

**UDC** 616-006.6+618.11.-089**USING CHEMOTHERAPY and REPEATED OPERATIONS in PATIENTS with COMMON FORMS of OVARIAN CANCER****Mamrasulova D. Z., Suleymanov S. F.**

**Summary.** Was conducted to study the effect of chemotherapy in 88 patients with ovarian cancer (OC). Patients with OC were state after nonradical surgery. Application neoadjuvant chemotherapy (NEOACHT) patients with OC has been effective, especially when use scheme GP. Implementation of NEOACHT and repeated surgical intervention in ovarian cancer after non-radical operation increases the duration of relapse-free period, which has a positive effect on the results of 5-year survival rate of patients with ovarian cancer.

**Key words:** ovarian cancer, chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, non-radical surgery.

Стаття надійшла 26.08.2010 р.

**УДК** 616-092.9-099:678.744.5: 577.17**О. А. Наконечна****ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ВМІСТ МЕЛАТОНІНУ В КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН****Харківський національний медичний університет МОЗ України (м. Харків)**

Тема виконувалась у Харківському національному медичному університеті в рамках наукової проблеми «Вивчення механізмів біологічної дії простих поліефірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища» (№ ДР 0110U001812).

**Вступ.** Прості поліефіри (ППЕ) на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу і пропіленгліколів (ГлПГ), пентолу і пропіленгліколів (ПнПГ) характеризуються великими об'ємами виробництва та широким використанням у різних галузях народного господарства в якості цільових продуктів і основних компонентів для отримання ряду хімічних сполук, а також у практичній та експериментальній медицині як кріопротектори та пролонгатори лікарських препаратів [11]. Це, у свою чергу, диктує необхідність всебічного вивчення механізмів їхньої біологічної дії на організм людини та тварин.

Попередні експериментальні дослідження тривалого впливу ППЕ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ50 на організм щурів виявили розвиток стану, що супроводжується недостатністю адаптаційних механізмів. У розгортанні останніх суттєву участь приймає ендокринна система, зокрема «адаптивні» гормони [3,6, 9]. Мелатонін здатний стабілізувати діяльність різних ендокринних систем, дезорганізованих стресом будь-якого походження, нейтралізувати вільні радикали, стимулювати активність антиоксидантних ферментів — глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддис-мутази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [1,4,5,8]. Слід підкреслити, що антиоксидантний

ефект цей гормон оказує по відношенню до вільних радикалів, що утворюються за умов впливу й хімічних факторів довкілля [2,4]. Через мембранні та ядерні рецептори мелатонін чинить імуномодуючу дію. Відомі дві основні функції гормону по відношенню до імунної системи: антиген-залежна, коли мелатонін активізує імунну систему, посилюючи функції Т-хелперів та синтез цитокінів; та антиген-незалежна по відношенню до системи кровотворіння, коли мелатонін підтримує нормальний імунний гомеостаз. Також цей гормон приймає участь у функціях контролю нервової проводимості на рівні клітинних мембран нервової системи [1,2].

Такий широкий спектр дії мелатоніну, а особливо безпосередній зв'язок із функціонуванням інтегративних систем організму — імунної та нервової, викликає інтерес щодо його визначення в організмі за умов тривалого впливу ППЕ.

**Метою дослідження** було вивчення вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів за умов тривалого впливу простих поліефірів у дозах 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ50.

**Об'єкт і методи дослідження.** Експеримент виконано на 270 статевозрілих 3-х місячних щурах-самцях популяції Вістар масою 180–220г, які знаходились у стандартних загальноприйнятих умовах віварію. У роботі використані хімічні зразки ППЕ з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Щурам протягом 30 діб одноразово внутрішньошлунково натщесерце зондом вводили водні розчини: ППЕ на основі ПГ з молекулярною масою 192,540,1120,2106 (ПГ-192,

