

ЦИРКАДНАЯ ФУНКЦИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

К. б. н. И. П. МОСКАЛЕНКО, д. м. н. Е. Н. СУХИНА, Ю. А. ТОЛКАЧЕВ,
к. б. н. Н. А. НИКИФОРОВА, к. м. н. П. П. СОРОЧАН

Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины, Харьков

Проведен анализ современных данных о циркадных ритмах основных гомеостатических систем здоровых людей и больных злокачественными новообразованиями, определена значимость маркерных ритмов в оценке качества жизни онкологического больного при различной локализации опухоли.

Поиски путей повышения эффективности противоопухолевой терапии непосредственно связаны с объективизацией оценки качества жизни (КЖ) онкологических больных. Важность этого показателя при злокачественных новообразованиях как в повседневной клинической практике, так и в исследовательской работе, общепризнана [1; 2]. По определению EORTC «качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости, более важным, чем ответ опухоли».

В последние годы ВОЗ определены основные критерии, которые следует учитывать в клинике при оценке КЖ больного [3]: физическое, психологическое состояние, степень самостоятельности, общественная жизнь, окружающая среда, духовность.

Для оценки КЖ в европейских странах и США применяются специальные опросники, заполняемые самим больным. Подробное описание их приводится в ряде обзорных публикаций [4; 5]. Авторы акцентируют внимание на необходимости объективизации оценки КЖ в онкологии. Одним из подходов к этой задаче является исследование циркадных (суточных или околосуточных) ритмов гомеостатических параметров у онкологических больных. Изменение или десинхронизация биоритмов представляется наиболее ранним признаком функциональных расстройств, возникающих задолго до структурных нарушений [6].

Суточная периодичность и эндогенный характер ритмической организации гомеостаза, показанные в исследованиях последних лет [7; 8], позволили охарактеризовать этот процесс как циркадную функцию. Организму-опухоленосителю могут быть свойственны как нормальные, так и измененные циркадные ритмы. При этом дестабилизация параметров, характеризующих циркадный ритм (снижение амплитуды, фазовые сдвиги и изменение периода), отмечаются не только на поздних стадиях ракового процесса. Некоторые авторы считают [9], что нарушение циркадных ритмов у женщин является сигналом высокого риска развития рака грудной железы (РГЖ).

В настоящем обзоре рассмотрены суточные ритмы основных гомеостатических систем с целью определения значимости маркерных ритмов в оценке качества жизни онкологического больного при различной локализации опухоли.

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ ОСНОВНЫХ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

В последние годы ведутся углубленные исследования суточной (околосуточной) ритмичности различных физиологических показателей и изучение молекулярных механизмов циркадных ритмов млекопитающих.

Описаны 9 специфических генов, генерирующих внутриклеточные циркадные колебания, и частично определены механизмы их формирования [10; 11]. По современным представлениям, «клеточные часы» координируются ведущим пейсмекером циркадианного периодизма — супрахиазматическими ядрами гипоталамуса (СХЯ) через их эндокринный посредник — эпифиз [12]. Являясь центральным осциллятором, СХЯ генерируют циклы двигательной активности, сна—бодрствования, координируют «периферические осцилляторы». Последние представляют собой циркадианские подсистемы, каждая из которых определяет ритмическое колебание той или другой функции [13].

Отражением временной периодичности функционирования основных гомеостатических систем являются суточные хронограммы гематологических, иммунологических, биохимических, гормональных и физиологических показателей.

1. *Суточные хронограммы кроветворных и иммунокомпетентных клеток.* Согласно данным ряда последних работ [14; 15] и наших собственных исследований, проведенных у здоровых людей и онкологических больных, функциональная активность кроветворной и иммунной систем представлена широким спектром суточных колебаний клеточных элементов в периферической крови.

Циркадным колебаниям подвержены клетки всех ростков кроветворения. Однако для клеток эритроидного ряда характерны низкоамплитудные ритмы, которые не могут быть использованы в качестве маркеров. Низкоамплитудные ритмы присущи также моноцитам, эозинофилам и базофилам. В то же время нейтрофильные гранулоциты и общее количество лейкоцитов проявляют четкие суточные колебания с достижением максимума (акрофазой) в вечернее время. Наиболее выраженные и хорошо воспроизводимые циркадные вариации характерны для лимфоцитов с акрофазой от 00:00 до 01:00 ч.

