

УДК: 616-008:611.24-006.6:612-014.426

МЕЛАТОНИНОБРАЗУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ

© 2004 г. *М.Б.Козлова, Т.И.Кучерова, С.Г.Чилингарянц, М.В.Кошубина*

It was stated that melatonin – forming pineal activity is greatly suppressed. Alternative magnetic field may have either activatory and inhibitory effect on pineal hormonal-forming function.

Со времени открытия мелатонина не ослабевает интерес к этому основному гормону эпифиза.

Установлено, что мелатонин обладает широким спектром биологического действия: влияет на обменные процессы, регулирует суточные и сезонные ритмы [1], оказывает стимулирующее действие на иммунную систему, имеет выраженные антистрессорные свойства [2,].

В последние годы сложилось представление об онкостатическом эффекте действия мелатонина, который обусловлен такими его свойствами, как высокая антиоксидантная и антимуtagenная активность, способность ингибировать клеточную пролиферацию, влиять на функциональное состояние иммунной системы, подавлять онкогенное действие стресс-факторов [4].

При анализе работ, посвященных исследованию мелатонина в биологических жидкостях больных раком, отмечена неоднозначность результатов. По данным одних авторов, на ранних стадиях развития опухоли содержание мелатонина в сыворотке крови увеличено [5], другие не выявили различия в содержании этого гормона у больных по сравнению со здоровыми людьми или отмечали значительное снижение его концентрации в крови и моче [6,7].

Есть данные, свидетельствующие об угнетении ночного пика экскреции мелатонина при гормонально зависимых опухолях [4], а у больных раком желудочно-кишечного тракта выявлено, что пик секреции мелатонина приходится не на темное, а на светлое время суток [8].

Ряд авторов считают, что оценка уровня мелатонина в крови и почечная экскреция 6-сульфатоксимелатонина (6-SOM) может быть использована в диагностических и прогностических целях [9].

Совокупность целого ряда антибластомогенных свойств, которые сочетает в себе мелатонин, позволяет считать необходимым добиваться достижения полноценной физиологической мелатонинообразующей активности эпифиза у больных опухолевыми заболеваниями, в том числе и при раке легкого. С этой целью могут быть использованы неспецифические средства физического характера, в частности воздействие магнитного поля (МП).

В настоящее время установлена высокая чувствительность эпифиза к действию магнитных полей. Считают, что даже геомагнитные поля могут модулировать циркуляторные уровни мелатонина [4]. Вместе

с тем, в отношении влияния магнитного поля на продукцию мелатонина имеются противоречивые данные [10].

Выраженность эффектов действия МП существенно зависит от его параметров и функционального состояния организма. Считают, что влияние МП на эпифиз проявляется лишь при нарушении его функциональной активности [11].

Целью настоящей работы являлось изучение динамики уровня мелатонина у больных раком легкого при разных стадиях заболевания, влияние на его образование хирургического вмешательства и возможность коррекции содержания гормона с помощью магнитного поля.

Материал и методики. Под наблюдением находилось 62 больных раком легкого, мужчин, в возрасте 41 – 64 лет. Из них I стадия заболевания имела место в 27 % случаев, II стадия – в 26 %, в большинстве случаев – 47 %, распространенность процесса соответствовала III стадии. По гистологической структуре в подавляющем числе наблюдений (70 %) опухоли представляли плоскоклеточный рак, реже обнаружены аденокарциномы (у 18 % больных) и крупноклеточный рак (у 12 %).

Применялись программированные режимы воздействия переменным сверхнизкочастотным магнитным полем (ПеМП) на основании экспериментально разработанного алгоритма, представляющего последовательность дискретных частотно-информационных сигналов [12,13].

Больные подвергались центральному действию ПеМП с последовательным за один сеанс повышением частоты магнитного поля в диапазоне эндогенных частотных ритмов мозга (0,03 – 0,3 – 9 Гц), индукцией 3,2 – 0,5 мТл и суммарной экспозицией 9 минут на левую затылочную область головы на отечественном аппарате «Градиент-2». Воздействие осуществлялось по трем схемам: в предоперационном периоде (6 – 9 сеансов), в послеоперационном (8 – 11 сеансов) и сочетанно – в пред- и послеоперационном периодах (суммарно 15 – 24 сеанса).

