

Редакционный совет

Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)
Виталис Бриедис (Литва)
А.И. Гризодуб (Украина)
Н.Т. Джайнакбаев (Казахстан)
Милан Земличка (Чешская Республика)
М.К. Мамедов (Азербайджан)
Е.В. Матвеева (Украина)
Б.К. Махатов (Казахстан)
И.А. Наркевич (Россия)
Т.М. Нургожин (Казахстан)
Д.А. Рождественский (Россия)
Росс Самир Анис (США)
Сергеев В.Ю. (Россия)
Станкевичюс Э. (Литва)
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)

Координатор
Ф.Э. Сулеева

Специалист
А.Ж. Манатова

Дизайн и верстка
А.В. Беккер,
А.Б. Рахметова



Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы,
пр. Абылай хана, 63, оф. 215,
тел.: +7 (727) 273 03 73,
+7 (747) 373 16 17 (whatsApp).
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
www.pharmkaz.kz

Редакционная коллегия

Н.И. Гунько
У.М. Датхаев
М.И. Дурманова
П.Н. Дерябин
Н.А. Жуманазаров
И.Р. Кулмагамбетов
Р.С. Кузденбаева
В.Н. Локшин
А.И. Нуртаев
А.У. Тулегенова
Ж.А. Сатыбалдиева

Отпечатано в типографии

ОО «Казахское общество слепых».
РК, г. Алматы, ул. Айша-биби, 259.
Телефоны: 8 (727) 290 82 13, 290 83 82
Дата издания: 25.12.2019 г.
Тираж: 600 экз. Заказ №143
Периодичность: 1 раз в месяц.

Территория распространения

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан, Латвия,
Литва, Пакистан, Турция

Журнал зарегистрирован Министерством
культуры, информации и общественного согласия
Республики Казахстан.
Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж
от 19.03.2003 г.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕСМИ БӨЛІМ	4
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	10
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
ХУСАИНОВ Т.Э., СИХЫМБАЕВ М.Д., КАРАМАМУД-ОГЛЫ Д.Х. Применение лекарственного препарата «Пермиксон» в комплексной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы	15
ГОНЧАРОВА Т.Г., ВАСИЛЬЕВА Г.С., РАДЧЕНКО А.С. Модифицирующее влияние мелатонина и ютинола на эффективность химиотерапии	21
АМАНОВ А.Т., АЗИЗОВ Ш.М., БАЙМАГАМБЕТОВ Ж.К., МАКАЖАНОВ М.А., ХАХАЗОВ Я.З. Клиническая эффективность и безопасность лекарственного препарата «Синегра® LONG» для лечения преждевременной эякуляции.....	28
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ	
КАНТУРЕЕВА А.М., УСТЕНОВА Г.О. Поиск новых лекарственных растений с антиоксидантной активностью, произрастающих в Казахстане.....	34
КОЗЫКЕЕВА Р.А. Изучение микробиологической чистоты растения <i>Agrimonia asiatica Juz</i>	37
ЖАНДАБАЕВА М.А., КОЖАНОВА К.К., АМИРХАНОВА А.Ш., БОШКАЕВА А.К. Тюринген үлбірегі (<i>Lavatera thuringiaca</i> L.) дәрілік өсімдік шикізатының кейбір сынау әдістерін анықтау	40
НАРОДНАЯ МЕДИЦИНА	
ТЛЕУБАЕВА М.И., ЕРКАСЫМОВА А.Е., ИШМУРАТОВА М.Ю., ДАТХАЕВ У.М., АБДУЛЛАБЕКОВА Р.М. Применение в народной медицине портулака огородного	43
КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА	
СЕМБАЕВА Б.Е., ТОГУЗБАЕВА Г.О. Получение, хранение, раздача и утилизация лекарственных средств медицинскими сестрами в учреждениях здравоохранения	47

ГОНЧАРОВА Т.Г.¹, ВАСИЛЬЕВА Г.С.¹, РАДЧЕНКО А.С.²,

¹Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Казахстан, ²Государственный университет «Дубна», Россия

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЮТИНОЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

Мелатонин является природным антиоксидантом и способствует увеличению выработки клеток Т-хелперов в организме. Он может помочь людям, страдающим от рака груди, гепатоцеллюлярной карциномы и меланомы. Так как меланин снижает оксидативный стресс, прием мелатонина в виде БАД под наблюдением врача-натуропата может послужить эффективным протоколом для снижения последствий химиотерапии и лучевой терапии. [13]

