

Конкурс наукових робіт молодих вчених з гастроентерології ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» (2023)

Диплом I ступеня: Скрипник Роман Ігорович

УДК 616.34-02:615.277.3-06: [616.155.392/2 + 616-006/44]-036.12-092:577.1
DOI <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-49>

ISSN 1727-5725 (Print)
ISSN 2521-649X (Online)



Р. І. Скрипник, Г. С. Маслова
Полтавський державний медичний університет

Провідні механізми порушення аргінін/ цитрулінового циклу в патогенезі цитостатик-індукованих уражень кишечника у хворих на хронічні лімфопрولیферативні захворювання та методи їхньої корекції

Мета — на підставі вивчення ролі оксидантного стресу в порушенні аргінін/цитрулінового циклу, використовуючи рівень цитруліну як маркер змін функціональної здатності кишечника, обґрунтувати призначення комбінації S-адеметіоніну (S-Аме) та *Bifidobacterium infantis* 35624 на тлі хіміотерапії (ХТ) у хворих на хронічні лімфопрولیферативні захворювання (ХЛПЗ) для профілактики цитостатик-індукованих мукозитів.

Матеріали та методи. Обстежено 38 пацієнтів із ХЛПЗ, із них 8 (21 %) жінок і 30 (79 %) чоловіків віком від 30 до 76 років. У дослідження залучали пацієнтів, у яких зафіксовано виникнення діарейного синдрому на тлі прогресування ХЛПЗ. Усім пацієнтам призначали схему ХТ відповідно до стандартів. Залежно від терапії супроводу хворих розподілили на три групи: група I — 13 пацієнтів, які отримували ХТ, група II — 12 пацієнтів, які додатково до ХТ отримували S-Аме в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім у дозі 500 мг двічі на добу впродовж 20 днів, група III — 13 пацієнтів, які додатково до ХТ отримували S-Аме у дозі 1000 мг внутрішньовенно крапельно впродовж 10 днів, потім у дозі 500 мг двічі на добу впродовж 20 днів і *B. infantis* 35624 1 капсулу на добу впродовж 30 днів. Контрольну групу утворено з 20 практично здорових осіб (9 (45 %) жінок та 11 (55 %) чоловіків віком 22—26 років). Стан пацієнтів оцінювали двічі: до проведення ХТ і після 3 курсів специфічної терапії. У сироватці крові визначали концентрацію речовин, які з 2-тіобарбітуровою кислотою утворюють триметиновий комплекс (ТБК-реактантів), активність каталази, рівень аргініну та цитруліну, активність аргінази.

Результати. Під час первинного обстеження у хворих груп I, II та III концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові в 1,4 разу ($p=0,0479$), 1,3 разу ($p=0,0122$) та 1,4 разу ($p=0,026$) відповідно перевищувала норму. Вміст цитруліну в сироватці крові хворих групи I в 1,2 разу ($p=0,0171$) був нижчим порівняно із практично здоровими особами. Виявлено обернено пропорційний зв'язок між сироватковим рівнем цитруліну та концентрацією ТБК-реактантів у хворих групи I ($r=-0,52$; $p=0,02$). Після трьох курсів ХТ у пацієнтів групи I концентрація ТБК-реактантів збільшилася в 1,3 разу ($p=0,0002$) порівняно з вихідним показником і в 1,8 разу ($p=0,0012$) перевищувала показник контрольної групи. У хворих груп I та II вміст ТБК-реактантів у сироватці крові в 1,4 разу ($p=0,0005$) і 1,5 разу ($p=0,0002$) відповідно був нижчим порівняно з хворими групи I.

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 13/12/2023. Прийнято до друку • Accepted 11/01/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Маслова Ганна Сергіївна, д. мед. н., доцент, зав. кафедри внутрішньої медицини №1. E-mail: maslovaas1708@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4729-1736>

Застосування комбінації S-АМе та *B. infantis* 35624 у хворих групи ІІІ дало змогу підвищити вміст цитруліну в сироватці крові в 1,4 разу ($p=0,0002$) порівняно з групою І та в 1,1 разу ($p=0,001$) порівняно з групою ІІ.

Висновки. Проведення ХТ пацієнтам із прогресуванням ХЛПЗ асоціюється зі зростанням ризику виникнення цитостатик-індукованого мукозиту, патогенетичним механізмом якого є оксидантний стрес. Застосування комбінації S-АМе та *B. infantis* 35624 дає змогу запобігти розвитку уражень кишечника на тлі ХТ.

Ключові слова: хронічні лімфопроліферативні захворювання, оксидантний стрес, аргінін, аргіназа, цитрулін, мукозит.

