

35. Fujii A., Kuboyama N., Yamane J. Effect of organic germanium compound (Ge-132) on experimental osteoporosis in rats // *Gen. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 24, N 6. — P. 1527-1532.
36. Peng X., Lingxia Z., Schrauzer G. Selenium, boron, and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000. — Vol. 77, N 3. — P. 193-197.
37. Медико-біологічні аспекти застосування комплексів германію (IV) / І. І. Сейфулліна, Т. П. Баталова, В. І. Кресюн, А. А. Бас // Тез. докл. XVIII Чугаєвського засідання по хімії координаційних сполучень. — М., 1996. — 110 с.
38. Мансурова Л. А. Вплив ізопроксилартрану та ізопроксигерматрану на проліферативно-репаративну функцію сполучної тканини // Докл. АН СССР. — 1982. — Т. 262. — № 6. — С. 1505-1506.
39. Suzuki T., Ishikawa S., Motoyama T. Suppression and acceleration of experimental amyloidosis in mouse model // *Acta Pathol. Jpn.* — 1980. — Vol. 30, N 4. — P. 557-564.
40. Xie W., Chen X., Yang K. Effects of selenium and germanium on lipid peroxidation in rats fed with low-selenium grain // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* — 1996. — Vol. 30, N 2. — P. 88-90.
41. Yiin S. J., Lin T. H. Effects of metallic antioxidants on cadmium-catalyzed peroxidation of arachidonic acid // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 1998. — Vol. 28, N 1. — P. 43-50.
42. Годован В. В., Сейфулліна І. І. Координаційні сполуки германію як нові гепатопротекторні засоби // Одес. мед. журнал. — 1997. — № 1. — С. 10-12.
43. Годован В. В. Ефективність нових сполучень германію з біолигандами при експериментальній патології печінки // Труды науч.-практ. конф. «Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации». — Полтава, 1995. — С. 201.
44. Кресюн В. В., Годован В. В., Сейфулліна І. І. К фармакології нових сполучень германію з біолигандами // Праці наук. конф. «Школа академіка О. І. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи». — К., 1994. — С. 56.
45. Кресюн В. В., Годован В. В. К механізму гепатопротекторного дії координаційних сполучень германію // Наук. записки з питань медицини, біології, хімії, аграрії та сучасних технологій навчання: Щорічник. — К., 1997. — Вип. 1. — Ч. 1. — С. 143-145.
46. Андронов Д. Ю., Годован В. В. Використання лазерної кореляційної спектроскопії при експериментальній патології печінки // Труды IV науч.-практ. конф. «Современные достижения валеологии и спортивной медицины». — К., 1997. — С. 6.
47. Бажора Ю. І., Кресюн В. В., Годован В. В. Лазерна кореляційна спектроскопія при експериментальній патології печінки: Інформ. листок № 287-96. — Одеса: ЦНТЭИ, 1996. — 2 с.
48. Pronai L., Arimori S. Decreased plasma superoxide scavenging activity in immunological disorders — carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) as a promoter of prednisolone // *Biotherapy.* — 1992. — Vol. 4, N 1. — P. 1-8.
49. Mrema J., Slavik M., Davis J. Spirogermanium: a new drug with antimalarial activity against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1983. — Vol. 21, N 4. — P. 167-171.
50. Hara S., Hayashi N., Hirano S. Determination of germanium in some plants and animals // *Z. Naturforsch.* — 1990. — Vol. 45, N 11-12. — P. 1250-1251.
51. Shamir M., Sprung C. Fatal multiple organ system dysfunction associated with germanium metal used in complementary therapy // *Harefuah.* — 1997. — Vol. 16, N 133. — P. 446-447.
52. Takeuchi A., Yoshizawa N., Oshima S. Nephrotoxicity of germanium compounds: report of a case and review of the literature // *Nephron.* — 1992. — Vol. 60, N 4. — P. 436-442.
53. Sanai T., Okuda S., Onoyama K. Chronic tubulointerstitial changes induced by germanium dioxide in comparison with carboxyethylgermanium sesquioxide // *Kidney Int.* — 1991. — Vol. 40, N 5. — P. 882-890.
54. Lin C. H., Chen T. J., Hsieh Y. L. Kinetics of germanium dioxide in rats // *Toxicology.* — 1999. — Vol. 15, N 132. — P. 147-153.
55. Годован В. В. Фармакологія гепатозащитного дії нових координаційних сполучень германію з біолигандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1998. — 16 с.