Представляя гетерогенную популяцию клеток, выполняющих иммунные функции, разнообразие субпопуляции лимфоцитов также имеют циркадную периодичность. Лимфоидные органы освобождают в кровь на 50–60% больше лимфоцитов ночью, чем днем. Этот ритм состоит из трех последовательных волн: В-клеток с пиком около 22:00, CD3 и CD4 Т-клеток с пиком около 01:00 и NK-клеток — около 09:00 ч. Циркадная организация иммунной системы также является составной частью временной программы целостного организма. В частности, временная периодичность иммунных функций составляет единое целое с циркадным циклом сна [16].

Данные о сохранении циркадных ритмов показателей кроветворения и иммунитета у онкологических больных противоречивы. Некоторые авторы [15] отмечают зависимость нарушения ритмов кроветворения от статуса больного, другие наблюдали значительное нарушение суточных ритмов (смещение максимума, снижение амплитуды) только на поздних стадиях развития онкологического процесса или при метастазировании в костный мозг [17]. Нами была показана четкая циркадная периодичность изменения общего количества лейкоцитов, относительного содержания нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови больных РГЖ, раком женской половой сферы и ректальным раком, независимо от стадии заболевания.

При исследовании 24-часового профиля субпопуляций лимфоцитов у больных раком легкого (РЛ) [19] было обнаружено достоверное уменьшение количества CD8 клеток (Т-супрессор/цитотоксическая субпопуляция) с утратой нормального циркадного ритма и повышение NK-клеток (CD16 субпопуляция) даже при I и II стадиях заболевания. Тем не менее, субпопуляции CD2 лимфоцитов (общие Т-клетки), CD4 и CD20 у больных как в I–II, так и в III–IV стадиях заболевания сохраняли циркадную ритмичность. Авторы допускают, что ассоциация РЛ с перераспределением субпопуляций лимфоцитов и изменением их 24-часового профиля может быть связана с функциональным расстройством иммунной системы [19]. Длительный десинхроз взаимосвязи отдельных звеньев иммунной системы может служить негативным прогностическим фактором в отношении опухолевого процесса.

2. *Циркадные ритмы функциональной активности эндокринной системы* представлены периодическими колебаниями уровней концентрации гормонов в периферической крови. Практически все показатели эндокринной системы имеют четкий суточный или околосуточный ритм. Как правило, в первой половине ночи у человека повышается продукция тропных гормонов гипофиза — СТГ, ТТГ, а ближе к утру — АКТГ [20]. Наиболее устойчивые и высокоамплитудные ритмы отмечены для кортизола и мелатонина у человека с нормальным режимом сна и бодрствования. Максимальный уровень кортизола наблюдается рано утром, а мелатонина — в первой половине темного периода. Изменение нормального циркадного профиля этих ритмов описано при различной локализации опухоли у пациентов с плохим общим статусом и большими размерами опухоли. Снижение суточной амплитуды

уровней кортизола и мелатонина у этих больных является индикатором ослабления или потери циркадной временной организации индивида [21]. Нормализация ритма секреции глюкокортикоидов надпочечниками у больных мелкоклеточным РЛ коррелировала с чувствительностью опухоли к лечению [19].

Вместе с тем Е. Haus et al. [22] наблюдали сохранение групповых циркадных ритмов концентрации сывороточного кортизола, мелатонина и некоторых цитокинов у пациенток с метастатическим РГЖ. Однако на индивидуальном уровне циркадная ритмичность этих показателей существенно изменялась у больных с плохим статусом, большими размерами остаточной опухоли или печеночными метастазами. Потеря или нарушение суточных ритмов кортизола у больных с метастазами РГЖ коррелировала с меньшей продолжительностью жизни [23]. В отдельных публикациях [21; 24] отмечается изменение ритмов плазменного мелатонина, кортизола и пролактина у женщин с гормонозависимым РГЖ, тогда как при гормоннезависимом РГЖ циркадная ритмичность сохранялась.