Оральний та гастроінтестинальний мукозит є найчастішим ускладненням хіміотерапії (ХТ) і радіотерапії солідних та гемопоетичних пухлин [2, 11, 18]. Застосування сучасних програм специфічної терапії поліпшило показники виживаності пацієнтів онкогематологічного профілю [1, 7, 12]. Однак висока ефективність ХТ і радіотерапії асоціюється із високою ранньою та пізньою токсичністю, що може обмежувати проведення специфічного лікування в повному обсязі з дотриманням доз і режимів уведення препаратів [3, 12].

У багатьох дослідженнях доведено, що ризик розвитку і ступінь виразності цитостатик-індукованих уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є дозозалежними [2, 11, 15, 17]. Так, частота виникнення орального та гастроінтестинального мукозиту на тлі мієлоаблятивних режимів ХТ становить 100 % [2, 8, 16, 17]. Під впливом ХТ першими руйнуються клітини, що швидко розмножуються, тобто клітини кісткового мозку та клітини слизової оболонки ротової порожнини. Тривалість нейтропенії в цієї категорії пацієнтів впливає на ймовірність розвитку і тяжкість вторинних цитостатик-індукованих уражень органів та систем організму [2, 3, 12, 15]. Ураження слизової оболонки на будь-якій ділянці ШКТ можуть розвиватися на тлі стандартних доз ХТ, особливо в разі її поєднання з радіотерапією [2, 16, 18].

Ураження слизової оболонки ШКТ на тлі ХТ і радіотерапії є наслідком низки патогенетичних процесів. Після токсичного впливу хіміотоксичних і радіотоксичних агентів виникає фаза ініціації, що характеризується первинним ушкодженням підслизової оболонки. Відбувається активація генів ранньої відповіді, що призводить до вироблення великої кількості активних форм кисню, активації низки транскрипційних факторів, зокрема нуклеарного фактора капта В (NF-κB), і, відповідно, до змін в ендотелії, сполучній тканині та позаклітинному матриксі. Первинні цитостатик-індуковані ураження спричиняють активацію інших генів, які за допомогою сигнальних молекул, зокрема фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6, потенціюють апоптоз і некроз клітин у базальному епітелії. Одночасно відбувається

порушення регенераційних властивостей слизової оболонки ШКТ. Поєднання епітеліального апоптозу та некрозу із порушенням проліферативних властивостей клітин слизової оболонки гастроінтестинального тракту призводить до розвитку виразкової фази мукозиту, під час якої відбувається пошкодження всієї товщини слизової оболонки [4, 10, 11, 16, 18]. Виникнення уражень слизової оболонки тонкої та товстої кишок асоціюється не лише з ранніми ускладненнями ХТ. Воно також може впливати на виникнення пізніх наслідків специфічного лікування, а саме: зростання ризику вторинних інфекцій, необхідності нутритивної підтримки, збільшення тривалості стаціонарного лікування [2, 9]. Таким чином, профілактика та зменшення цитостатик-індукованих уражень епітелію тонкої і товстої кишок є важливим клінічним та соціально-економічним завданням [3, 14].

Гематологи та хіміотерапевти, які проводять ХТ пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями, стикаються з проблемою діагностики цитостатик-індукованих уражень слизової оболонки тонкої та товстої кишок. З урахуванням стану пацієнтів, які перенесли ХТ, візуалізація цитостатик-індукованих уражень слизової оболонки тонкої та товстої кишки неможлива. Триває пошук непрямих маркерів уражень слизової оболонки кишечника, індукованих ХТ і радіотерапією. Особливої уваги вартий показник цитруліну в сироватці крові [8, 14].

Цитрулін — це напівнезамінна амінокислота, що синтезується в організмі дорослої людини ентероцитами із L-глутаміну та L-глутамату й надходить із їжею. Він є проміжним продуктом у реакції утворення L-аргініну за участі ферментів аргінінсукцинатсинтази та аргінінсукцинатліази. Цитостатик-індуковані ураження кишечника можуть призводити до різкого зниження продукції цитруліну. Цей факт має діагностичне значення, оскільки прогресування онкогематологічних захворювань і проведення ХТ асоціюються з порушеннями аргінін/цитрулінового циклу, а саме гіперпродукцією індукційної форми синтази оксиду азоту (iNOS) на тлі активації оксидантного стресу. iNOS каталізує перетворення аргініну на цитрулін з утворенням оксиду азоту (NO).

Отже, цитрулін є субпродуктом у реакції перетворення аргініну на цитрулін. Концентрація цитруліну в сироватці крові пацієнтів онкогематологічного профілю без порушень функціональної здатності кишечника має зростати [13].

