003;99: 876-881.

224. Huskisson, E.C. «Measurement of pain» / E.C. Huskisson // *Lancet*. 1974;2:1127-1131.

225. Jayassinghe, Y.L. Ovarian function, fertility and reproductive lifespan in cancer patients / Y.L. Jayassinghe, W.H.B. Wallace, R.A. Anderson // *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2018;13:125-136.

226. Jovanovic, T. Fear Potentiation is Associated With Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in PTSD / T. Jovanovic, S.D. Norrholm, N.Q. Blanding et al // *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 5(6):846-857.
227. Joyce, J.A. Xenon: anesthesia for the 21st century / J.A. Joyce // *AANA J*. 2000; 68(3):259-264.
228. Kit, Oleg I. Cardiovascular effects of rehabilitation in hormone-dependent breast cancer patient with the postcastration syndrome / Oleg I. Kit, Yulia Yu. Arapova, Natalia N. Popova, Mikhail Yu. Rudenko, Alla I. Shikhlyarova, Tatiana P. Protasova, V.E. Rostorguev // 2018 ASCO Annual Meeting. Abstract No: e14530. Citation: *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr e14530).
229. Kit, Oleg I. Xenon effect on electrophysiological markers in oncology patients with postcastration syndrome during early postoperative period: pilot studies / Oleg I. Kit, Mikhail Y. Rudenko, Yulia Yu. Arapova, Tatiana P. Protasova, Alla I. Shikhlyarova, Eduard E. Rostorguev, Natalia N. Popova, Natalia S. Kuznetsova, Viktoria V. Pozdnyakova // *Cardiometry*. 2017; Issue 11:85–92.
230. Klügel, S. Concomitant psychiatric symptoms and impaired quality of life in women with cervical cancer: a critical review / S. Klügel, C. Lücke, A. Meta, Schild-M. Suhren, E. Malik, A. Philipsen, H. Müller // *Int J Womens Health*. 2017;9:795-805.
231. Knapman, A. Increased Stress Reactivity is Associated with Reduced Hippocampal Activity and Neuronal Integrity Along with Changes in Energy Metabolism / A. Knapman, S.F. Kaltwasser, D. Martins-de-Souza [et al.] // *Eur. J. Neuroscience*. 2012;35:412-422.
232. Landoni, F. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study / F. Landoni, A. Maneo, G. Cormio [et al.] // *Gynecol. Oncol*. 2001; 80(1):3–12.
233. Levine, M.E. Menopause accelerates biological aging / M.E. Levine [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113 (33): 9327-9332.
234. Lewelt, W. Cerebral blood flow and somatosensory evoked potentials with several xenon concentrations in primates / W. Lewelt, D. De Witt, L. Stewart, R. Keenan // *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 1998;7:209-214.

235. Lin, Y.Y. The Coexistence of Hypertension and Ovariectomy Additively Increases Cardiac Apoptosis / Y.Y. Lin, Y. J. Chang, J. Hu, L.X. Chu, W.C. Shyu, C.L. Kao, T.B. Lin, C.H. Kuo, A.L. Yang, S.D. Lee // *J Mol Sol.* 2016; Dec 6; 17(12). pii: E 2036.
236. Litiere, S., Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial / S. Litiere, G. Werutsky, I.S. Fentiman, E. Rutgers, M.R. Christiaens, E. Van Limbergen, M.H. Baaijens, J. Bogaerts, H. Bartelink // *Lancet Oncol.* 2012; 13(4):41. 2-9.
237. Ma D. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia / D. Ma [et al.] // *Ann. Neurol.* 2005;58:182-193.
238. Maclnnis, R.J. Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer / R.J. Maclnnis, M.C. Pike, J.L. Hopper // *N Engl J Med.* 2016;374:2403-2404.
239. Maltser, S. A Focused Review of Safety Considerations in Cancer Rehabilitation / A. Cristian, J.K. Silver, G.S Morris, N.L. Stout // *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation.* 9(9S2), 2017. S415-S428.
240. Marx, T. Xenon is inhalation anaesthetic – Results from animal studies / T. Marx, M. Schmidt, U. Schirmer, H. Reinelt // *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2000;9: 91-96.
241. McEwen, B.S. The Brain in the Central Organ of Stress and Adaptation / B.S. McEwen // *Neuroimage.* 2009; 47(3): 911-913.
242. Mironczuk-Chodakowska, I. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body / I. Mironczuk-Chodakowska, A.M. Witkowska, M.E. Zujko // *Advances in Medical Sciences.* 2018; 63: 68-78.
243. Mitrou, S. A mini review on pregnant mothers with cancer: A paradoxical coexistence / S. Mitrou, G. Zarkavelis et al. / *Journal of Advanced Research.* 2016;7:559-563.
244. Miyazaki, Y. Xenon has greater inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord transected cats / Y. Miyazaki, T. Adachi, J. Utsumi, T. Shichino, H. Segawa // *Anesth Analg.* 1999;88:89.
245. Moran, T. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human