Немаловажная роль в прогрессии опухолевого процесса отводится инсулиноподобному фактору роста. Циркадные колебания уровня гормона роста и инсулиноподобного фактора роста исследовались в сыворотке крови больных РЛ [25]. Прогрессивное повышение содержания гормона роста с потерей циркадной варибельности и устойчивое снижение инсулиноподобного фактора роста с утратой суточного ритма наблюдалось у больных с распространенной стадией заболевания.

3. *Циркадные колебания общепатологических показателей.* Наиболее досконально позволяют изучить нарушение временной структуры организма в условиях патологических состояний неинвазивные методы клинической диагностики, которые базируются на анализе общепатологических тестов, представляющих интегральное отображение циркадной организации гомеостаза. Основой неинвазивных методик объективизации состояния пациента, оценки его циркадного профиля и КЖ является изучение физиологического состояния сердечно-сосудистой системы как одной из главных интегральных ритмически модулированных систем организма. Сочетание таких показателей, как частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), температура тела, циклы отдыха–активности, широко используются в хронобиологических исследованиях [26; 27].

Суточные характеристики этих параметров у здорового человека представлены в работе М.А. Бланка и соавт. [28]. Акрофазы суточных колебаний ЧСС и температуры тела практически совпадают (17:05 и 16:53 соответственно), близки также акрофазы диастолического и систолического АД (19:00 и 18:53). Выявлены возрастные различия суточных ритмов ЧСС у здоровых мужчин со значительными смещениями акрофазы (16: 6 — 21:54). Приведенные физиологические показатели имеют синхронизированную суточную периодичность с максимальными значениями в дневной и ранне-вечерний период суток, а с минимальными — в ночное время.

При злокачественных новообразованиях отмечаются существенные нарушения циркадных ритмов ЧСС и температуры тела. Нарушения автономной регуляции кардиоваскулярной системы у онкологических больных (изменение симпатовагального баланса и спектральных составляющих сердечного ритма) наблюдаются чаще на фоне химиотерапии, что было отмечено у пациенток с РГЖ и раком яичников [29].

Изучение циркадных флуктуаций показателей variability сердечного ритма (спектральных и в первую очередь частотных его характеристик) с использованием холтеровского мониторинга оказалось информативным для оценки степени напряжения регуляторных систем и прогнозирования риска осложнений химиолучевого лечения, особенно при угрозе развития кардиотоксических эффектов (в случае применения доксорубина, паклитаксела, таксотера или наличия сопутствующей патологии) [30]. Важным представляется определение циркадного индекса — отношения средней ЧСС в период бодрствования к средней ЧСС в период ночного сна — стабильного показателя, определяющего базовую структуру организации суточного ритма сердца. Его снижение расценивается как признак неблагополучия [31]. Следует отметить, что информативность приведенных тестов значительно расширяется при их анализе в комплексе с отмеченными выше маркерными показателями периферической крови.

В последние годы внимание исследователей [8] сосредоточено на значимости показателей отдыха—активности в оценке общего статуса онкологического больного и прогноза заболевания. Суточные колебания ритма отдыха—активности являются отражением сохранности эндогенного циркадного ритма индивида [7]. Целесообразность использования этого параметра в качестве маркера циркадной функции была показана еще в эксперименте. Разрушение СХЯ супрессировало циркадный ритм отдыха—активности у грызунов. Мутации циркадных генов у хомячков и мышей также приводили к изменению или упразднению циркадного цикла локомоторной активности [32].

Для исследования суточного ритма отдыха—активности у здоровых людей и больных метастатическим колоректальным раком М. С. Mormount et al. [27] применили актиграфию — непрерывное мониторирование запястных движений на протяжении 24 или 72 ч с помощью специального устройства.

У здоровых людей были обнаружены высокие уровни активности в дневное время (150–350 движений/мин) с понижением ночью (0–50 движений/мин), у больных же разница между уровнем активности в дневное и ночное время была заметно меньше и отличалась выраженной индивидуальной вариабельностью. Авторы применили этот метод для оценки выживаемости у более обширного контингента больных с той же локализацией опухоли. Полученные результаты показали, что циркадный ритм отдыха—активности в совокупности с хорошо известными клиническими факторами прогноза является надежным прогностическим тестом выживаемости.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что у здоровых людей и онкологических

больных циркадная функция организма проявляется на периферии 24-часовой периодичностью гематологических, иммунологических, гормональных и общезиологических показателей. Такие высокоамплитудные суточные ритмы, как концентрация мелатонина, кортизола и количества циркулирующих лимфоцитов, могут быть выделены в качестве маркеров исследования сохранности циркадной функции при онкологическом заболевании.