Існують дослідження, що демонструють кореляцію концентрації цитруліну в сироватці крові пацієнтів із морфологічними змінами епітелію тонкої кишки та дозою опромінення [18]. Виявлено зниження рівня цитруліну у відповідь на міелосупресивні режими [8]. Отже, показник концентрації цитруліну в сироватці крові можна використовувати в клінічній практиці як непрямий маркер порушення функціональної здатності ентероцитів [5, 8].

Хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ), а саме В-клітинний хронічний лімфолейкоз (В-ХЛЛ) і В-клітинна неходжкінська злоякісна лімфома (В-НЗЛ), належать до онкогематологічних захворювань, для лікування яких застосовують ХТ у стандартних дозах [1, 7]. Оскільки більшість клінічних досліджень присвячені вивченню патогенетичних механізмів, клінічних виявів, методів профілактики мукозитів ШКТ на тлі високих доз ХТ [2, 8, 11], проблема цитостатик-індукованих уражень тонкої та товстої кишки під дією стандартних доз ХТ ХЛПЗ недостатньо вивчено. Потребують детального дослідження основні патогенетичні механізми формування мукозитів гастроінтестинального тракту під впливом стандартних доз ХТ. Важливе значення має вивчення взаємозв'язку між оксидантним стресом і змінами аргінін/цитрулінового циклу, що дасть змогу вдосконалити не лише діагностику цитостатик-індукованих уражень слизової оболонки кишечника, а й розробити індивідуалізований підхід до терапії супроводу.

Мета роботи — на підставі вивчення ролі оксидантного стресу в порушенні аргінін/цитрулінового циклу, використовуючи рівень цитруліну як маркер змін функціональної здатності кишечника, обґрунтувати призначення комбінації S-адеметіоніну та *Bifidobacterium infantis* 35624 на тлі хіміотерапії у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання для профілактики цитостатик-індукованих мукозитів.

Матеріали та методи

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (державний реєстраційний номер 0121U113862).

Обстежено 38 пацієнтів із ХЛПЗ (20 (53 %) хворих на В-ХЛЛ та 18 (47 %) хворих на В-НЗЛ), які перебували на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні в період з 2018 до 2021 р. Серед них було 8 (21 %) жінок і 30 (79 %) чоловіків віком від 30 до 76 років.

Усім пацієнтам встановлено діагноз В-ХЛЛ або В-НЗЛ, визначено показання до ХТ, призначено схему ХТ відповідно до стандартів curaції онкогематологічних хворих із діагнозами гострих і хронічних гемобластозів згідно з наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р. [1] та стандартів European Society for Medical oncology [7].

У дослідження залучали пацієнтів, у яких зафіксовано виникнення діарейного синдрому на тлі прогресування ХЛПЗ. Загальний стан пацієнтів перед залученням у дослідження за шкалою функціонального стану The Eastern Cooperative Oncology Group відповідав I–II, за індексом Карновського — 60–80 %.

Залежно від терапії супроводу хворих на ХЛПЗ розподілили на три групи:

група I — 13 пацієнтів, які отримували ХТ;

група II — 12 пацієнтів, які додатково до ХТ отримували S-АМе в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно крапельно впродовж 10 днів, потім перорально у дозі 500 мг двічі на добу впродовж 20 днів;

група III — 13 пацієнтів, які додатково до ХТ отримували S-АМе у дозі 1000 мг внутрішньовенно крапельно впродовж 10 днів, потім перорально у дозі 500 мг двічі на добу впродовж 20 днів і *B. infantis* 35624 1 капсулу на добу впродовж 30 днів.

Контрольну групу утворено з 20 практично здорових осіб (9 (45 %) жінок та 11 (55 %) чоловіків віком 22–26 років).

Оцінку стану пацієнтів проводили двічі: до ХТ і після 3 курсів специфічної терапії за показниками біохімічного аналізу крові. Стан процесів вільно-радикального окиснення оцінювали за концентрацією речовин, які з 2-тіобарбітуровою кислотою утворюють триметиновий комплекс (ТБК-реактанти), стан антиоксидатної системи — за активністю каталази в сироватці крові. Для оцінки змін аргінін/цитрулінового циклу визначали концентрацію аргініну та цитруліну й активність аргінази. За вмістом цитруліну в сироватці крові аналізували функціональну здатність кишечника.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми GraphPad Prism 8.00 (GraphPad Software Inc., США), яка дає змогу проводити параметричний і непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середньої арифметичної величини (M) та її