УДК 618.146-006-08

В. В. Степула, С. С. Степанов

МОЖЛИВОСТІ ХРОНОТЕРАПІЇ В КЛІНІЧНІЙ ОНКОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

Одним із шляхів підвищення ефективності та переносимості лікування є його хронокорекція (хронотерапія). Термін «хронотерапія» означає використання лікарських препаратів або впливів відповідно до певних біоритмів організму [1]. У живій природі найбільш чітко виражені ритми з періодом близько 24 год, названі Ф. Халбергом циркадіанними (лат. *circa* — близько, *dies* — день). Спільність добових циклів, їх-

ня універсальність, стабільність, висока стійкість і чітка закономірність дають підстави вважати 24-годинні ритми настільки ж фундаментальною властивістю живого, як генетичний код, а циркадіанну систему ритмів — порівняно за значущістю з нервовою й ендокринною системами [2].

Численні цикли організму людини, зокрема ритми станів і функцій ЦНС, системи аналізаторів і рухового апарату ко-

ри великих півкуль мозку мають добову періодичність. Виявлено добовий ритм поєднання фаз серцевого циклу і дихання. Циркадіанну ритмічність мають функції системи травлення, зокрема слиновиділення, секреторної діяльності підшлункової залози, синтетичної функції печінки, моторики шлунка. Добова динаміка характерна для основного обміну і пов'язаного з ним рівня тирозину, тиреоїдстимулю-



вального гормону, тироксину і трийодтироніну, а також паратгормону. Відмічено циркадіанну ритмічність системи статевих гормонів: тестостерону, андростерону, фолікулостимулювального гормону, пролактину.

Добові коливання характерні для гормонів нейроендокринної системи регуляції стресу — АКТГ, кортизолу, 17-оксикортикостероїдів, що супроводжується циклічними змінами рівня глюкози й інсуліну. Подібна ритмічність притаманна мелатоніну, білірубіну. На основі досягнень сучасної біоритмології базується хронотерапія і хронокорекція з урахуванням часу лікувального і психофізіологічного впливу на організм людини [1].

Хронобіомедичні дослідження в терапевтичній онкології сьогодні містять три основні напрямки:

- застосування специфічних протипухлинних препаратів з різним механізмом дії;

- застосування загально-терапевтичних засобів з метою терапії підтримки;

- проведення променевого лікування.

Найбільш вивченим є перший напрямок.

Численні експериментальні роботи з онкології [3; 4] демонструють, що цитостатики, призначені однаковими дозами, але в різні години доби, здійснюють різний антибластомний ефект. Це залежить від добової чутливості до них пухлинних клітин. Деякі дослідники пропонують застосовувати цитостатики у ті години доби, коли більша частина клітин пухлини знаходиться у фазі мітозу [5; 6]. Г. С. Васильєва (1994) рекомендує в якості критерію для вибору часу призначення цитостатиків використовувати акрофазу (найвище значення протягом доби) температури тіла конкретного хворого, тому що в цей час мітотична активність клітин є максимальною.

Авторами [7] виявлено феномен фазоспецифічності ци-

тоцидного та цитостатичного ефекту хіміопрепаратів. З огляду на це, рекомендовано при визначенні оптимального часу введення препарату орієнтуватися саме на цитотоксичний ефект, який лише для деяких засобів припадає на фазу мітозу. Крім того, якщо за умов експерименту пухлини, як правило, мають циркадіанний (добовий) ритм проліферації, то більшість пухлин людини або втрачають циркадіанний ритм, або відбувається інверсія останнього щодо нормальних тканин [8; 9]. Тому найбільш обґрунтованим за умов клініки є принцип застосування хіміопрепаратів у ті години, коли проліферуючі клітини нормальних тканин є найменш чутливими до токсичного впливу.

Резистентність організму до дії хіміопрепаратів, за даними М. В. Березкіна (1991), пов'язана з ензиматичною активністю лізосом і мікросом печінки, яка регулюється глюкокортикоїдами. Тому максимальна резистентність організму до токсичної дії цитостатиків спостерігається під час максимального рівня кортизолу в плазмі крові. Автори [10] також дослідили добовий ритм мітотичної активності кісткового мозку та тривалість окремих фаз клітинного циклу у хворих на злоякісні пухлини. Результатом дослідження стало конструювання дискретної моделі клітинної кінетики кісткового мозку людини, в якій виділено чотири періоди, протягом яких слід очікувати на найбільший вміст клітин в певній фазі генераційного циклу. Користуючись цією моделлю, можна вибрати оптимальний час протягом доби для використання препаратів, яким властива фазоспецифічність цитостатичної дії, в період мінімального мілодепресивного ефекту.