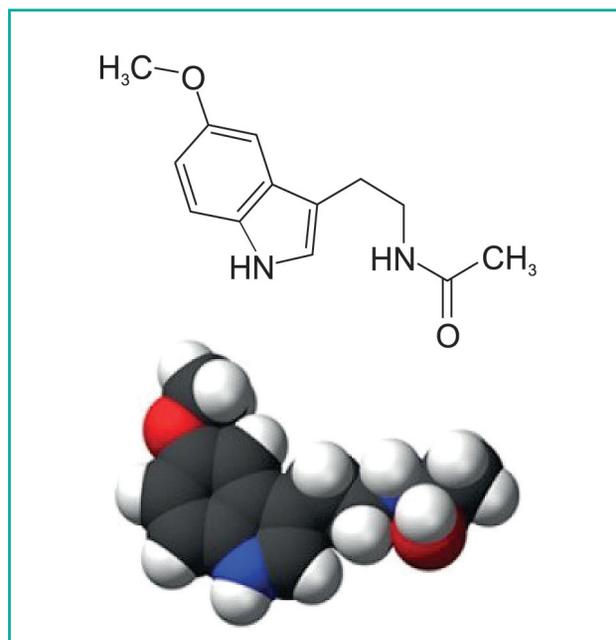
АННОТАЦИЯ

В настоящей работе показано модифицирующее влияние гормональных препаратов «Ютинол» и «Мелатонин» (как общих корректоров биоритмов организма) на развитие опухоли и эффективность химиотерапии.

Объектами нашего исследования стали белые беспородные крысы, трансплантируемая опухоль крыс (лимфосаркома Плисса), мелатонин, ютинол.

Исследование ростовых характеристик опухоли при помощи кинетического анализа показало, что ютинол и мелатонин в сверхмалых дозах являются хорошими протекторами при развитии злокачественных новообразований. Однако, при самостоятельном применении (без соответствующего противоопухолевого лечения), действие их неоднозначно и может приводить к обратному результату. Использование же этих препаратов в качестве модификаторов химиотерапии показало высокую эффективность, что отражено в хронотерапевтических показателях изменения объема опухоли и продолжительности жизни.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, химиотерапия, гормональные препараты, корректоры ритма, модификация, ютинол, мелатонин.



ВВЕДЕНИЕ

Известно, что развитие новообразований влечет за собой существенные нарушения биоритмической деятельности различных функциональных показателей, иммунологической реактивности организма, гематологических показателей [1], содержания в крови мелатонина [2], температуры тела и опухоли. [3]

Существенные изменения, вплоть до инверсии, наблюдались в суточном ритме температуры тела крыс и мышей после трансплантации им новообразования [4]. Появлялись ультрадианные компоненты при сглаживании циркадианных, соотношение которых в процессе роста менялось. Однако тот факт, что суточный ритм, претерпевающий ряд структурных изменений в процессе злокачественного роста, в основе своей воспроизводит, дает основание использовать ритм температуры в качестве универсального маркера чувствительности опухоли и резистентности организма к противоопухолевым воздействиям.

Исследования авторов свидетельствуют, что проведение химио- и лучевой терапии в часы физиологического подъема температуры тела и опухоли больных со злокачественными опухолями в два раза (и даже

больше) эффективнее и снижает или полностью предотвращает проявление лекарственных токсикозов [3], что явилось обоснованным основанием для выбора оптимального времени химиотерапевтического воздействия в настоящих исследованиях. Терапевтическая эффективность злокачественных новообразований связана не только с соответствующим лечебным воздействием, но и с необходимостью коррекции нарушенных физиологических функций организма, гормонального статуса, восстановлением биоритмологического равновесия, повышением защитных сил организма. С учетом того, что десинхроноз многих физиологических показателей еще более усугубляется при химио- или лучевой терапии, для исследований модифицирующего влияния на рост, развитие и лечение опухоли нами выбраны препараты, которые являются одновременно и корректорами ритма, и гормональными.

Одним из наиболее необходимых компонентов для жизнедеятельности клеток физиологи считают гормон мелатонин, который синхронизирует организм с ритмами дня и сезона. Динамика выработки мелатонина определяется цикличностью смены дня и ночи на протяжении суток. [5]

Свет, воздействуя на центральные анализаторы, тормозит выработку мелатонина следующим нейронным путем: сетчатка глаза – ретино-гипоталамический тракт – симпатические ганглии – эпифиз. При отсутствии освещения выработка мелатонина стимулируется. Пик приходится именно на ночные часы. С 11 часов вечера до 7 часов утра вырабатывается 70% от суточной продукции гормона. Мелатонин считается «субстратом сна». Повышение его уровня в крови сопровождается легкой эйфорией и быстрым развитием глубокого и качественного сна, что является необходимым условием для полноценного протекания регенерационных процессов. [6]