memory epithelial cells / T. Moran, S. Gray, C.A. Mikosz, S.D. Conzen // *Cancer Res.* 2000; 60(4):867-872.

246. Nagaraja, A.S. Why stress is BAD for cancer patients / A.S. Nagaraja, G.N. Armaiz-Pena, S.K. Lutgendorf, A.K. Sood // *J Clin Invest.* 2013; 123(2):558-560.

247. Nagata, A. Xenon inhibits but N<sub>2</sub>O enhances ketamine – induced c-fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices / A. Nagata, Si.S. Nakao, N. Nishizawa, M. Masuzawa, T. Inada, K. Murao, E. Miyamoto, K. Shingu // *Anesth Analg.* 2001; 92(2):362-368.

248. Nakao, A. Therapeutic Antioxidant Medical Gas / A. Nakao, R. Sugimoto, T.R. Billiar [et al.] // *Clin Biochem Nutr.* 2009;44 (1):1–13.

249. Natale, G. Main organ morphology and blood analysis after subchronic exposure to xenon in rats / G. Natale, E. Ferrari, A. Pellegrini [et al.] // *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 1998;7:227-233.

250. Nogueira, V. Molecular pathways: reactive oxygen species homeostasis in cancer cells and implications for cancer therapy / V. Nogueira, N. Hay // *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(16):4309-4314. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1424.

251. Orr, J.B. Helium-oxygen gas mixture in the management of patient with airway obstruction / J.B. Orr // *Ear Nose Throat J.* 1988; 67:866-869.

252. Pagani, O. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer / O. Pagani, M.M Regan., B.A. Walley // *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(2): 107–18. PMID: 24881463. DOI: 10.1056/NEJMoa1404037.

253. Pancer, C. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women / C. Pancer, A. Guay // *J. Sex. Med.* 2009;6: 8-18.

254. Petzelt, C. Prevention of neurotoxicity in hypoxic cortical neurons by the noble gas xenon / C. Petzelt, P. Blom, W. Schmehl [et al.] // *Life Sci.* 2003;72: 1909-1918.

255. Phipatanakul, W. Teague WG. Xenon ventilation computed tomography rules: new technology may open up further understanding in asthma // W. Phipatanakul / *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Aug;111(2):81. doi: 10.1016/j.anai.2013.05.025.

256. Popova, N.N. Effect of xenon on pain severity and adaptational status of

neuro-oncological and oncogynecological patients / N.N. Popova, M.S. Zinkovich, A.I. Shikhlyarova, G.V. Zhukova, L.Ya. Rozenko, T.P. Protasova, A.S. Goncharova, M.I. Bragina // *Medical Academic Journal*. 2019; Suppl: 228-230.

