

УДК 618.14:616-006.6-08

ЗМІНИ РІВНІВ МЕЛАТОНІНУ У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ НА ЕТАПАХ ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ

Іваненко М.О.

Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва
Національної академії наук України

У статті розглядаються питання особливості зміни рівнів мелатоніну у хворих на рак тіла матки з різними типами вегетативної регуляції на етапах протипухлинного лікування. Зважаючи на важливу роль вегетативної нервової системи в реалізації про- та антизапальних процесів, визначення типів вегетативної регуляції в онкологічних хворих у зв'язку з індивідуальними особливостями імунної відповіді на протипухлинне лікування дозволить сформувати групи пацієнтів, які потребують специфічної імунокорекції. Застосування диференційного підходу до вибору імуноотропних препаратів для хворих із різними типами вегетативної регуляції дозволить покращити перенесення протипухлинної терапії та поліпшити якість життя.

Ключові слова: рак тіла матки, мелатонін, імунний статус, променева терапія.

Постановка проблеми. Рак тіла матки (РТМ) входить до трійки найрозповсюдженіших форм злоякісних новоутворень серед жіночого населення України. У світі неухильно зростає захворюваність на РТМ, який займає перше місце серед злоякісних пухлин геніталій і 7-е місце у ряді причин смертності від онкологічних захворювань. Захворюваність на рак тіла матки неухильно збільшується. Частість РТМ в Україні складає 28,8 на 100 тис. населення [1, 2]. Одними із головних методів терапії онкозахворювань, зокрема раку тіла матки, залишаються хірургічне та променево лікування. Відомо, що хірургічне втручання та радіотерапія супроводжуються значними пошкодженнями та деструкцією клітин, які, у свою чергу, активують запалення, як універсальну природжену імунну відповідь. Особлива увага в останній час сфокусована на ролі імунних запальних відповідей у патогенезі ускладнень, що виникають при лікуванні онкологічних хворих [3, 4].

Реакція організму на розвиток злоякісного новоутворення і на специфічне протипухлинне лікування значною мірою обумовлена станом гомеостатичних механізмів, у регуляції яких одну з ключових ролей відіграє вегетативна нервова система, одна з основних адаптаційних систем організму. Нервова система є важливим регулятором імунних відповідей та гемопоезу [5, 6].

Розповсюдженим методом аналізу активності автономної нервової системи є аналіз варіабельності серцевого ритму. Чисельні роботи присвячені аналізу зв'язку гематологічних та імунних зсувів з розладами автономної регуляції [7, 8].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Водночас стрес індуковані порушення в онкологічних хворих із різними типами вегетативної регуляції мало досліджені. Зважаючи на важливу роль вегетативної нервової системи в реалізації про- та антизапальних процесів, визначення типів вегетативної регуляції в онкологічних хворих у зв'язку з індивідуальними особливостями імунної відповіді на протипухлинне лікування дозволить сформувати групи пацієнтів, які потребують специфічної імунокорекції. Застосування диференційного підходу до вибору імуноотропних препаратів для

хворих із різними типами вегетативної регуляції дозволить покращити перенесення протипухлинної терапії та поліпшити якість життя.

Мета статті. Метою роботи було з'ясування особливості зміни рівнів мелатоніну у хворих на рак тіла матки з різними типами вегетативної регуляції на етапах протипухлинного лікування.

Виклад основного матеріалу. Клініко-лабораторні дослідження проведено 45 хворим на рак тіла матки (РТМ) I-II стадій (T1a-bN0M0 – T2a-bN0M0) віком 40–65 років перед проведенням лікування та після променевої терапії. Дослідження варіабельності серцевого ритму проводили з використанням діагностичного комплексу «Спектр+» до проведення лікування, після хірургічного та променевого лікування. Варіабельність серцевого ритму оцінювали за методами часового та спектрального аналізу та методом варіаційної пульсометрії [9]. Рівень мелатоніну у сечі визначали флуорометричним методом [10] на флуорометрі «БІАН-130» при довжині хвилі емісії 470 нм. Сечу збирали з 8 до 20 год (денна екскреція сечі) та з 20 до 8 год (нічна екскреція сечі). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм БІОСТАТ (версія 4.03).

Аналізували зміни рівнів мелатоніну у групах хворих з різними типами вегетативної регуляції, визначеними за показниками варіабельності серцевого ритму. У I групу увійшли хворі з помірним превалюванням центральної регуляції (ІН > 100 ум. од., VLF > 240 мс²); в II – з вираженим превалюванням центральної регуляції (ІН > 100 ум. од., VLF < 240 мс²); в III – з помірним превалюванням автономної регуляції (ІН > 30 та < 100 ум. од., VLF > 240 мс²) та в IV групу – з вираженим превалюванням автономної регуляції (ІН < 30 ум. од., VLF > 240 мс², TP > 8000 мс²) [11].