ПГ-540, ПГ-1120, ПГ-2106); ППЕ на основі Гл та ПГ з молекулярною масою 498,1136 (ГлПГ-498, ГлПГ-1136); ППЕ на основі Пн та ПГ з молекулярною масою 700,790 (ПнПГ-700, ПнПГ-790). Розрахунок необхідної для введення кількості речовин проводили, виходячи з даних про параметри їхньої токсичності. Використовували дози 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>, які відповідно складали для: ПГ-1120 — 0,48, 0,048 та 0,0048; ПГ-2106 — 0,145, 0,0145 та 0,00145; ПГ-192 — 0,304, 0,0304 та 0,00304; ПГ-540 — 0,18, 0,018 та 0,0018; ГлПГ-498 — 2,1, 0,21 та 0,021; ГлПГ-1136 — 0,15, 0,015 та 0,0015; ПнПГ-700 — 1,5, 0,15, 0,015; ПнПГ-790 — 1,7, 0,17 та 0,017 г/кг маси тварин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. В контрольній та експериментальних групах знаходилось по 10 тварин. При виконанні роботи дотримувалися основних вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

Вміст мелатоніну в сироватці крові щурів проводили імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів Melatonin ELISA KIT (Німеччина). Враховуючи, що секреція мелатоніну пов'язана із добовим ритмом, його вміст визначали як вдень (на 18–00), так й вночі (на 6–00). Майже 70 % добової продукції мелатоніну приходить на ніч.

Аналіз отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень, параметричних методів перевірки гіпотез з використанням *t* — критерія Ст'юдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [7].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати свідчили, що усі досліджувані речовини на 30-ту добу експерименту суттєво впливали на рівень мелатоніну у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> (табл.). Прості поліефіри на основі ПГ статистично достовірно знижували вміст гормону в крові експериментальних тварин: у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> в середньому на

Таблиця

**Вміст мелатоніну в плазмі крові щурів за умов дії простих поліефірів (M±m, n=10)**

Речовина	Доза, ДЛ <sub>50</sub>	Вдень (18-00)	Вночі (6-00)
Контроль		12,30±0,91	248,30±23,21
прості поліефіри на основі пропіленгліколів			
ПГ-192	1/10	6,42±0,70*	130,52±14,10*
	1/100	9,60±1,05*	182,63±17,42*
	1/1000	12,80±1,56	252,76±23,87
ПГ-540	1/10	5,35±0,68*	155,91±16,12*
	1/100	8,49±1,03*	176,3±15,22*
	1/1000	11,25±1,41	244,25±23,18
ПГ-1120	1/10	7,53±0,62*	144,27±13,26*
	1/100	9,81±0,93*	188,45±15,29*
	1/1000	13,71±1,32	245,24±28,70
ПГ-2106	1/10	5,34±0,72*	138,42±12,74*
	1/100	10,08±0,75*	162,17±14,80*
	1/1000	13,42±1,71	265,78±29,25
прості поліефіри на основі гліцеролу та пропіленгліколів			
ГлПГ-1136	1/10	7,43±0,76*	134,87±11,75*
	1/100	9,87±0,91*	186,90±16,36*
	1/1000	14,38±1,55	248,75±27,34
ГлПГ-498	1/10	6,21±0,56*	157,85±16,37*
	1/100	9,23±1,02*	193,43±19,13*
	1/1000	13,30±1,65	245,39±25,30
прості поліефіри на основі пентолу та пропіленгліколів			
ПнПГ-700	1/10	8,37±0,65*	140,84±16,22*
	1/100	9,34±1,74*	174,53±21,06*
	1/1000	12,23±1,38	256,85±35,14
ПнПГ-790	1/10	7,42±1,56*	154,98±17,16*
	1/100	8,31±1,35*	182,67±25,20*
	1/1000	13,47±1,42	267,24±32,95

**Примітка:** вміст виражений у пг/мл; \* - *p*<0,05 відносно контролю.

48 % вдень, на 46 % — вночі, а у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на 21 % та 26 % відповідно, порівняно з контролем.