Еще одной важной функцией мелатонина считаются его защитные свойства от ядовитого эффекта кислорода, который, участвуя в окислительных процессах организма, одновременно продуцирует свободные радикалы, повреждающие клеточные мембраны и разрушающие ДНК. По достижении 25-летнего возраста выработка мелатонина в человеческом организме снижается, и это обстоятельство коррелирует с развитием одряхления на всех уровнях жизнедеятельности органов и снижением иммунитета. Повреждения, вызванные свободными радикалами, ослабляют мышцы, снижают интеллект в процессе старения и способствуют развитию 60 серьезных неинфекционных заболеваний, включая рак. [7]

Мелатонин может оказаться полезным для борьбы со злокачественными образованиями, так как обнаружен суточный дисбаланс мелатонина у больных раком из-за отсутствия его выделения в ночное время. Содержание мелатонина у большинства пациентов было на 60-65% меньше, чем у здоровых людей [8]. Такое заниженное количество мелатонина объяс-

няется нарушениями эндокринной системы, которые ослабляют иммунитет.

Мелатонин, вводимый пациентам перорально, приводил к эффективным результатам, особенно если его применяли сразу после обнаружения опухоли и до хирургического вмешательства. Повышение эффективности лечения больных с распространенным раком наблюдали при использовании мелатонина в сочетании с Интерлейкином-2. [2]

Исследования Уолтера Пьерпаоли и Уильяма Ригельсона показывают, что мелатонин может поддерживать иммунную систему, предохранять клетки от разрушения, замедлять рост опухолей, уменьшать риск сердечных заболеваний [8]. Так, Вашуркина И.М. [9] показала, что сочетанное использование химиолучевой терапии с мелатонином и мексидолом характеризуется положительными патоморфологическими изменениями в ткани первичного опухолевого узла.

Применение мелатонина (melatonin) – гормона эпифиза, который является «водителем» ритма в организме, управляя множеством регенерационных и иммунных систем, в онкологической практике имеет особое значение.

Научные исследования показывают, что многие болезненные состояния, в том числе онкологические заболевания, связаны также с низким содержанием ДГЭА (дегидроэпиандростерона) в крови, и который является одним из основных стероидных гормонов организма. Согласно научным исследованиям, снижение уровня ДГЭА у человека – это индикатор старения и восприимчивости к болезням. Продукция ДГЭА прогрессирующе снижается, начиная с 25-летнего возраста. В 40, 50 и 60 лет выработка составляет, соответственно, 50%, 25% и 5-10% от необходимого уровня, а перед смертью уровень ДГЭА в крови у большинства больных варьирует в пределах 0-5%. [8,10]

ДГЭА стимулирует адаптивную и регулятивную функции эндокринной, нервной и иммунной системы за счет биохимического преобразования (по мере необходимости) в основные гормоны типа эстрогена, тестостерона, прогестерона, кортикостерона и ряда других, что положительно сказывается на состоянии всего организма в целом. Большинство исследователей-геронтологов считает, что поддержание количества ДГЭА на уровне, соответствующем 20-летнему возрасту, является необходимым условием для долгой и активной жизни. В организме, обладающем высоким уровнем ДГЭА, раковая трансформация невозможна. Поэтому поддержание нормального уровня ДГЭА можно считать надежной защитой от рака. [8,10]

Ютинол (youtinol) – сильный антиоксидант, улучшающий состояние сердечно-сосудистой системы, микроциркуляторного русла и укрепляющий стенки кровеносных сосудов. Также он нейтрализует свободные радикалы, предотвращая тем самым развитие злокачественных опухолей и перерождение доброкачественных опухолей. Для достижения вышеназванных

целей ютинол используется в комплексе с экстрактами из трех видов диоскореи, включая дикорастущий мексиканский ямс, экстракты люцерны и *alginate*. В основе ютинола – дегидроэпиандростерон (ДГЭА), который играет роль прогормона, из которого в организме образуются 27 гормонов.