257. Prasad, S. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals / S. Prasad, S.C. Gupta, A.K. Tyagi // *Cancer Letters*. 2017; 387:95-105.

258. Pu, D. Metabolic syndrome in menopause and associated factors a meta-analysis / D. Pu, R. Tan, J. Wu, Q. Yu // *Climacteric*. 2017;20(6):583-591.

259. Ranes, F. Enzymatic assay of superoxide dismutase / F. Ranes // *Biochimie*. 1975;57:657-660.

260. Ray, G. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis / G. Ray, S.A. Husain // *Indian J. Exp. Biol*. 2002; 40(11):1213-1232.

261. Reinbolt, R.E. Endocrine Therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach / R.E. Reinbolt, A. Talley, M.B. Lustberg, N. Mangini, J.L. Hill, L.B. Levine, J.L. Dempsey, J. Singaravelu, K.A. Koehler // *Seminars in Oncology Nursing*. 2015;31(2).

262. Rivera, C.M. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy / C.M Rivera, B.R. Grossardt, D.J. Rhodes // *Menopause*. 2009;16:15-23.

263. Rocca, W.A. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity/ W.A. Rocca, B.R.Grossart, L.T. Shunter / *NIH Public Access*. 2012;16(1379): 188-198.

264. Roehl, A.B. Xenon and isoflurane reduce left ventricular remodeling after myocardial infarction in the rat / A.B. Roehl, S. Funcke, M.M. Becker [et al.] // *Anesthesiology*. 2013;118: 1385–1394.

265. Roos, A. Thyroid function is associated with components of metabolic syndrome in euthyroid subjects / A. Roos, S.J. Bakker, T.P. Links et al // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92(2):491-496.

266. Rowan, A.J. EEG prediction of brain metastases / A.J. Rowan, D.M. Rudolf, D.F. Scott // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1977; 37: 883-888.

267. Ruiz De Azua, S. Psychopathological symptoms and treatment of menopause / S. Ruiz De Azua, S. Barbeito // В книге: Psychopathological in women Incorporating Gender Perspective into Descriptive Psychopathological. 2015: 511-523.
268. Rutherford, A.J. Fertility premature menopause / Rutherford A.J. // В книге: Managing the Menopause: st. Century Solutions. 2015: 193-204.
269. Sacchi, S. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol / F. Marinaro, D. Tondelli, J. Lui, S. Xella, T. Marsella, D. Tagliasacchi, C. Argento, A. Tirelli, S. Giulini // *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14(1):52. doi: 10.1186/s12958-016-0189-2.
270. Sanchez-Rodriguez, M.A. Menopause and oxidative stress / M.A. Sanchez-Rodriguez, V.M.Mendoza-Nunez, M. Zacarias-Flores // *Skin, Mucosa and Menopause: Management of Clinical Issues*. 2015:33-52.
271. Schagen, S.B. Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: Present knowledge and future direction / S.B. Schagen, M. Klein // *EJC Supplements*. 2014: 29-40.
272. Schmidt M. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia pigs / M. Schmidt, T. Marx [et al.] // *Anesthesiology*. 2005;102: 929-936.
273. Selye, H. The evolution of the stress concept / H. Selye // *American Scientist*. 1979; 62(6): 642–649.
274. Shikhlyarova, A.I. Disorders of the cardiovascular system performance in the early post – castration period in patients with locally advanced cervical cancer and their correction with the low – dose xenon therapy / A.I. Shikhlyarova, N.N. Popova, A.P. Menshenina, Yu.Y. Arapova, T.P. Protasova, A.A. Korobov, A.V. Yakushin, L.N. Vaschenko, D.A. Burtsev, O.V. Khokhlova, V.Y. Przhedetskaya, V.A. Ivanova // *Cardiometry*. 2018;13:75-80.
275. Simoes, R.S. Nervous system and estrogens in menopause / R.S. Simoes, M.C.P. Baracat, G.R.S. Sasso, R. Florencio-Silva, C.C. Maganhina, A.A.F. Carbonel, J.M. Soares // *Revista Brasileira de Medicina*. 2015; 72(3):5.
276. Smith, E. Xenon as a neuroprotective treatment in neonatal encephalopathy / E. Smith, M. Thoresen // *Infant*. 2014;10(1):1-4.