У пациентов до начала лечения и в динамике наблюдения у пролеченных больных (через 2 недели после операции или после окончания послеоперационной магнитотерапии и через 3 – 4 месяца после лечения) оценивали интенсивность образования мелатонина, о которой судили по уровню почечной экскреции его основного конечного метаболита – 6-SOM. Его содержание в суточной моче определяли

флюорометрическим методом [14]. Исследована также суточная ритмичность выведения 6-СОМ – дневная (с 8 ч до 20 ч) и ночная (с 20ч до 8ч) экскреция метаболита.

Контрольную группу составили 15 здоровых доноров-мужчин аналогичного возраста. Полученные результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Исследование фоновой активности эпифиза при раке легкого выявило зависимость интенсивности синтеза мелатонина от распространенности опухолевого процесса (табл. 1). Наиболее низкое содержание 6-СОМ (в 2,1 раза ниже по сравнению с контролем) обнаружено у больных с I стадией заболевания. У больных со II стадией сохранялась тенденция к снижению образования гормона. Однако на более поздней стадии заболевания концентрация 6-СОМ достоверно не отличалась от контрольной. Полученные данные свидетельствуют о том, что факторы, способствующие снижению мелатонинпродуцирующей активности, возникают и проявляют ингибирующий эффект лишь на относительно ранних этапах роста опухоли. В ходе дальнейшего развития злокачественного процесса изменяющиеся условия взаимодействия опухоли и организма приводят к повышению уровня гормонообразования. Следствием этого является тот факт, что нормализация синтеза и секреции мелатонина у части больных раком легкого сочетается с наличием у этой группы обследованных (в отличие от имеющих низкие показатели содержания 6-СОМ) опухолей больших размеров, прорастающих в медиастинальную плевру и окружающие ткани средостения, метастазов в лимфатические узлы корня легкого и средостения, что подтверждалось в ходе хирургического вмешательства. Выявленная прямая зависимость между концентрацией 6-СОМ и клинической характеристикой опухолевого процесса позволяет рассматривать его уровень в качестве информативного дооперационного теста, способного дополнять результаты других методов обследования для получения более полной картины заболевания.

Таблица 1

Экскреция 6-СОМ у больных раком легкого в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Содержание 6-СОМ в сут. моче (нмоль/сут)	Циркадный ритм выведения, %	
		Дневная экскреция 8- ⁰ до 20- ⁰	Ночная экскреция 20- ⁰ до 8- ⁰
I	5,77 ± 0,84*	49,8 ± 6,6*	50,2 ± 6,6*
II	6,87 ± 1,43*	49,4 ± 5,9*	50,6 ± 5,9*
III	10,07 ± 1,28**	49,3 ± 4,7*	50,7 ± 4,7*
Контроль	12,17 ± 0,86	35,5 ± 1,73	65,0 ± 1,73

Примечание. * – статистически достоверные отличия от контроля; ** – статистически достоверные отличия от показателя при I стадии заболевания ($p < 0,05 - 0,001$).

Исследование суточной экскреции 6-СОМ (табл. 1) показало, что при всех стадиях злокачественного процесса она была одинаковой в светлый и темный

период суток, что не соответствовало циркадной ритмичности выведения метаболита у здоровых лиц, у которых ночная экскреция почти в 2 раза превышала дневную.

После проведенного хирургического вмешательства количество экскретируемого 6-СОМ снизилось более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами и продолжало уменьшаться спустя 3-4 месяца после операции – 1-я группа больных (табл. 2).