Ютинол способствует нормализации выработки адаптивных гормонов, особенно глюкокортикоидов, избыток которых является одной из причин иммунодефицита. Эффективность ютинола проявляется в повышении энергетического тонуса, наращивании мышечной массы, улучшении состояния костных тканей, предотвращении остеопороза, стимуляции регенерации костной ткани. Он усиливает анаболический аспект белкового обмена, что улучшает деятельность всех органов и систем, особенно сердца, головного мозга, печени, кроветворения, иммунитета, гармонизирует деятельность эндокринной системы, корректирует все дисгормонозы, предотвращает развитие новообразований в молочной железе, матке, корректирует жировой и углеводный обмен, стимулирует процессы липолиза, снижает уровень содержания липидов в крови. Ютинол положительно влияет на деятельность поджелудочной железы, выводит свободные радикалы, отдаляет наступление старости, омолаживает организм в целом, предотвращая перерождение доброкачественных опухолей в злокачественные и повышая регенерацию тканей и внутренних органов. [10]

В настоящее время во многих странах препараты мелатонина и ютинола зарегистрированы в качестве биологически активных добавок, которые, в основном, рекомендуются только для улучшения сна, а не для общих корректоров ритма.

Все положительные аспекты действия мелатонина и ютинола еще до конца не изучены, однако могут стать перспективной темой для научных исследований.

Особенно перспективно их применение при патологиях в случаях, когда необходима коррекция ритма, при отравлении гормональных органов, элиминации десинхронозов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования мы определили изучение модифицирующих свойств гормональных препаратов ютинола и мелатонина для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальных исследованиях нами использовались белые беспородные крысы-самцы, с массой тела от 100 до 140 г, которым в стандартных условиях трансплантировали лимфосаркому Плисса (ЛСП). Выбор штамма обусловлен устойчивостью ЛСП к химиотерапевтическим воздействиям.

Трансплантация образовавшейся злокачественной опухоли осуществлялась введением гомогената

(подкожно) крысам: по 0,3 см³ в область бедра. Гомогенат опухоли получен путем измельчения опухоли ЛСП в гомогенизаторе, с последующим разведением полученной кашицы стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:3.

Для исследований модифицирующего влияния гормональных препаратов ютинола и мелатонина на развитие ЛСП и на эффективность и токсичность хронотерапии использовались биологически активные добавки Youthinol и Megatonin производства Neways (США).

Учитывая собственный опыт и указания Яременко К.В., Пашинского В.Г. [10], что для коррекции биоритмов лучше использовать малые дозы препаратов, мы приняли решение исследовать корректирующее воздействие мелатонина и ютинола в сверхмалых (гомеопатических) дозах. Препараты готовились до разведения 10⁻⁵ на 30% спирте. Последнее, шестое, разведение осуществляли на дистиллированной воде непосредственно перед каждым применением, которая применялась в определенные часы диурнального ритма вместо обычной питьевой воды.

Эффективность и токсичность проводимой химиотерапии опухолей исследовались на примере цитостатика метотрексата, вводимого в дозе 0,4 мг/100 г в оптимальное для каждого животного время, выбранное по результатам термометрии.

Термометрию у крыс проводили с помощью электротермометра ТЭМП-1 ректально в трех точках опухоли. По графикам почасовых значений температуры тела и опухоли время выбиралось индивидуально для проведения терапевтического воздействия и для каждого животного. За оптимальное время проведения химиотерапии устанавливался период максимального повышения температуры в диурнальном ритме по построенным ранее термограммам тела и опухоли.

Кинетический анализ роста опухолей всех экспериментальных групп проводился с определением следующих параметров:

V – предэкспоненциального множителя (определяющего активный опухолевый остаток, дающий начало росту опухоли после трансплантации);

φ – коэффициента самоускорения опухоли (характеризующего скорость опухолевого роста);

T* – времени удвоения опухолевой клеточной генерации.

Сначала строились кинетические кривые для всех животных. Для каждого животного определялись V и φ. Далее методом совмещения строилась средняя кинетическая кривая с определением средних значений V и φ, время удвоения T* опухолевой клеточной генерации. Далее рассчитывали процент регрессии опухолей.

О биоритме чувствительности опухоли к лечебным воздействиям судили по хронотерапевтическому индексу (Chronotherapeutic Index – ЧИТИ), рассчитанному для каждого животного по формуле [12]:

$$CNTI=RST \cdot TVC,$$

где

RST (Relative Time of Survival for individual Animals) – относительное время выживания отдельных особей в опыте к общему среднему времени выживания всех леченых особей (100%) независимо от выбора времени лечения;

TVC (Change of Tumour Volume of individual Animals in several Time after Therapy according to circadian cosinus Curve) – изменение объема опухоли отдельных особей во времени после лечения (V2) относительно объема этой же опухоли за час до лечения (V1), выраженное как коэффициент при лечении с учетом косинусной временной кривой.