Правомочність зазначеної моделі неодноразово підтверджена за умов клініки. Проведено дослідження [3; 4; 9], які

продемонстрували 4-кратне збільшення 5-річного виживання хворих на рак яєчників і сечового міхура при хронокорекції хімотерапії: введення адриаміцину о 6-й ранку і цисплатину в 18.00. Основною методологічною проблемою у цих роботах було те, що як 6.00, так і 18.00 є неробочим часом у більшості медичних установ. Для розв'язання цієї проблеми були сконструйовані програмовані портативні інфузомати, за допомогою яких здійснюється дозована подача препаратів у певний час через центральний венозний катетер. Переважна більшість досліджень стосувалася розповсюджених (метастатичних) форм колоректального раку, при цьому найчастіше застосовувалася комбінація оксаліплатин + 5-фторурацил/лейковорин або фолієва кислота (так званий FOLFOX-режим). При цьому максимальну дозу 5-ФУ і фолієвої кислоти (лейковорину) вводили о 4-й ранку, а оксаліплатину — о 16-й годині. У роботах [11; 12] показано вірогідне збільшення як безпосередньої реакції пухлини на лікування, так і виживання при одночасному зниженні токсичності.

Рандомізовані дослідження, що порівнюють хронотерапію зі «звичайними» тривалими інфузіями, не показали поліпшення виживання, але спостерігалися значно краща переносимість і загальна ефективність, а також збільшення безрецидивного періоду [13].

Таким чином, використання досягнень хронобіології під час лікарської терапії злоякісних пухлин є відносно вивченою проблемою. Тим часом щодо хронорадіотерапії проведено лише окремі дослідження. Перший досвід урахування циркадних ритмів температури пухлини під час радіотерапії, що має сьогодні історичне значення [14] — опромінення дуже великих періоральних пухлин. У цих і більш пізніх



роботах [15; 16] показано, що регрес пухлини відбувається значно швидше, дворічне безрецидивне виживання подвоюється, якщо лікування проводиться в момент піка температури пухлини, порівняно з лікуванням без урахування біоритмів. При експериментальному вивченні циркадианного ритму радіочутливості був виявлений одновершинний ритм з максимумом вдень і ввечері та мінімумом вночі та вранці [17; 18]. Виходячи з цих даних, автори рекомендують при використанні великопольних методик променевої терапії, які можуть супроводжуватися променевими ушкодженнями, проводити сеанси лікування в ранішні або ранні денні часи за місцевим часом.

Таким чином, хронотерапія в лікуванні раку може і повинна, з урахуванням маркерів ритму, підвищувати переносимість лікування, його ефективність та якість життя хворих на рак, особливо з розповсюдженими стадіями процесу [19; 20].

Як свідчить аналіз літературних даних, у дослідженнях щодо хронокорекції лікування онкохворих розглядалися гемобластози, пухлини легень, грудної залози, шлунково-кишкового тракту, сечового міхура тощо. При цьому авторам [12; 21; 22] вдалося значно знизити гемодепресивний ефект схем поліхіміотерапії з використанням циклофосфану, вінкристину, 5-фторурацилу, препаратів платини шляхом хронокорекції введення окремих компонентів. У роботах з онкогінекології як стосовно хіміотерапії [23; 24], так і променевого лікування [25; 26] розглядаються переважно злякисні пухлини яєчників. Останніми роками ведеться активний пошук шляхів підвищення ефективності лікування розповсюджених форм раку шийки матки, які, на жаль, виявляються в 60–70 % випадків, незважаючи на успіхи ранньої діагно-

тики [27; 28]. Для розв'язання цієї проблеми використовуються хіміопроменеве лікування, нетрадиційне фракціонування дози, радіомодифікуючі агенти, в тому числі цитостатики. У багатьох роботах вказується на підвищення місцевих і загальнотоксичних реакцій при використанні хіміопроменевого лікування, хоча дані різних авторів мають досить багато відмінностей [29; 30].