277. Songhee, Cheon Hippocampus-dependent Task Improves the Cognitive Function after Ovariectomy in Rats / Songhee Cheon // *Osong Public Health Res Perspect.* 2017;8(3): 227-234.
278. Spieth, P. M. Xenon and the developing brain / P.M. Spieth, M. Parotto // *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77:565–566.
279. Stagl, J. Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavioral Stress Management in Breast Cancer: A Brief Report of Effects on 5-Year Depressive Symptoms / J. Stagl, M. Antoni, S. Lechner, L. Bouchard, B. Blomberg, S. Glück, R. Derhagopian, C. Carver // *Health Psychol.* 2015;34(2):176-180. <https://doi.org/10.1037/hea0000125>
280. Stanczyk, F.Z. Circulating androgen levels before and after oophorectomy in premenopausal and postmenopausal women / F.Z. Stanczyk, S. Chaikittisilpa, I. Sriprasert, M. Rafatnia A Nadadur // *Climacteric.* 2019; Jan 7: 1-6. doi: 10.1080/13697137.2018.1535584.
281. Steinman, H.M. Chemical aspects of structure, function, and evolution among superoxide dismutases: The general scenario and the bacteriocuprein exceptions / H.M. Steinman // *Oxy Radicals and Their Scavenger Systems.* 1983;1:167-178.
282. Stubblefield, M.D. Upper body pain and functional disorders in patients with breast cancer / M.D. Stubblefield., N. Keole // *PMR.* 2014; 6(2): 170-183.
283. Subs, Z. Diverse pathomechanisms leading to the breakdown of cellular estrogen surveillance and breast cancer development: new therapeutic strategies / Z. Subs // *Drug Design, Development and Therapy.* 2014; 8: 1381-1390.
284. Torre, L.A., Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel., J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* 2015; 65:87-108.
285. Townsend, D.M. The importance of glutathione in human disease / D.M. Townsend, K.D. Tew, H. Tapiero // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2003;57:145–155.
286. Traverso, N. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance / N. Traverso, R. Ricciarelli, M. Nitti, B. Marengo, A.L. Furfaro, M.A. Pronzato [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013. Article ID 972913. DOI: 10.1155/2013/972913.
287. Turner, N.C. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast

cancer / N.C. Turner, C. Huang Bartlett, M. Cristofanilli // *Engl J Med.* 2015;373 (17): 1672-3.

288. Valko, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer / M. Valko, C.J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic, M. Mazur // *Chem. Biol. Interact.* 2006;160(1):1-40.

289. Vogl, S.E. Adjuvant ovarian suppression for resected breast cancer: 2017 critical assessment / S.E. Vogl // *Breast Cancer Research and Treatment.* 2017;166(1).

290. Ward, E.M. Cancer statistics breast cancer in situ / E.M. Ward, O.W. Brawley, T. Gansler, C.E. Desantis, C.C. Lin, A. Jamal, J.L. Kramer, B. Kohler // *Ca: a Cancer Journal for Clinicians.* 2015;65(6):481-495.

291. Ware, J.E. The MOS 36-item short form health survey: Conceptual framework and item selection/ J.E. Ware, C.D. Sherbour // *Medical Care.* 1993;30:473-483.

292. Wilhelm, S. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury / Wilhelm S., Maze M., Franks N. // *Anesthesiology.* 2002;96: 1485-1491.

293. Yamakura, T. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol / T. Yamakura, RA. Harris // *Anesthesiology.* 2000;93(4):1095-1101.