Ошибку средней арифметической и критерий достоверности различий (t) рассчитывали общепринятым способом. Результаты считались надежными при $t \geq 3$ и

p (указывающего на статистическую значимость различий), равным или меньшим 0,05, за исключением того, что при вычислении процентов показатель существенной разницы (t) считали достоверным на уровне 1,7 или превышающем его. Всего нами проведено 2 серии экспериментов на 240 животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модифицирующее влияние ютинола и мелатонина (результат коррекции ими биоритмов) на развитие трансплантируемой опухоли крыс лимфосаркомы Плисса проводилось в первой серии экспериментов на 120 белых беспородных крысах, которым трансплантировали гомогенат опухоли подкожно в область бедра. Все животные были пронумерованы. На 4-е сутки после трансплантации ЛСП животных делили на 5 групп, равных по численности (таблица 1).

Таблица 1 – Экспериментальные группы животных

Группы	Воздействие	Время воздействия гормональных препаратов
I группа	Контроль	Животных круглосуточно поили обычной водой
II группа	Мелатонин	Животных с 9 до 18 часов поили обычной водой, а с 18 до 9 часов водой с мелатонином
III группа	Ютинол	Животных с 9 до 18 часов поили водой с ютинолом, а с 18 до 9 часов обычной водой
IV группа	Мелатонин+ютинол	Животных с 9 до 18 часов поили водой с ютинолом, а с 18 до 9 часов водой с мелатонином
V группа	Мелатонин+ютинол	Животных с 9 до 18 часов поили водой с мелатонином, а с 18 до 9 часов водой с ютинолом

Световой режим во время всего эксперимента был обычным. Отличие очередности применения ютинола и мелатонина в IV и V группах обусловлено тем, что крысы являются преимущественно ночными животными, и их суточный ритм активности отличен от ритма человека.

На 11-е сутки после трансплантации опухоли (по достижении опухолей пальпируемых размеров) исследовалась динамика роста новообразований с ежедневным определением их объемов и до естественной смерти животных.

Замеры опухолей производились в трех измерениях при помощи специально приспособленного для этих целей штангенциркуля. По данным измерений вычисляли объемы опухолей и регистрировали продолжительность жизни крыс. Затем проводили кинетический анализ роста опухолей и подсчитывали процент их регрессии.

Как видно из данных таблицы 2, показатели активного опухолевого остатка при действии мелатонина и сочетанном действии мелатонина с ютинолом в IV группе почти не отличались от показателей контрольной группы ($V=0,02 - 0,03 \text{ см}^3$), тогда как действие ютинола и ютинола в сочетании мелатонином в V группе увеличивало этот показатель в 5 и 6 раз соответственно. Результаты кинетического анализа представлены в таблице 2.

Коэффициент самоускорения (ϕ) несколько увеличивался под влиянием мелатонина (по сравнению

с контролем), заметно уменьшался в III и V группах, оставался почти неизменным в IV группе.

Таблица 2 – Ростовые характеристики ЛСП при действии мелатонина и ютинола

Группы	V (см ³)	ϕ (сутки) ⁻¹	T*(час)	Процент регрессии (%)
I группа	0,02	0,36	46,0	-
II группа	0,02	0,39	42,5	16,7
III группа	0,10	0,25	66,2	42,8
IV группа	0,03	0,33	50,2	50,0
V группа	0,12	0,24	69,0	55,8

Еще более убедительно об этом говорят показатели времени удвоения опухолевой клеточной популяции (T). Если в «мелатониновой» группе оно несколько сокращалось, то в IV группе немного увеличивалось и резко удлинялось в III и V (особенно) группах.

Регрессия опухолей, не наблюдающаяся в контрольной группе, отмечается в «мелатониновой» группе у 16,7% животных, существенно увеличиваясь в «ютиноловой» группе (до 42,8%) и обеих сочетанных группах (до 50,0% и 55,8%).

Судя по регрессии опухолей и кинетическому анализу их роста, ютинол вызывает выраженное торможение роста новообразований при регрессии почти у 50% животных, тогда как мелатонин оказывает неоднозначное воздействие. Так, у 16,7% животных наблюдается полная регрессия опухолей, у остальных – даже некоторая стимуляция опухолевого роста. Сочетан-

ное применение гомеопатических препаратов ютинола и мелатонина приводит к менее выраженному эффекту, чем один ютинол. Это в случаях, когда животных с 9 до 18 часов поили водой с ютинолом, а с 18 до 9 часов – с мелатонином (регрессия опухолей у 50% животных и почти неизменная скорость роста у оставшихся животных). Большую эффективность наблюдали в случаях, когда животных с 9 до 18 часов поили водой с мелатонином, а с 18 до 9 часов – с ютинолом. Последний факт объясняется тем, что крысы ведут, в основном, ночной образ жизни, поэтому время применения препаратов, особенно мелатонина, играет определяющую роль при соблюдении разных периодов их воздействия в диурнальном ритме.