Таблица 2

Динамика содержания 6-СОМ у больных раком легкого после операции под влиянием магнитного поля

Группа больных	Этап исследования	6-СОМ (нмоль/сут)
1-я	До лечения	7,57 ± 0,51*
	После операции	5,33 ± 0,81*
	3–4 месяца после операции	4,9 ± 0,43*
2-я	До лечения	7,96 ± 1,48*
	MT + операция	2,88 ± 0,6*,**
	3–4 месяца после операции	3,01 ± 0,41*,**
3-я	До лечения	10,18 ± 1,11
	Операция + MT	7,85 ± 1,91
	3–4 месяца после операции	6,79 ± 2,91
4-я	До лечения	4,04 ± 0,45*
	MT + операция + MT	12,3 ± 1,6
	3–4 месяца после операции	4,25 ± 0,82*,**
Контроль (здоровые)		12,17 ± 0,86

Примечание. * - статистически достоверные отличия от контроля;

** – статистически достоверные отличия от фона ($p < 0,001$).

Курс предоперационного воздействия ПеМП (2-я группа больных) сопровождался резким подавлением гормонообразования – концентрация 6-СОМ снизилась в 2,8 раза по сравнению с фоновой и более чем в 4 раза по отношению к контрольной. Низкое содержание 6-СОМ у этих больных сохранялось и спустя 3–4 месяца после операции.

В отличие от этого воздействие ПеМП в послеоперационном периоде (3-я группа больных) не сопровождалось статистически достоверным изменением уровня экскреции 6-СОМ по сравнению с первоначальным, однако и у этих больных после лечения он имел тенденцию к снижению относительно контрольного показателя. Определение 6-СОМ спустя 3 – 4 месяца после лечения показало стабильность секреторной деятельности эпифиза.

Влияние сочетанного воздействия ПеМП в пред- и послеоперационном периодах проявилось в нормализации образования мелатонина (4-я группа) – содержание 6-СОМ после лечения достигло контрольного уровня и составило в среднем 12,3 ± 1,6 нмоль/сут (в контрольной группе – 12,17 ± 0,86 нмоль/сут). Однако через 3 – 4 месяца после операции вновь отмечено снижение синтеза мелатонина, что, вероятно, указы-

вают на необходимость проведения повторных курсов лечения.

Исследования показали, что у больных раком легкого мелатонинобразующая активность эпифиза значительно подавлена на относительно ранних стадиях заболевания с одновременным нарушением циркадного ритма синтеза и секреции гормона на протяжении всех этапов развития опухоли. Хирургическое удаление опухолевого очага не только не нормализует продукцию мелатонина, но сопровождается ее дальнейшим снижением, что определяет необходимость разработки корректирующих мероприятий. Влияние ПеМП на состояние гормонообразующей функции эпифиза может выступать как в качестве активирующего, так и ингибирующего фактора в зависимости от исходного уровня мелатонина и варианта магнитного воздействия в пред- и/или послеоперационном периоде. Необходим дальнейший поиск наиболее эффективных схем и режимов применения ПеМП с целью достижения стабильного и длительного восстановления содержания мелатонина.

Литература

1. Дедов И.И., Дедов В.И. // Биоритмы гормонов. М., 1992. С. 36 – 51.
2. Анисимов В.Н., Reiter R.J. // Вопросы онкологии. 1990. Т.36. №3. С. 259 – 268.
3. Грибанов Г.А. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999. Т.127. №4. С. 463 – 465.
4. Bartsch C. et al. [EDS]. The pineal gland and cancer, neuroimmunoendocrinomechanism in malignancy. Berlin; New York; 2001.
5. Райхлин Н.Г. и др. // Клиническая медицина. 1980. №5. С. 77 – 79.
6. Лабунец И.Ф. и др. // Вопросы онкологии. 1984. Т.30. №2. С. 14 – 18.
7. Grin W., Grunberger W.A. // Gynecologic and obstetric investigation. 1998. Vol. 45. №1. P. 62 – 65.
8. Рябых Т.П. и др. // Высокие технологии в онкологии. Казань, 2000. Т.1. С. 206 – 208.
9. Козлова И.В. и др. // Клиническая медицина. 2000. Т.78. № 6. С. 32 – 35.
10. Stevens R.G. et al. [EDS]. The melatonin hypothesis breast cancer and use of electric power. Columbus, 1997.
11. Арушанян Э.Б. // Успехи физиол. наук. 1991. Т.22. №4. С. 18 – 22.
12. Гаркави Л.Х., Квакуа Е.Б., Шихлярова А.И. // Способы и механизмы повышения противоопухолевой защиты в онкологии. М., 1993. С. 38 – 44.
13. Шихлярова А.И. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2001.
14. Левин И.М. и др. // Лаб. дело. 1988. № 4. С. 54 – 57.