Среди неинвазивных методов исследования авторы особое внимание обращают на тестирование количества движений в ночное и дневное время и использование этого теста в качестве прогноза как выживаемости, так и КЖ онкологического больного.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАРКЕРНЫХ РИТМОВ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

При оценке КЖ в онкологии выделяют два основных направления целесообразности использования этого показателя.

1. Для определения эффективности лечения, что особенно важно при мультицентрических рандомизированных исследованиях. Показатель КЖ зачастую является ведущим в сравнительной оценке различных режимов проведения специальной химиолучевой терапии [33; 34].

2. В качестве прогностического фактора выживаемости и оценки толерантности больного к лечению.

Важным моментом является подбор объективных критериев, позволяющих оценить КЖ. Приемы для определения состояния пациента включают анализ врачом общего статуса больного и оценку КЖ самим больным с помощью опросника.

Как отмечалось выше, характеристика существующих опросников, которые используются в онкологии европейскими странами и США, представлена в ряде публикаций [1; 35], и детальное рассмотрение их не является задачей настоящей работы. Однако следует отметить, что основой опросников является многомерность понятия КЖ, включающего физические, психологические и социальные факторы. Несмотря на разносторонность информации, собираемой с помощью опросников, интерпретация ее часто затруднительна и не дает возможности объективно провести межиндивидуальное сравнение. М. С. Mormount et al. [6] отмечают, что на сегодняшний день еще не накоплено достаточно знаний о каком-либо биологическом базисе для оценки КЖ. В некотором отношении таким базисом может служить изучение циркадной функции основных гомеостатических параметров, позволяющее дать интегральную, объективную оценку сохранности ритмической организации индивида.

Известно, что нормальные ткани и системы у большинства онкологических больных при отсутствии метастазирования в критические органы (костный мозг, печень) сохраняют стабильность биоритмических характеристик основных гомеостатических параметров [8; 19]. Но это положение справедливо только для групповых исследований. Вместе с тем отмечены индивидуальные и межиндивидуальные колебания суточных ритмов активности, гормональных и гематологических

маркеров функции циркадной системы при различных локализациях злокачественных новообразований. Так, при обследовании 18 больных колоректальным раком с хорошим общим статусом наблюдались различные индивидуальные 24-часовые ритмы для мелатонина у 15 пациентов, кортизола — у 7, лимфоцитов — у 5 и отчетливые циркадные ритмы двигательной активности у 10 пациентов. Только у одного пациента суточные ритмы сохранились по всем упомянутым показателям [6]. Эти результаты свидетельствуют о том, что ритмы мелатонина, кортизола и лимфоцитов, а также отдыха—активности отражают различные компоненты циркадной системы, которые могут изменяться по-разному в процессе развития опухоли. Такое изменение 24-часового ритма происходит независимо от общепринятых клинических критериев оценки состояния больного (стадии заболевания, ответа опухоли на лечение и др.).

Другие исследователи связывали межиндивидуальную вариабельность маркеров циркадной функции при РГЖ с видом опухоли. Так, циркадный ритм плазменного мелатонина был заторможен у пациентов с эстрогенпозитивными рецепторами, но не с эстро-

геннегативными [24]. Отмечается также взаимосвязь сохранности циркадных ритмов с общим статусом больного. С использованием кистевой актографии у больных ректальным раком была показана прямая зависимость между сохранностью у них суточных ритмов двигательной активности и общим статусом. Пациенты с промежуточным статусом обычно имели пониженные значения активности и сглаженный циркадный ритм по сравнению с больными, у которых общий статус оценивался как 0–1 по шкале ESOГ [36]. Выраженный 24-часовой ритм отдыха—активности сочетался с лучшей чувствительностью к химиотерапии и более длительной выживаемостью [37].