Следовательно, для общей коррекции биоритмов, осуществляемой перед специфическим противоопухолевым воздействием (то есть лучевой или химиотерапией), лучше использовать один ютинол или же ютинол в сочетании с мелатонином в соответствии с суточным ритмом. На человеческий организм ютинол воздействует наиболее эффективно в утренние часы, а мелатонин – вечером.

Исследования модифицирующего влияния коррекции гомеопатическими препаратами мелатонина и ютинола в малых дозах на эффективность химиотерапии метотрексатом проводились в ходе второй серии экспериментов на 120 животных, которым трансплантировали лимфосаркому Плисса. На 4-е сутки после трансплантации животные были пронумерованы и разделены на группы, аналогично первому эксперименту (таблица 1), и начато применение гормональных препаратов.

На 11-е сутки после применения исследуемых препаратов животным всех групп проводили диурнальную хронотермометрию (с 8 до 18 часов через каждые 2 часа) с замерами температуры тела (ректальной) и опухоли. Затем строились индивидуальные диурнальные кривые.

В ходе регистрации ректальной температуры и температуры опухолей у каждого животного мы отмечали, что максимум показателей у отдельных крыс приходился в разное время суток, в связи с чем все индивидуальные суточные кривые температуры были сгруппированы по собственному максимуму, зафиксированному в одно и то же время. Пример показателей, полученных на основе определенного времени хронотерапии, приведен на рисунке 1. Для конкретного животного было выбрано оптимальное время для химиотерапии – с 16 до 18 часов.

Затем на следующие сутки после хронотермометрии животным всех групп вводили однократно подкожно метотрексат в период максимальной температуры в диурнальном ритме (например, с 16 до 18 часов, согласно примеру на рисунке 1). Время выбиралось индивидуально для каждого животного. До и после 48 часов введения метотрексата делали замеры опухолей с вычислением их объемов и контрольные замеры ректальной температуры у животных. Крысы доживали до документальной регистрации данных о дате и времени смерти в целях ежедневного замера объемов опухолей.

Во время эксперимента, начиная с 4-го дня после трансплантации и до момента смерти, животных поили водой с гормональными корректорами в соответствии с принадлежностью к группе исследования (таблица 1).

Далее по выше приведенным формулам рассчитывали хронотерапевтические показатели. Ближайший терапевтический эффект, определяемый показателем TVC, был достоверно выше по сравнению с контрольной группой (0,99) во всех опытных группах при разделном и сочетанном применении мелатонина и ютинола. Особенно это отличие было заметно у подопытных животных в V группе наблюдения. Еще более убедительным это различие оказалось при расчетах RST (показатель продолжительности жизни) и обобщенного хронотерапевтического индекса ChTI (таблица 3).

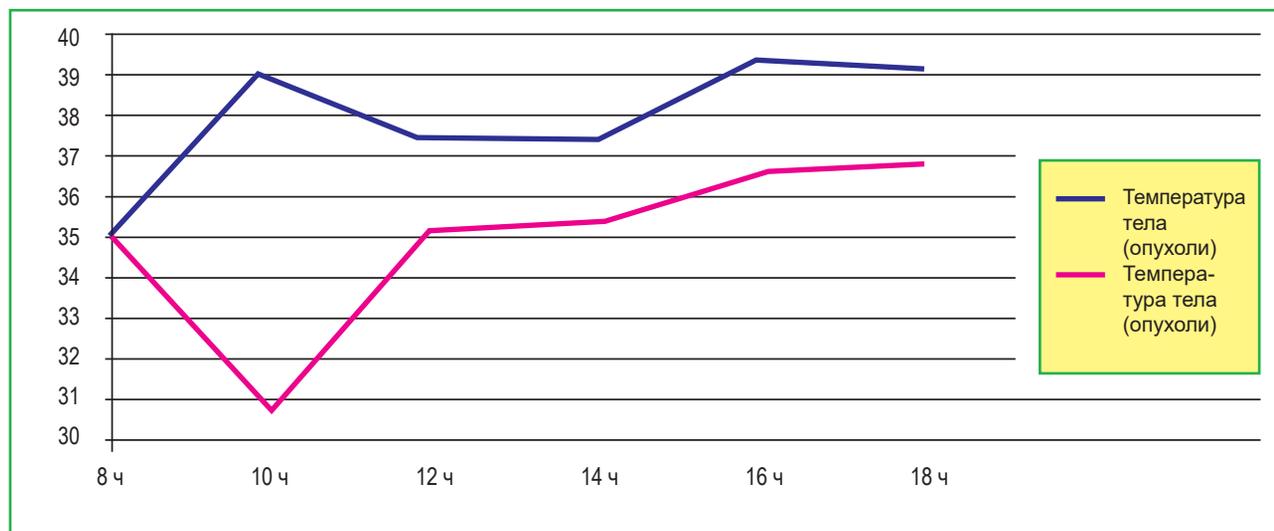


Рисунок 1 – Показатели диурнальных индивидуальных кривых температуры тела и опухоли для выбора оптимального времени хронотерапии