Таким чином, питання про оптимальне сполучення променевої та хіміотерапії сьогодні залишається відкритим. Одним із шляхів розв'язання цієї проблеми, на нашу думку, може стати хронокорекція лікування цієї категорії хворих, що потребує подальших досліджень у даному напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ефимов М. Л. Биологические ритмы в норме и патологии. — Алма-Ата: Казахстан, 1991.
2. Циркадианные характеристики взрослых / М. А. Бланк, О. А. Денисова, Р. М. Заславская и др. // Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине. — СПб., 1997. — С. 282-283.
3. Hrushesky W. J., Bjamason G. A. The application of circadian chronobiology to cancer chemotherapy // Cancer. Principles and Practice of Oncology. Fourth Edition V. T. De Vita, S. Hellman, S. A. Rosenberg (eds). — JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993. — P. 2666-2686.
4. Cornelissen G., Halberg F. The chronobiologic pilot study with special reference to cancer research: Is chronobiology or, rather, its neglect wasteful? // Cancer Growth and Progression. — 1989. — Vol. 9, ch. 9. — Dordrecht, Kluwer Academic Publ. — P. 103-133.
5. Березкин М. В. Механизмы хронорезистентности к токсическому воздействию циклофосфана // Временная организация чувствительности организма к биологически и экологически активным веществам. — Свердловск, 1991. — С. 18-19.
6. Васильева Г. С. Хронобиология и хронотерапия злокачественных новообразований (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук в виде научного доклада. — Алма-Ата, 1994. — 78 с.
7. Хронотерапия онкологических заболеваний // Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии

/ Под ред. А. М. Гранова, В. Л. Винокурова. — СПб.: Фолиант, 2002. — С. 316.

8. Нарушения циркадианных ритмов у онкологических больных / О. А. Денисова, Ф. Хальберг, Ж. Корнелиссен и др. // Паллиативная медицина и реабилитация. — М., 1997. — № 2. — С. 42.

9. Hermida R. C., Halberg F. From marker bioperiodicities, over marker rhythms, toward human cancer chemotherapy // Cancer Growth and Progression. — Vol. 9, ch. 6. — Dordrecht, Kluwer Academic Publ., 1989. — P. 44-56.

10. Бланк М. А. Дискретная модель циркадной кинетики костного мозга человека // Доклады АН СССР. — 1980. — Т. 22, № 6. — С. 18-30.

11. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate-delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institution trial / F. A. Levi, R. Zidani, J. M. Vannetzel et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86. — P. 1608-1617.

12. Levi F., Zidani R., Misset J. L. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 681-686.

13. Focan C., Kreutz F., Focan-Henrard D. Chronotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and carboplatin for metastatic colorectal cancer: an interesting therapeutic index in a phase II trial // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36. — P. 341-347.

14. Steps toward a cancer chronopolytherapy / Halberg F., Gupta BD, Haus E et al. // Proc XIV International Congress of Therapeutics. — Montpellier, France, L'Expansion Scientifique Francaise, 1977. — P. 151-196.

15. Halberg E., Cornelissen G., Halberg F // Optimization of the chronotherapeutic index in the experimental animal laboratory // In Vivo. — 1992. — Vol. 6. — P. 371-386.

16. Chronobiology pertinent to gynecologic oncology / G. Cornelissen, E. Halberg, E. Haus et al. // University of Minnesota / Medtronic Chronobiology Seminar Series. — N 5. — July 1992. — 25 p.

17. Поражение костного мозга крыс после тотального облучения в разное время суток / С. В. Токалов, М. А. Бланк, А. С. Ягунов и др. // Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. — СПб., 1992. — С. 192.

18. Бланк М. А., Денисова О. А. Биоритмологические аспекты крупнопольной лучевой терапии // Актуальные вопросы медицинской радиологии. — Челябинск, 1997. — С. 83-84.



19. Bertolini R., Focan C., Bartholome F. Comparative psychological aspects of two different types of chemotherapeutic administration (chronotherapy vs. traditional chemotherapy) on quality of life of cancer patients at advanced stage // *In Vivo*. — 1995. — Vol. 9. — P. 583-587.

20. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status / M. C. Mormont, J. Waterhouse, P. Bleuzen et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6. — P. 3038-3045.

21. Ambulatory chronotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid, and carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. A phase II feasibility trial // C. Focan, B. Denis, F. Kreutz et al. // *J. Infusional Chemotherapy*. — 1995. — N 5, Suppl. S. — P. 148-152.