стандартної похибки (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t-критерію Стюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна – Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Прогресування ХЛПЗ супроводжувалось активацією оксидантного стресу. Так, під час первинного обстеження до проведення специфічного лікування у хворих груп I, II та III концентрація ТБК-реактивних у сироватці крові в 1,4 разу ($p = 0,0479$), 1,3 разу ($p = 0,0122$) та 1,4 разу ($p = 0,026$) відповідно перевищувала показник контрольної групи (табл. 1). Це можна пояснити індукцією оксидантного стресу при онкологічних

захворюваннях. Більшість сучасних клінічних досліджень підтверджують, що дисбаланс між продукцією агресивних форм кисню й активністю систем антиоксидантного захисту є одним із патофізіологічних механізмів канцерогенезу [10, 11, 14]. Показано, що рівень ТБК-реактивних у сироватці крові хворих із різними формами раку, зокрема В-ХЛЛ, може характеризувати не лише активність оксидантного стресу, а й стадію прогресування пухлини [10, 14].

Під час первинного обстеження пацієнтів порушення аргінін/цитрулінового циклу характеризувалися значущим зниженням концентрації цитруліну в сироватці крові хворих групи I, зокрема в 1,2 разу ($p = 0,0171$) нижче порівняно з контрольною групою (табл. 2). Виявлено обернено пропорційний зв'язок між сироватковим рівнем цитруліну та концентрацією ТБК-реактивних у хворих групи I ($r = -0,52$; $p = 0,02$). У пацієнтів груп II та III до проведення ХТ спостерігалась тенденція

Таблиця 1. Вміст ТБК-реактивних і активність каталази в сироватці крові хворих

Група	Каталаза, мккат/л	ТБК-реактивні, ммоль/л
Контрольна (n = 20)	12,98 ± 2,19 (11,95–14,01)	1,13 ± 0,55 (0,87–1,39)
I (n = 13)	До ХТ	1,56 ± 0,14 (1,47–1,65) [#]
	Після 3 курсів ХТ	2,00 ± 0,16 (1,90–2,10) ^{*#}
II (n = 12)	До ХТ	1,47 ± 0,22 (1,33–1,61) [#]
	Після 3 курсів ХТ	1,43 ± 0,14 (1,34–1,52) [#]
III (n = 13)	До ХТ	1,57 ± 0,06 (1,54–1,61) [#]
	Після 3 курсів ХТ	1,37 ± 0,15 (1,28–1,46) [*]

Примітка. Дані наведено як $M \pm m$ (95 % довірчий інтервал).

* Статистично значуща різниця щодо показника до проведення ХТ ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих

Група	Аргінін, мкмоль/л	Аргіназа, ммоль/л	Цитрулін, мкмоль/л
Контрольна (n = 20)	93,55 ± 16,13 (86,01–101,1)	3,05 ± 1,85 (2,18–3,92)	57,20 ± 10,14 (52,70–61,70)
I (n = 13)	До ХТ	3,78 ± 1,33 (2,98–4,59)	47,39 ± 3,86 (45,06–49,73) [#]
	Після 3 курсів ХТ	4,21 ± 0,95 (3,63–4,78) ^{*#}	28,58 ± 3,41 (26,51–30,64) ^{*#}
II (n = 12)	До ХТ	3,83 ± 0,82 (3,30–4,35)	49,85 ± 5,22 (46,53–53,17)
	Після 3 курсів ХТ	4,01 ± 0,82 (3,49–4,53) [#]	35,22 ± 2,08 (33,89–36,55) ^{*#}
III (n = 13)	До ХТ	3,86 ± 1,03 (3,23–4,48)	48,93 ± 8,57 (43,75–54,11)
	Після 3 курсів ХТ	4,05 ± 0,85 (3,53–4,57) [#]	39,34 ± 2,90 (37,59–41,10) ^{*#}

Примітка. Дані наведено як $M \pm m$ (95 % довірчий інтервал).

* Статистично значуща різниця щодо показника до проведення ХТ ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ($p < 0,05$).

до зниження вмісту цитруліну в сироватці крові ($p > 0,05$) (див. табл. 2). Отже, наявність діарейного синдрому в хворих із прогресуванням ХЛПЗ може бути виявом помірної функціональної дисфункції ентероцитів і, відповідно, асоціюватися з додатковим ризиком виникнення уражень слизової оболонки тонкої та товстої кишок під дією препаратів цитостатичного ряду навіть у середніх терапевтичних дозах. Не виявлено значущих змін між вмістом аргініну й активністю аргінази в сироватці крові пацієнтів усіх груп ($p > 0,05$) (див. табл. 2), що може свідчити про відсутність порушень функціональної здатності печінки в хворих на ХЛПЗ до ХТ і утворення достатньої кількості аргініну в циклі сечовини [14].