Таблица 3 – Хронотерапевтические показатели крыс с ЛСП в ходе лечения метотрексатом и коррекции мелатонином и ютинолом

Группа	TVC	RST	ChTI
I группа	0,99±0,17	86,7±17,0	88,6±21,7
II группа	2,41±0,62	91,0±26,4	216,0±73,0
III группа	2,27±0,79	120,0±40,0	280,8±80,1
IV группа	1,65±0,42	97,6±31,3	167,7±88,7
V группа	2,45±0,58	126±38,0	318,2±85,1

Таким образом, раздельное использование корректоров мелатонина и ютинола приводило к усилению терапевтического эффекта в 2,5-3,2 раза. При сочетанном воздействии обоих препаратов, применяемых согласно суточному ритму активности животных (V группа), этот эффект можно увеличить в 3,6 раза.

Не менее интересным стал установленный нами факт, что смещение акрофаз ректальной температуры согласно результатам, полученным при контрольной термометрии, оказалось менее всего выраженным в V группе, что еще раз убеждает в правильности избранного нами научного подхода.

ВЫВОДЫ

Нами установлено, что применение мелатонина и ютинола в малых дозах в качестве корректоров нарушенных биоритмов способствует выраженному торможению роста ЛСП.

При этом воздействие мелатонина или ютинола, направленное на нормализацию биоритмов в организме животных (носителей опухолей), существенно усиливает противоопухолевое действие препаратов, в частности, метотрексата.

Следует отметить, что самостоятельное применение ютинола и мелатонина без специфической противоопухолевой терапии не всегда может привести к положительному эффекту, а иногда даже нанести вред организму, пораженному опухолью. Поэтому необходимо применять их только в сочетании с химиотерапией и лучевой терапией новообразований.

Используя химиотерапевтические препараты, в частности, метотрексат, совместно с гормональными препаратами «Ютинол» и «Мелатонин» (в малых дозах) для общей коррекции биоритмов организма, нарушенных развитием злокачественного новообразования, можно значительно повысить эффективность противоопухолевой терапии и добиться продолжительности жизни пациентов.

Подтверждением правильности сделанных нами выводов могут служить результаты исследований [12],

в которых также показано наличие хрономодулирующего действия мелатонина, реализуемого посредством механизма feedsideward, то есть совокупности всех взаимных регуляторных связей мелатонина. Причем, при применении малых доз мелатонина нарушение синтеза ДНК в клетках mF экспериментальной миеломы лисы было также обусловлено синхронизацией циркадианных ритмов.

Считаем, что результаты исследований имеют важное практическое значение для клинической онкологии. Ценность в том, что они нацеливают клиницистов на изменение тактики лечения онкологических больных, в которую будут входить методики восстановления нарушенной хроноструктуры гормональных отправлений во время проводимой химиотерапии с учетом биоритмов организма.

SUMMARY

GONCHAROVA T.G.¹, VASILYEVA G.S.¹, RADCHENKO A.S.²,

¹Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Kazakhstan, ²State University "Dubna", Russia

MODIFYING INFLUENCE OF MELATONIN AND YOUTINOL ON THE EFFICIENCY OF CHEMOTHERAPY

The work shows the modifying effect of the hormonal preparations Youtinol and Melatonin, as general corrector of the body's biorhythms, on the development of the tumor and the effectiveness of chemotherapy. Object of study: white outbred rats, transplanted tumor – Pliss lymphosarcoma in rats, Youtinol and Melatonin. Equipment used: electrothermometer.

Research methods: determination of rat rectal temperature, tumor transplantation, chemotherapeutic effect, determination of growth parameters, kinetic analysis of tumor growth, determination of chronotherapeutic index.

The study of the growth characteristics of the tumor using kinetic analysis showed that Youtinol and Melatonin in ultra-low doses are good protectors by the development of malignant neoplasms. However, with their independent use (without appropriate antitumor treatment), their effect is ambiguous and can lead to the opposite result. The use of these drugs as chemotherapy modifiers has shown high efficiency, which is reflected in chronotherapeutic indicators of changes in tumor volume and life expectancy.