22. Focan C., Bonali K., de Prins J. Seasonal Rhythmicity in the Diagnosis, Relapse and Death of human breast cancer // *Chronobiol. Intern.* — 1996. — Vol. 13, N 1.

23. Toward a Chronotherapy of Ovarian Cancer with Taxol. Part 1: Basic background // G. Cornelissen, E. Halberg, H. J. Long et al. // *Chronobiologia*. — 1991. — N 18. — P. 153-166.

24. Gore M. Treatment of Relapsed Epithelial Ovarian Cancer // 37th Annual Meeting ASCO (Educational book). — 2001. — P. 771-782.

25. *Chronobiology*, radiobiology and steps toward the timing of cancer radiotherapy / Francine Halberg, J. Halberg, E. Halberg, Franz Halberg. // *Cancer Growth and Progression*. — 1989. — Vol. 9, ch. 19. — Dordrecht, Kluwer Academic Publ. — P. 227-253.

26. Винокуров В. Л. Лучевая терапия у больных раком яичников // *Практ. онкология*. — 2000. — № 4. — С. 38-41.

27. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — М.: Медицина, 1989.

28. Неoadьювантна химиолучева терапія местнораспространенных форм рака шейки матки / А. Винницкая, Г. Евтушенко, И. Троицкая // *Онкология 2000: Тез. II съезда онкологов стран СНГ*. — К., 2000.

29. Порівняльна ефективність хіміопроменевої та променевої терапії при лікуванні раку шийки матки / В. В. Шишкіна, В. С. Іванкова, О. С. Бондарук та ін. // *Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт асоціації радіологів України*. — К., 2000. — С. 95.

30. Сочетанная лучевая терапия на фоне 5-фторурацила у больных раком женских половых органов / Н. Семикоз, Н. Куква, Т. Карлушина и др. // *Онкология 2000: Тез. II съезда онкологов стран СНГ*. — К., 2000.

УДК 616-02:616.28-008.14

С. М. Пухлік, О. В. Тітаренко

ЕТИОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ

Одеський державний медичний університет

Реалізація патологічних процесів в організмі відбувається на фоні ослаблення його захисних реакцій. Ініціюючим фактором цього процесу нерідко є зниження фізіологічної резистентності тієї чи іншої функціональної системи до агресивних факторів зовнішнього і внутрішнього середовища. Проблема сенсоневральної приглухуватості (СНП) є поліетіологічною. Характер ураження внутрішнього вуха залежить від етіологічного фактора, що впливає на слухову і вестибулярну систему безпосередньо або опосередковано.

Пропонуємо огляд сучасної наукової літератури щодо етіологічних факторів сенсоневральної приглухуватості найбільш авторитетних авторів за останніх 5 років.

Токсичний вплив лікарських препаратів на орган слуху і розвиток приглухуватості до-

сі залишається неабиякою проблемою отіатрії. Серед таких медикаментів перше місце посідають антибіотики-аміноглікозиди (стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, гентаміцин, мономіцин, тобраміцин, амікацин) як при місцевому, так і парентеральному призначенні. Ототоксичність підсилюється при повторних курсах лікування внаслідок підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра на фоні вже наявної патології вуха, сполучення двох антибіотиків-аміноглікозидів [14].

З-поміж нестероїдних протизапальних засобів найбільш згубний вплив на лабіринт чинять саліцилати. В експерименті виявлено, що вони редукують електрозбудливість зовнішніх волоскових клітин, знижуючи нервову провідність [15].

Застосування цитостатиків (адриаміцину, циклоспорину А,

цисплатини) ушкоджує рецептори завитки, особливо у сполученні цих препаратів, що сприяє акумуляції їх у внутрішньому вусі і пролонгує нейротоксичний ефект [16; 17].

Петльові діуретики (фуросемід, етакринова кислота, буметанід) спричиняють набряк судинної смужки, дисбаланс натрію, калію, хлору, що на фоні зниження вмісту кальцію може призвести до зниження збудливості завитки. Порушення видільної функції нирок, що якраз і сприяє розвитку СНП, потенціює дію ототоксичних препаратів [18].

Причиною інтоксикаційної СНП можуть бути також професійні шкідливості внаслідок контакту з отруйними речовинами: солі важких металів, фосфорорганічні речовини, інсектициди, окис вуглецю [19] та ін.

Частота приглухуватості у дітей дорівнює приблизно