Таким образом, анализ представленного материала позволяет заключить, что тестирование сохранности ритмической организации гомеостаза онкологического больного, наряду с клиническими показателями и данными опросника, является существенным дополнением к объективизации глобальной оценки КЖ индивида.

Выражаем сердечную благодарность профессору Н. И. Пилипенко за ценные советы при написании данного обзора.

Литература

1. Оценка качества жизни больного в медицине / А.А. Новик, С. А. Матвеев, Т. И. Ионова и др. //Клин. мед.— 2000.— № 2.— С. 10–13.
2. *Testa M. A., Simonson D. C.* Assessment of Quality of Life Outcomes // *New Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 334.— P. 835–840.
3. The WHOQOL group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // *Soc. Sci. Med.*— 1995.— Vol. 41.— P. 1403–1409.
4. *Андреев Г. Ф., Органов П. Т.* Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью // *Тер. арх.*— 2002.— № 1.— С. 8–16.
5. Test/Retest Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire / *H. M. Jensen, S. D. Fossa, K. Bjordal et al.* // *J. Clin. Oncol.*— 1995.— Vol. 13.— P. 1249–1254.
6. *Mormount M. C., Waterhouse J.* Contribution of the Rest-Activity Circadian Rhythm to Quality of Life in Cancer Patients // *Chronobiol. Int.*— 2002.— Vol. 19, № 1.— P. 313–322.
7. Marker rhythms of circadian system function: a study of patients with metastatic colorectal cancer and good performance status / *N. Mormount, A. Langouet, B. Claustrat et al.* // *Ibid.*— P. 141–155.
8. *Levi F.* From Circadian rhythms to Cancer Chronotherapeutics // *Ibid.*— P. 1–20.
9. *Keith L. G., Oreszczuk J. J., Laguens M.* Circadian rhythms chaos: a new breast cancer maker // *Int. J. Fertil Womens Med.*— 2001.— Vol. 46, № 5.— P. 238–247.
10. *Lowrey P. L., Takahashi J. S.* Genetics of the Mammalian Circadian System: Photic Entrainment, Circadian Pacemaker Mechanisms and Posttranslational Regulation // *Ann. Rev. Genet.*— 2000.— Vol. 34.— P. 533–562.
11. Interacting Molecular Loops in the Mammalian Circadian Clock / *L. P. Shearm, S. Sriram, D. R. Weaver et al.* // *Science.*— 2000.— Vol. 288.— P. 1013–1019.
12. *Moore R. Y.* Entrainment Pathways and the Functional Organization of the Circadian System // *Prog. Brain Res.*— 1996.— Vol. 3.— P. 103–119.
13. *Арушанян Э. Б., Бейер Э. В.* Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма // *Хронобиология и хрономедицина* / Под ред. Ф. Ю. Комарова и С. И. Рапопорта — М.: Триада-Х.— 2000.— С. 50–64.
14. Rhythms in Human Bone Marrow and Blood Cells / *R. Smoaland, R. B. Sotlarn, O. D. Laerum et al.* // *Chronobiol. Int.*— 2002.— Vol. 19, № 1.— P. 101–128.
15. Circadian Variation in Human Peripheral Blood on Days with and Without Bone Marrow Sampling and Relation to Bone Marrow Cell Proliferation / *J. F. Abrahamsen, R. B. Sothorn, S. Sandberg et al.* // *Biol. Rhythm Res.*— 1999.— Vol. 30.— P. 29–53.
16. Chronobiology of the Immune System / *F. Levi, P. Bourin, P. Depres-Brummer et al.* // *Clin. Immunother.*— 1994.— № 2.— P. 53–64.
17. *Touitou Y., Levi F., Bogdan A.* Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors // *J. Canc. Res. Oncol.*— 1995.— Vol. 121.— P. 181–188.
18. Lymphocyte subpopulation Anomalies in Lung Cancer Patients and Relationship to the Stage of Disease / *G. Mazzoccoli, M. Balzanelli, A. Guiliani et al.* // *In Vivo.*— 1999.— Vol. 13, № 3.— P. 205–209.
19. *Focan C.* Chronobiological Concepts Underlying the Chronotherapy of Human Lung Cancer // *Chronobiol. Intern.*— 2002.— Vol. 19, № 1.— P. 253–274.
20. *Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Постный В. С.* Проблемы медицинской биоритмологии.— М., Медицина.— 1985.— 150 с.
21. Diminished Pineal Function Coincides with Disturbed Circadian Endocrine Rhythmicity in Untreated Primary Cancer Patients / *C. Bartsch, H. Bartsch, S. H. Flucher et al.* // *Ann. NY Acad. Sci.*— 1994.— Vol. 719.— P. 502–525.
22. Circadian rhythms of basic fibroblast growth factor (bFGF) epidermal gF, insulin-like gF-1, insulin-like gF binding protein-3, cortisol and melatonin in women with breast cancer / *E. Haus, L. Dumitsiu, G. V. Nicolau et al.* // *Chronobiol. Intern.*— 2001.— Vol. 18, № 4.— P. 709–727.