Аналіз рівнів мелатоніну у хворих на РТМ чотирьох досліджуваних груп до лікування показав відсутність суттєвої різниці добової екскреції гормону. У I, II та IV групах хворих відмічено нормальний ритм екскреції гормону, тобто більша продукція мелатоніну здійснювалась у нічний час доби. У хворих з вираженим превалюванням центральної регуляції (II група) ритм продук-

Рівні мелатоніну у хворих на РТМ з різними типами вегетативної регуляції на етапах протипухлинного лікування, нмоль

Група	Екскреція	Медіана (нижній кuartиль – верхній кuartиль)		
		1 етап	2 етап	3 етап
I	денна	14,7 (12,6–15,9)	19,9 (11,9–25,9)	17,3 (10,9–22,3)
	нічна	22,3 (11,7–29,1)	20,0 (18,7–48,6)	21,9 (16,0–38,5)
	добова	32,0 (23,6–44,2)	46 (31,7–66,0)	43,2 (24,5–56,9)
II	денна	20,2 (16,1–25,1)	42,2 (28,1–51,5)*	12 (8,2–12,6) ^{x v}
	нічна	18,2 (10,6–18,8)	8,4 (6,3–10,7)	4,3 (3,5–22,2)
	добова	31,4 (27,2–39,8)	46,5 (36,8–57,8)	16,3 (11,6–34,8)
III	денна	12,7 (9,0–15,7)	11,7 (8,8–12,3)	11,3 (8,6–13,3)
	нічна	19,9 (13,1–20,9)	10,0 (7,5–12,5)*	21,0 (15,4–22,1)
	добова	35,6 (22,1–38,1)	19,8 (18,8–24,2)	33,4 (23,9–34,3)
IV	денна	11,5 (6,3–16,6)	9,4 (5,8–13,0)	18,3 (11,4–25,2)
	нічна	30,7 (8,4–52,9)	22,1 (9,9–34,2)	12,4 (11,3–13,5)
	добова	41,8 (24,7–68,9)	31,5 (15,8–47,2)	30,5 (22,8–38,3)

Примітки: 1. * – показники на 1 та 2 етапах вірогідно розрізняються.

2. X – показники на 2 та 3 етапах вірогідно розрізняються.

3. V – показники на 1 та 3 етапах вірогідно розрізняються.

ції гормону був інвертований. Денна екскреція мелатоніну у цих хворих перевищувала нічну (табл. 1). Після хірургічного втручання спостерігали підвищення добової екскреції мелатоніну в I та IV групах внаслідок збільшення його нічної екскреції. Отримані дані про підвищення нічної екскреції мелатоніну після хірургічного лікування у зазначених хворих збігаються з даними літератури про збільшення синтезу мелатоніну за дії стресорного фактора саме у нічні години. Так, наводяться дані про підвищення мелатонінпродукуючої функції при гострому і хронічному фізичному, а також психоемоційному стресі [12, 13]. При стресі розглядають стимуляцію β -рецепторів пінеалоцитів високим рівнем циркулюючого норадреналіну, що зрештою приводить до стимуляції активності пінеальної N-ацетилтрансферази і підвищення синтезу мелатоніну, як один з небагатьох механізмів підвищення продукування мелатоніну. На користь цього механізму свідчать дані Dagnino-Subiabre [14] про максимальне підвищення рівня циркулюючого мелатоніну при хронічному фізичному стресі саме в нічний час. В той самий час відмічено зміни ритму продукції мелатоніну. Суттєві зміни ритму продукції гормону відмічено у хворих II та III груп. У II групі хворих спостерігали тенденцію до зниження нічної продукції гормону ($p = 0,07$) на тлі підвищення його денної екскреції ($p = 0,043$). Тенденцію до зниження нічної продукції гормону ($p = 0,06$) відмічено

також у хворих III групи. Превалювання нічної продукції гормону над денною на другому етапі спостерігали лише у хворих з вираженим превалюванням автономної регуляції.

Після проведення променевого лікування нормальний ритм екскреції мелатоніну реєстрували у хворих I та III груп. У хворих II групи ритм екскреції гормону залишався інвертованим і виявлене значне зниження продукції мелатоніну, особливо денної, у порівнянні з попередніми етапами.

Зворотні зв'язки мелатоніну можуть реалізуватися низкою механізмів. При протипухлинному лікуванні медіатори запалення, цитокіни, можуть бути залучені до регуляції продукції мелатоніну. Вони спричиняють зниження рівня триптофану – попередника мелатоніну та інгібують ферменти, залучені до синтезу гормону [15].

Висновки і пропозиції. Аналіз рівнів мелатоніну у хворих на рак тіла матки чотирьох досліджуваних груп до лікування показав відсутність суттєвої різниці добової екскреції гормону. Визначено зниження продукції мелатоніну після завершення променевого лікування у хворих на РТМ з вираженим превалюванням центральної регуляції. Рівень екскреції мелатоніну у цих хворих знижувався при проведенні хірургічного та променевого лікування. Знаючи про імуномодельючі властивості мелатоніну та зважаючи на його значне зниження, маємо за потрібне залучити мелатонін до схем протипухлинного лікування онкологічних хворих.