Така ж динаміка спостерігалася й для ППЕ на основі Гл та ПГ: зниження вмісту як вдень, так й вночі в середньому на 45 % за дії 1/10 ДЛ<sub>50</sub> та 23,5 % за дії 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Найбільш виражену дію чинили ГлПГ-1136, ПГ-540, ПГ-192, ПГ-2106. Аналогічний вплив був й у речовин на основі Пн та ПГ. Практично не впливали на рівень досліджуваного гормону усі групи ППЕ у випадку дії 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>.

На основі отриманих результатів можна передбачати, що тривалий вплив досліджуваних ксенобіотиків у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> викликає порушення вищеописаних ефектів мелатоніну, зокрема діяльності біоритмів організму, антиоксидантного захисту, імуномодуючого впливу, а також усіх фізіологічних процесів, пов'язаних з діяльністю епіфіза.

Мелатонін за умов нормальної секреції оказує ефекти як на системному, так й тканинному, клітинному й субклітинному рівнях. При цьому дія мелатоніну перешкоджає процесам, які призводять до старіння та онкологічних захворювань.

Наприклад, на системному рівні мелатонін знижує продукцію гормонів, що сприяють цим процесам та стимулює систему імунного нагляду. Одночасно пригнічується продукція вільних радикалів кисню та стимулюється антиоксидантна система. Мелатонін гальмує проліферативну активність клітин, перешкоджаючи при цьому виникненню та розвитку пухлинного процесу. На генетичному рівні гормон інгібує ефект мутагенів та кластогенів, а також пригнічує експресію онкогенів [3,6]. У випадку негативного інгібуючого впливу простих поліефірів на секрецію мелатоніну ці ефекти можуть порушуватися й стати причиною посилення процесів старіння та фактором ризику виникнення онкологічних захворювань.

#### Висновки.

1. Тривалий вплив простих поліефірів на ендокринну систему супроводжується суттєвим зменшенням вмісту гормону епіфізу — мелатоніну, що є потужним фактором розвитку оксидативного стресу, підвищення активності процесів старіння та онкологічних захворювань. Наслідком падіння вмісту мелатоніну є порушення діяльності біоритмів організму, антиоксидантного захисту, його імуномодуючого впливу, а також усіх фізіологічних процесів, пов'язаних з діяльністю епіфіза.

2. В організмі експериментальних тварин за умов тривалої дії простих поліефірів у до-

зах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> спостерігаються порушення з боку ендокринної системи, а саме гормону епіфізу — мелатоніну. Напряга функціональних резервів цієї системи може призвести до виснаження її секреторної здатності, а розбіжності її центральних та периферійних елементів і зворотних зв'язків — до гормональної дисрегуляції обмінних процесів, неадекватності метаболізму, перевищення катаболічних процесів над анаболічними, що формують дистрофічні й деструктивні порушення в різних органах і тканинах.

**Перспективи подальших досліджень.** Епіфізарно-адренкортикальні зв'язки як складові ендокринного компонента загальної дії мелатоніну, поряд із нейромедіаторною та метаболічною, є важливими як для розвитку адекватної реакції організму на стрес, так і фактором, що за умов їх порушень може призвести до виникнення патології. Тому доцільним вважаємо у наступному блоці досліджень вивчити стан гіпофізарно-адренкортикальної системи щурів за дії ППЕ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии/В.Н. Анисимов.-М.: ИД Медпрактика. -М., 2004. — 308с.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине/В.Н. Анисимов//РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 269–273.
3. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Световой режим, мелатонин и риск развития рака/В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова//Вопр. онкол. — 2006. — Т. 53, № 5. — С. 491–498
4. Барабой В.А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина/В.А. Барабой//Український біохім. журнал. -2000.- Т.72, № 3. — С.5–11.
5. Бондаренко Л.А. Влияние курсового введения мелатонина на гормональную активность гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы у старых крыс с возрастным гипотиреозом/Л.А. Бондаренко, А.Р. Геворкян//Буковинський медичний вісник. -2009. — Т.13, № 4. — С.38–40.
6. Кветная Т.В. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии/Т.В. Кветная, И.В. Князькин, И.М. Кветной. — СПб: ДЕАН, 2005. — 144 с.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия/Лакин Г.Ф. — М.: Высшая школа, 1990. — 154 с.
8. Перцов С.С. Влияние мелатонина на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс при острой стрессорной нагрузке/С.С. Перцов//Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006.— Т.141, № 6. — С. 263–266.
9. Уचाкин П.Н. Нейроэндокринная регуляция иммунитета/П.Н. Уचाкин, О.Н. Учакина, Б.В. Тобин [и др.]//Вестник Российской АМН. -2007. -№ 9. —С.26–31
10. Штабський Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини/Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький. — Львів: Наутілус, 1999. — 308 с.
11. Torchilin V. P. Poly(ethyleneglycol) on the liposome surface: on the mechanism of polymer-coated liposome longevity/V.P. Torchilin, V.G. Omelyanenko, M.I. Papisov//Biochem. Biophys. Acta. — 1994. — V. 1195, N 1. — P. 11–20.