23. Diurnal cortisol rhythms as a predictor of breast cancer survival / S.E. Sephton, R.U. Sapolsky, H. C. Kraemer et al. // *J. Natl. Canc. Inst.*— 2000.— Vol. 92, № 12.— P. 994–1000.
24. Depression of serum melatonin in patients with primary breast cancer is not due to an increased peripheral metabolism / C. Bartsch, H. Bartsch, O. Bellham et al. // *Cancer.*— 1991.— Vol. 67.— P. 1681–1684.
25. Decreased Serum Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1 in Patients with Lung Cancer Temporal Relationship with growth Hormone (gH) Levels / G. Mazzoccoli, H. Guiliani, G. Bianco et al. // *Anticanc. Res.*— 1999.— Vol. 19, № 2B.— P. 1397–1399.
26. *Anwar J. A., Write W. B.* Chronotherapeutics for Cardiovascular Disease // *Drugs.*— 1998.— Vol. 55, № 5.— P. 631–643.
27. 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. Mormount, J. Waterhouse, R. Bleuzen et al. // *Clin. Canc. Res.*— 2000.— № 6.— P. 3038–3045.
28. *Бланк М. А., Денисов О. А.* Циркадные характеристики взрослых // Слабые и сверхслабые поля излучения в биологии и медицине.— С.Пб., 1991.— С. 282–283.
29. Vagal changes following cancer chemotherapy: implication for the development of nausea / G. R. Morrow, P. L. Andrews, J. T. Hickok et al. // *Psychophysiology.*— 2000.— Vol. 37, № 37.— P. 378–384.
30. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients / M.T. Meinardi, D. J. van Veldhuisen, J. A. Gietema et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2001.— Vol. 19, № 10.— P. 246–253.
31. *Макаров Л. М.* Циркадный индекс как показатель стабильной организации суточного ритма сердца // *Клин. мед.*— 2000.— Т. 78, № 1.— С. 24–27.
32. Cellular Construction of a Circadian Clock Period Determination in the Suprachiasmatic Nuclei / C. Liu, D.R. Weaver, S. H. Strogatz et al. // *Cell.*— 1997.— Vol. 91.— P. 855–858.
33. *Focan C.* Pharmacoeconomic Comparative Evaluation of Combination Chronotherapy for Colorectal Cancer // *Chronobiol. Int.*— 2002.— Vol. 19, № 1.— P. 289–298.
34. Chronomodulated chemotherapy and irradiation: an idea whose Time has come? / T. A. Rich, C. H. Shelton, A. Kirichenko et al. // *Ibid.*— P. 191–205.
35. Quality of Life and Chronotherapy / P. Pugliese, C. Garufi, M. Perrone et al. // *Ibid.*— P. 299–312.
36. *Пилупенко М. І., Тарасова О. М.* Якісна клінічна практика // *УРЖ.*— 2002.— Т. X, вип. 3.— С. 308–330.

Поступила 22.08.2003

CIRCADIAN FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

I.P. Moskalenko, E.N. Sukhina, Yu.A. Tolkachev, N.A. Nikiforova, P.P. Sorochan

Summary

Contemporary data about circadian rhythms of main homeostatic systems of healthy persons and patients with malignant tumors are analyzed, significance of marker rhythms for evaluation of quality of life of cancer patients in different localization of the tumor are determined.