294. Zola, P. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects (Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты) / P.Zola, E.Tripodi, V. Zanfagnin, C. Valima Roma, S. Perotto, P. Modafarri, F. Marta, L. Fusco (под редакцией Л. А. Коломиец Л.А., Афанасьевой С.Г. / *Сибирский онкологический журнал.* 2012;3(51):5-24.

## Приложение 1

**Таблица 1** – Опросник для оценки модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Курретман в модификации Е. В. Уваровой (Вихляева Е.М., 2008)

Симптом	Балл		
	1	2	3
<b>Нейровегетативные симптомы</b>			
Повышение АД (мм рт. ст.)	150/90	160/90	более 160
Аритмия	1	1-2	2
Вестибулопатии	1	2	3
Головная боль	редко	часто	постоянно
Судороги	слабая	умеренная	выраженная
Онемение	слабая	умеренная	выраженная
Гусиная кожа	изредка	ночью	всегда
Дермографизм	белый	красный	красный
Сухость кожи	умеренная	кератоз	кератоз
Отечность лица	слабая	умеренная	выраженная
Потливость	слабая	умеренная	выраженная
Аллергические реакции	ринит	крапивница	отек Квинке
Экзофтальм	слабая	умеренная	выраженная
Повышенная возбудимость	слабая	умеренная	выраженная
Нарушения сна	умеренное	прерывистое	бессонница
Сонливость	утром	вечером	постоянно
Приливы жара в сутки	менее 10	10-20	более 20
Приступы удушья за неделю	1-2	1-2	1-2
Симптоадреналовые кризы	1-2	1-2	1-2
Неустойчивость температуры	слабая	умеренная	выраженная
<b>Психоэмоциональные симптомы</b>			
Утомляемость	слабая	умеренная	выраженная
Снижение памяти	слабая	умеренная	выраженная
Слезливость	слабая	умеренная	выраженная
Нарушение аппетита	повышение	снижение	потеря
Навязчивые идеи	подозрительность	страхи	суицидальные
Настроение	лабильное	депрессия	меланхолия
Либи́до	угнетение	отсутствие	повышенное

продолжение таблицы 1

Эндокринные симптомы			
Ожирение	1 ст	2 ст	3 ст
Дисфункция щитовидной железы	слабая	умеренная	выраженная
Сахарный диабет	слабая	умеренная	выраженная
Гиперплазия молочных желез	диффузная	узловая	фиброаденома
Мышечно – суставные боли	редко	периодически	постоянно
Жажда	слабая	умеренная	выраженная
Атрофия гениталий	слабая	умеренная	выраженная

**Таблица 2** – Оценка менопаузального индекса (ММИ) Kupperman в модификации Е.В. Уваровой (Вихляева Е.М., 2008)

Симптомы	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
	Баллы		
Нейровегетативные	>10–20	21–30	>30
Эндокринно-метаболические	1–7	8–14	>14
Психоэмоциональные	1–7	8–14	>14
Модифицированный менопаузальный индекс	12–34	35–58	>58

**Таблица 3** – Опросник для оценки психосоматического состояния пациентов (Гаркави Л.Х.)

Активность	-3: абсолютно ничего не хочу делать -2: за дело браться не хочу, но развлечься не против -1: работать могу, но только по необходимости 0: особого желания нет, но работать могу +1: пожалуй, есть желание что-то делать +2: работать хочется +3: у меня жажда деятельности
Оптимизм	-3: я резко пессимистична -2: от будущего хорошего не жду -1: я скорее пессимистична, чем оптимистична 0: ни оптимизм, ни пессимизм во мне не преобладает +1: я скорее оптимистичен, чем нейтрале +2: оптимизма у меня достаточно +3: я прямо излучаю оптимизм и уверена
Сон	-3: сон почти отсутствовал, ужасная ночь -2: хорошего сна почти не было, за всю ночь -1: сон был неудовлетворительный 0: сон не вполне достаточен +1: сон удовлетворительный +2: хорошо спала и выспалась +3: сон отличный, мгновенно засыпаю, глубоко сплю