Keywords: malignant neoplasms, chemotherapy, hormonal drugs, rhythm correctors, modification, melatonin, youtinol.

Литература:

1. Малышева Л.А. Хронобиологические характеристики некоторых показателей периферической крови при злокачественном росте. // Автореф. дисс. канд. – Алматы, 1993, 23 с.
2. Сорочан П.П., Громакова И.С., Прохач Н.Э., Громакова И.А., Иваненко М.О. Применение мелатонина в онкологической практике. – Международный медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 104-110.

3. Гончарова Т.Г., Радченко А.С., Васильева Г.С., Аюпов Ф.Т. Хронобиологический подход как метод планирования и оценки лучевой терапии больных раком шейки матки. // *Материалы VI научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в рекреации здоровья населения»*. – Владикавказ, 2018, с. 27-37.
4. Гончарова Т.Г. Хронотермометрия и хронотерапия опухолей. // *Дисс... канд. биол. н.* – Алматы, 1994, 139 с.
5. Мелатонин в норме и патологии. / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И., Малиновской Н.К., Анисимова В.Н. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2004, 308 с.
6. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим Севера и возрастная патология. – Петрозаводск: ПетроПресс, 2012, 128 с.
7. Онкогеронтология: Руководство для врачей. / Под ред. Анисимова В.Н., Беляева А.М. – СПб: Издательство АННО «Вопросы онкологии», 2017, 512 с.
8. Пьерпаоли У., Регельсон У. Чудо мелатонина. [Пер. с англ.]. – М.: Бином: Вост. кн. компания, 1997, 252 с.
9. Вашуркина И.М. Влияние мелатонина на терапевтическую эффективность и токсичность комбинированной противоопухолевой терапии при экспериментальной неоплазии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.03.06. – Саранск: ГОУВПО «Мордовский государственный университет», 2013, 99 с.
10. Рязова Г.И. Использование трав *Neways* при различных терапевтических заболеваниях. // *Сб. статей Всероссийской конференции врачей*. – Москва, 1997, с. 5-9.
11. Яременко К.В., Пашинский В.Г. Профилактика и лечение злокачественных опухолей с использованием природных средств: руководство для врачей. – Москва: Диля, 2014, 256 с.
12. Halberg F. Hard ware and software for chronobiologic approaches to cancer treatment and prevention. – *Chronobiologia*. – 1986. – Т. 13. – №14. – P. 355-359.
13. Salvador Sánchez-de la Peña, Chibisov S.M., Kirichek A.A., Kharlitskaya E.V., Frolov V.A. Hormone secreted by the pineal gland. – Melatonin feedsward involvement in cancer growth. – *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2011. – №4. – С. 7-15.
14. Halberg F., Cornélissen G., Halberg E., Mainardi G., Hermida R.C., Tarquini B., Hillman D.C., Wang Z.R. Toward chronobiologic optimization of nutrition for cancer treatment and broad disease prevention. In: Roche AF, ed. *The Role of Nutrients in Cancer Treatment, Report of the 9th Ross Conference on Medical Research*. – Columbus: Ross Laboratories, 1991, p. 2-9.
13. Гринблат Б. Диагноз – рак: лечиться или жить? Альтернативный взгляд на онкологию. – Москва: МедАльтернатива. инфо, 2017, 35 с. [Электронный ресурс]: <https://medalternativa.info/entry/melatonin-protiv-raka/>.

Острый приступ геморроя ?

Поможет Гинкор Форт®!
Симптоматическое лечение при остром приступе геморроя.
Как принимать:
 по 3 или 4 капсулы в день, во время еды.
Курс лечения – 7 дней.

Венозно-лимфатическая недостаточность ? Острый приступ геморроя ?

Поможет Гинкор Форт®!
ПОЧЕМУ?

1. Гинкор Форт®: повышает устойчивость стенки капилляров к повреждению, уменьшает проницаемость сосудистых стенок, улучшает микроциркуляцию и венозный кровоток.
2. Снижает болевые ощущения.
3. Гинкор Форт® усиливает возврат венозной крови в правые отделы сердца благодаря наличию в его составе гептаминола гидрохлорида.

Варикоз, венозно-лимфатическая недостаточность ?

Поможет Гинкор Форт®!
При венозно-лимфатической недостаточности снимет симптомы:
 ощущение тяжести, парестезии и боли в ногах.
Как принимать:
 по 1 капсуле утром и по 1 капсуле вечером.
Суточная дозировка: 2 капсулы.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению. Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.