**УДК** 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

### **ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА СОДЕРЖАНИЕ МЕЛАТОНИНА В КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**Наконечная О. А.**

**Резюме.** Изучено влияние простых полиэфиров на состояние эндокринной системы в организме экспериментальных животных. Длительное влияние простых полиэфиров на организм крыс сопровождается снижением содержания гормона эпифиза — мелатонина, что является фактором развития оксидативного стресса, повышения активности процессов старения и развития онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** простые полиэферы, мелатонин, стресс.

**УДК** 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

### **ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ВМІСТ МЕЛАТОНИНУ В КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН**

**Наконечна О. А.**

**Резюме.** Вивчений вплив простих поліефірів на стан ендокринної системи в організмі експериментальних тварин. Тривалий вплив простих поліефірів на організм щурів супроводжується зниженням вмісту гормону епіфізу — мелатоніну, що є чинником розвитку оксидативного стресу, підвищення активності процесів старіння і розвитку онкологічних захворювань.

**Ключові слова:** прості поліефіри, мелатонін, стрес.

**UDC** 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

### **INFLUENCE of POLYETHERS on MELATONIN CONTENTS in BLOOD of EXPERIMENTAL ANIMALS**

**Nakonechna O. A.**

**Summary.** The article showed the data of endocrine system state in the organism of experimental animals at influence of polyethers. The long term administration of polyethers in the rat organism is accompanied with decrease in epiphysis hormone of melatonin which is the factor of oxidative stress formation. Also it showed the increase in activity of senility process and development of oncologic disease.

**Key words:** polyethers, melatonin, stress.

Стаття надійшла 27.08.2010 р.

**УДК** 616-053.3:616.2-616.28-008:616.98:578.828.6]-084

**Н. У. Нарзуллаев**

## **АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

**Бухарский медицинский институт (г. Бухара, Узбекистан)**

Работа выполнена в соответствии с планом НИР кафедры ЛОР-болезней Бухарского медицинского института по теме: «Современные подходы к диагностике и комплексному лечению заболеваний уха, горла и носа» (номер гос. регистрации 01040019).

**Вступление.** Заболевания ЛОР-органов — одни из самых распространенных и опасных патологий детского возраста, возникающие как осложнение респираторных, бактериальных и грибковых заболеваний, а также и ВИЧ-инфекции. Частым проявлением инфицирования ВИЧ являются различные поражения ЛОР-органов, которые возникают практически при всех клинических формах заболевания и имеют важное диагностиче-

ское и прогностическое значение. Одним из грозных осложнений ВИЧ-инфекции детского возраста является поражение ЛОР-органов. У ВИЧ-инфицированных детей, помимо гнойных заболеваний, встречаются заболевания среднего уха негнойного генеза [1, 5, 8].

В последние годы среди негнойных патологий среднего уха отмечается значительное возрастание относительной доли экссудативных средних отитов (ЭСО) [3, 6, 7]. Высокая частота заболевания, низкая эффективность от проводимого лечения и развитие осложнений с переходом в хронические формы, нередко приводящие к развитию тугоухости, диктуют необходимость раннего выявления