продолжение таблицы 3

Аппетит	-3: даже мысль о еде неприятна -2: аппетита нет, равнодушие к еде -1: что-нибудь съем, хотя без удовольствия 0: аппетит средний, любимое блюдо съем; +1: сегодня есть аппетит, хотя и не очень большой +2: хороший аппетит, ем с большим удовольствием +3: «зверский» аппетит
Работоспособность по скорости	-3: я совсем не способен работать быстро -2: я работаю не интенсивно, не быстро -1: темп работы невысок 0: работать могу, но не очень быстро +1: могу работать, пожалуй, достаточно быстро +2: могу работать очень интенсивно +3: я могу работать интенсивностью
Работоспособность по времени	-3: я могу работать только очень короткими периодами -2: долго непрерывно работать не смогу -1: я мало пригодна к длительной непрерывной работе 0: пожалуй, длительно работать могу, но с трудом +1: пожалуй, смогу работать довольно долго +2: смогу работать много часов без усталости +3: смогу работать хоть с утра до ночи
Угнетенность	-3: я совершенно не угнетен, радуюсь жизни -2: угнетенности нет, настроение хорошее -1: я скорее в хорошем настроении, чем в плохом 0: я не угнетен, но легкости и веселья тоже нет +1: немного угнетена, у меня неважное настроение +2: угнетена, грустно, тяжесть на душе +3: я совсем угнетен, подавлен, в мерзком настроении
Утомляемость	-3: я не устану, или мгновенно восстановлюсь -2: я могу довольно много работать без усталости -1: пожалуй, я не очень устаю сегодня 0: пожалуй, я устаю сегодня от обычной работы +1: после обычной работы я сегодня слишком утомляюсь +2: я очень устаю сегодня, даже немного поработав +3: при малейшей нагрузке я сразу сильно устаю
Агрессивность	-3: у меня нет раздражения -2: у меня небольшое раздражение -1: только близкие люди могут «вывести меня из себя» 0: меня сегодня ничто не раздражает +1: могу вспылить и даже накричать на кого-нибудь +2: только троньте меня: вспылю и накричу +3: все окружающие, меня сильно раздражают
Тревожность	-3: меня могут встревожить только важные ситуации -2: меня могут встревожить значительные неприятности -1: меня тревожат незначительные неприятности 0: пожалуй, я спокоен +1: я тревожусь по пустякам +2: малейшая угроза вызывает у тревогу +3: я весь охвачен беспокойством и тревогой

**MOS-SF-36 (ОПРОСНИК ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ)**

1. В целом какую бы дали оценку Вашему здоровью (обведите цифру):

- Отличное..... 1  
 Очень хорошее..... 2  
 Хорошее..... 3  
 Посредственное..... 4  
 Плохое..... 5

2. Как бы Вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

- Значительно лучше, чем год назад.....1  
 Несколько лучше, чем год назад.....2  
 Примерно так же, чем год назад.....3  
 Несколько хуже, чем год назад.....4  
 Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

	Вид физической активности	значительно	немного	нет ограничения
А	Тяжелые физические нагрузки, занятие спортом	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последнее время, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в вашей работе или другой обычной повседневной деятельности

		да	нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемую на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определения вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел	1	2