Список літератури:

1. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Укладачі: З. П. Федоренко, Н. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін. // Бюл. нац. канцер-реєстру України. – К., 2016. – № 17. – 103 с.
2. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. – World Health Organization, 2012. – Режим доступу: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
3. Neuroendocrine-immune Crosstalk and Implications for Cancer Therapy / R. S. Dronca, S. N. Markovic, S. G. Holtan, L. F. Porrata // J. Cell Sci. Ther. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 102e.
4. Neuroendocrine-immune crosstalk in vertebrates and invertebrates: implications for host defence / G. E. Demas, Sh. A. Adamo, S. S. French // Functional Ecology. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 29–39.
5. Neural regulation of hematopoiesis, inflammation, and cancer / M. Hanoun, M. Maryanovich, A. Arnal-Estapé, P. S. Frenette // Neuron. – 2015. – Vol. 86, № 2. – P. 360–373.

6. Kenney M. J. Autonomic nervous system and immune system interactions / M. J. Kenney, C. K. Ganta // *Compr. Physiol.* – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 1177–1200.
7. Heart rate, heart rate variability and inflammatory biomarkers among young and healthy adults / S. Aeschbacher, T. Schoen, L. Dörig // *Ann. Med.* – 2017. – Vol. 49, № 1. – P. 32–41.
8. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Correlations between parameters EEG, HRV and immunogram / A. B. Kul'chyns'kyi, A. I. Gozhenko, W. Zukow, I. L. Popovych // *J. Educ. Health and Sport.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 53–71.
9. Краснов Л. А. Мониторирование и анализ ритма сердца технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине: учеб. пособие / Л. А. Краснов, В. П. Олейник. – Харьков: ХАИ, 2014. – 84 с.
10. Метод определения (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче / Г. В. Зубков, В. Д. Петришин, В. А. Чипиженко, А. А. Анискина // *Сб. науч. тр. Харьковского мед. ин-та.* – 1974. – Вып. 109. – С. 77–81.
11. Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения функциональной подготовленности спортсменов: материалы VI всерос. симп. / Отв. ред. Н. И. Шлык, Р. М. Баевский – Ижевск: Издательский центр «Удмуртский университет», 2016. – 608 с.
12. Mechanisms of cancer-related fatigue / J. L. Ryan, J. K. Carroll, E. P. Ryan et al. // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 22–34.
13. Fuchs E. Psychosocial stress affects pineal function in the tree shrew (*Tupaia belangeri*) / E. Fuchs M. Schumacher // *Physiol. Behav.* – 1990. – Vol. 47, № 4. – P. 713–717.
14. Chronic stress decreases the expression of sympathetic markers in the pineal gland and increases plasma melatonin concentration in rats / A. Dagnino-Subiabre, J. A. Orellana, C. Carmona-Fontaine et al. // *J. Neurochem.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1279–1287.
15. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник // 4-е вид. перероб. і допов. – К., 2010. – 552 с.

Иваненко М.О.

Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева
Национальной академии медицинских наук Украины

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА ЭТАПАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ**Аннотация**

В статье рассматриваются особенности изменения уровней мелатонина у больных раком тела матки с различными типами вегетативной регуляции на этапах противоопухолевого лечения. Учитывая важную роль вегетативной нервной системы в реализации про- и противовоспалительных процессов, определение типов вегетативной регуляции у онкологических больных в связи с индивидуальными особенностями иммунного ответа на противоопухолевое лечение позволит сформировать группы пациентов, нуждающихся в специфической иммунокоррекции. Применение дифференциального подхода к выбору иммуностропных препаратов для больных с различными типами вегетативной регуляции позволит улучшить переносимость противоопухолевой терапии и улучшить качество жизни.

Ключевые слова: рак тела матки, иммунный статус, мелатонин, лучевая терапия.

Ivanenko M.O.

Grigoriev Institute for Medical Radiology
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine

CHANGE IN MELATONIN LEVEL IN PATIENTS WITH UTERINE BODY CANCER WITH DIFFERENT TYPES OF VEGETATIVE REGULATION DURING THE STAGES OF ANTITUMOR TREATMENT**Summary**

The article deals with the features of melatonin level changes in patients with uterine body cancer with different types of vegetative regulation at the stages of antitumor treatment. In view of the important role of the autonomic nervous system in the implementation of pro- and anti-inflammatory processes, determining the types of autonomic regulation in cancer patients in connection with the individual characteristics of the immune response to antitumor treatment will form groups of patients requiring specific immune correction. The use of a differential approach to the selection of immunotropic drugs for patients with different types of vegetative regulation will improve the transfer of antitumor therapy and improve the quality of life.

Keywords: hysterocarcinoma, immune status, melatonin, radiotherapy.