Таблица 5				Таблица 6				Таблица 7				Таблица 8			
РШМ без КсТ в сравнении с исходными показателями				РШМ без КсТ после стандартного лечения с показателями после хирургического лечения				РМЖ с хирургической кастрацией на 3-и сутки после хирургического лечения по сравнению с исходными данными				РМЖ с хирургической кастрацией с КсТ в сравнении с показателями после оперативного лечения			
Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p
1,0	5,4023	374	0,000000	1,0	3,2800	266	0,001177	5,4	2,8	174	0,004	2,9	2,5	110	0,01
1,2	4,6331	374	0,000005	1,2	3,0260	266	0,002721	11,3	2,5	174	0,01	6,1	3,5	110	0,001
1,5	4,6116	374	0,000005	1,5	2,4224	266	0,016087	10,8	2,7	174	0,006	6,4	3,9	110	0,001
1,7	3,3682	374	0,000835	3,2	2,6382	266	0,008825					6,6	4,2	110	0,001
9,3	2,7095	374	0,007049	3,7	2,8822	266	0,004271					7,1	3,0	110	0,003
10,3	4,6486	374	0,000005	7,1	3,3338	266	0,000979					7,8	2,6	110	0,01
				7,3	3,7568	266	0,000211					9,6	3,7	110	0,001
				7,6	5,3589	266	0,000000					11,5	3,3	110	0,001
				7,8	5,3811	266	0,000000					11,8	2,7	110	0,007
				8,1	4,6388	266	0,000006					12,3	2,4	110	0,01
				8,3	2,1145	266	0,035406					12,5	2,6	110	0,01
				8,6	3,1565	266	0,001780								
				9,8	3,4053	266	0,000763								

Таблица 9				Таблица 10				Таблица 11				Таблица 12			
РМЖ с хирургической кастрацией без КсТ в сравнении с исходными показателями				РМЖ на 3-и сутки после хирургического лечения по сравнению с исходными данными				РМЖ с КсТ в сравнении с показателями после хирургического лечения				РМЖ с КсТ после завершения лечения в сравнении с показателями до операции			
Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p
6,1	3,2	126	0,001	2,7	2,4	318	0,01	1,5	3,3	254	0,001	1,5	4,8	254	0,001
6,4	4,1	126	0,001	2,9	4,2	318	0,001	2,2	4,1	254	0,001	2,0	3,3	254	0,001
6,6	4,0	126	0,001	4,7	2,4	318	0,01	2,7	2,7	254	0,001	2,2	2,5	254	0,01
7,1	3,7	126	0,001	4,9	4,1	318	0,001	2,9	5,2	254	0,001	5,4	3,1	254	0,002
7,6	2,9	126	0,003	5,1	3,9	318	0,001	3,9	2,8	254	0,005	8,3	2,5	254	0,01
7,8	4,2	126	0,001	6,1	3,6	318	0,001	4,9	3,8	254	0,001	9,8	2,6	254	0,01
9,1	2,4	126	0,01	6,4	2,1	318	0,002	5,1	4,7	254	0,001	10,3	2,4	254	0,01
9,3	4,0	126	0,001	8,6	2,9	318	0,002	9,6	3,3	254	0,001	11,0	4,2	254	0,001
9,6	3,9	126	0,001	10,5	4,6	318	0,001	9,8	3,3	254	0,001	11,3	2,5	254	0,01
				10,8	3,7	318	0,001	10,5	2,6	254	0,01	11,5	2,4	254	0,01
				14,2	2,7	318	0,005	12,0	2,4	254	0,01	12,3	3,5	254	0,001
				14,7	3,02	318	0,003	12,3	3,7	254	0,001	12,5	2,9	254	0,004
								12,7	2,6	254	0,007	3,2	2,4	254	0,01
								8,8	3,2	254	0,001	3,9	2,8	254	0,004
								9,1	3,01	254	0,001	6,1	4,2	254	0,001
												6,4	3,1	254	0,001
												8,6	3,5	254	0,001
												8,8	4,9	254	0,01
												9,1	2,8	254	0,01
												10,5	2,4	254	0,01
												10,8	2,9	254	0,003

Таблица 13				Таблица 14				Таблица 15				Таблица 16			
РМЖ с хирургической кастрацией без КсТ в сравнении с показателями до операции				РШМ без КсТ после лечения в сравнении с показателями после оперативного лечения				РШМ с КсТ по сравнению с пациентками без КсТ				РМЖ с хирургической кастрацией без КсТ после лечения в сравнении с показателями после операции			
Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p
1,0	5,4023	374	0,000000	1,0	3,2800	266	0,001177	1,0	4,20378	238	0,000037	2,0	3,4	142	0,001
1,2	4,6331	374	0,000005	1,2	3,0260	266	0,002721	1,2	4,29982	238	0,000025	2,2	4,2	142	0,001
1,5	4,6116	374	0,000005	1,5	2,4224	266	0,016087	1,5	5,72277	238	0,000000	2,5	4,6	142	0,001
1,7	3,3682	374	0,000835	3,2	2,6382	266	0,008825	1,7	3,74582	238	0,000226	7,6	2,4	142	0,01
9,3	2,7095	374	0,007049	3,7	2,8822	266	0,004271	6,1	2,87754	238	0,004372	7,8	3,3	142	0,001
10,3	4,6486	374	0,000005	7,1	3,3338	266	0,000979	6,9	3,36372	238	0,000896	8,1	2,9	142	0,003
				7,3	3,7568	266	0,000211	8,6	3,45037	238	0,000662	8,3	3,1	142	0,002
				7,6	5,3589	266	0,000000	9,8	4,49898	238	0,000011	9,1	3,3	142	0,001
				7,8	5,3811	266	0,000000	10,0	3,17790	238	0,001680	9,3	2,9	142	0,004
				8,1	4,6388	266	0,000006	10,3	5,42372	238	0,000000	11,8	2,8	142	0,005
				8,3	2,1145	266	0,035406	10,5	3,42865	238	0,000715	12,3	3,4	142	0,001
				8,6	3,1565	266	0,001780	11,0	2,86510	238	0,004542	12,5	2,7	142	0,006
				9,8	3,4053	266	0,000763	13,7	2,66057	238	0,008331	10,8	2,8	142	0,005
								14,0	2,76096	238	0,006212				
								14,7	3,22516	238	0,001436				
								15,7	2,40748	238	0,016825				
								15,9	5,15173	238	0,000001				
								16,2	4,86520	238	0,000002				
								16,4	5,43920	238	0,000000				
								17,6	4,27032	238	0,000028				
								17,9	3,03599	238	0,002664				

Таблица 17				Таблица 18				Таблица 19				Таблица 20			
РМЖ с хирургической кастрацией без КсТ после лечения в сравнении с показателями до операции				РМЖ без КсТ после лечения в сравнении с показателями после хирургического лечения				РМЖ без КсТ после лечения в сравнении с исходными показателями				РМЖ с КсТ по сравнению с пациентками без КсТ			
Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p	Диапазоны частот	t	df	p
2,2	2,4	158	0,01	1,2	2,5	222	0,01	4,7	2,4	222	0,01	1,2	3,1	158	0,002
6,9	3,9	158	0,001	2,9	2,7	222	0,007	6,1	4,04	222	0,001	1,5	4,6	158	0,001
7,8	2,7	158	0,001	6,4	2,5	222	0,01	7,3	2,8	222	0,005	2,2	3,4	158	0,002
8,1	3,1	158	0,002	8,6	3,8	222	0,001	10,5	2,8	222	0,006	2,7	3,1	158	0,002
8,3	2,7	158	0,005	8,8	3,1	222	0,002	10,8	3,8	222	0,001	5,1	2,6	158	0,009
9,3	2,8	158	0,006	9,1	3,4	222	0,001	11,5	2,7	222	0,001	5,4	2,1	158	0,04
10,0	2,7	158	0,008					5,6	2,8	222	0,005	8,3	2,0	158	0,001
12,3	2,5	158	0,01					9,1	2,9	222	0,003	9,8	2,6	158	0,006
12,5	2,6	158	0,009					12,5	3,6	222	0,001	10,8	2,9	158	0,003
4,4	3,4	158	0,001									11,0	2,7	158	0,006