Повторне обстеження хворих на ХЛПЗ з оцінкою рівня оксидантного стресу та стану аргінін/цитрулінового циклу проводили після трьох курсів ХТ і досягнення часткової відповіді на специфічне лікування. Вплив препаратів цитостатичного ряду характеризувався потенціюванням оксидантного стресу. Так, у пацієнтів групи I концентрація ТБК-реактантів зростала в 1,3 разу ($p = 0,0002$) порівняно з вихідним показником і в 1,8 разу ($p = 0,0012$) — щодо показника контрольної групи (див. табл. 1). Підвищення вмісту ТБК-реактантів у сироватці хворих на ХЛПЗ на тлі ХТ може бути пов'язане з розвитком хіміотерапевтично-індукованого оксидантного стресу. Дані спостереження підтверджуються результатами клінічних досліджень. Цитостатик-індукований оксидантний стрес є одним із важливих патогенетичних механізмів формування вторинних уражень органів і систем організму на тлі ХТ, це слід ураховувати під час планування терапії супроводу. За даними сучасних досліджень, S-адметіонін має потужні антиоксидантні властивості, що дає змогу використовувати його в різних галузях клінічної медицини для запобігання ушкоджувальній дії агресивних вільних радикалів [10, 14].

Завдяки використанню S-адметіоніну в терапії супроводу вдалося підтримувати стабільний рівень ТБК-реактантів у хворих групи II на тлі ХТ. Так, після третього курсу ХТ концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові хворих цієї групи статистично не відрізнялася від показника до лікування ($p > 0,05$) та в 1,3 разу ($p = 0,0122$) перевищувала таку в контрольній групі (див. табл. 1).

За даними сучасних досліджень [9], на активацію оксидантного стресу та формування цитостатик-індукованих мукозитів впливають зміни складу мікрофлори ШКТ. Порушення цілісності структурних компонентів слизової оболонки тонкої та товстої кишок призводить до проникнення токсичних речовин у кров'яне

русло з потенціюванням прозапальних процесів. З огляду на це до терапії супроводу програм лікування ХЛПЗ додали пробіотик *Bifidobacterium infantis* 35624 для профілактики цитостатик-індукованих уражень. Проведено оцінку впливу S-адметіоніну та його комбінації з *B. infantis* 35624 на активацію процесів вільнорадикального окиснення в динаміці ХТ у хворих на ХЛПЗ. У пацієнтів групи II вміст ТБК-реактантів у сироватці крові знизився в 1,4 разу ($p = 0,0005$), а у пацієнтів групи III — у 1,5 разу ($p = 0,0002$) порівняно з хворими групи I (див. табл. 1).

Важливе значення має динаміка показника активності каталази в сироватці крові. Проведення трьох курсів ХТ супроводжувалося виснаженням системи антиоксидантного захисту, про що свідчило зниження активності каталази в пацієнтів групи I у 1,13 разу ($p = 0,0144$), групи II — у 1,1 разу ($p = 0,0107$), групи III — у 1,1 разу ($p = 0,0134$) порівняно з вихідними показниками (див. табл. 1). Це свідчить про необхідність індивідуалізованого підходу до проведення супровідної терапії у хворих на ХЛПЗ. Наявність діарейного синдрому на тлі прогресування онкогематологічного захворювання може спричинити виникнення ускладнень ХТ, важливим патогенетичним механізмом яких є оксидантний стрес. Комбіноване застосування S-адметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 на тлі ХТ у середніх терапевтичних дозах при ХЛПЗ сприяло зменшенню активності процесів вільнорадикального окиснення.

Проведення трьох курсів ХТ при ХЛПЗ супроводжувалося змінами показників аргінін/цитрулінового циклу. Варто уваги, що незалежно від схеми терапії супроводу рівень аргініну в сироватці крові до і після ХТ значущо не відрізнявся (див. табл. 2). Цей факт має важливе значення з урахуванням ролі аргініну в канцерогенезі [14].

В обстежених пацієнтів груп порівняння спостерігали помірне зростання активності аргінази в сироватці крові. У хворих групи I після трьох курсів ХТ цей показник збільшився в 1,1 разу ($p = 0,0012$) та 1,4 разу ($p = 0,0266$) порівняно з вихідним показником та контрольною групою відповідно, у пацієнтів груп II та III — у 1,31 разу ($p = 0,0342$) та 1,33 разу ($p = 0,0479$) відповідно порівняно із показником контрольної групи без значущих змін щодо вихідного показника на тлі прогресування хронічних онкогематологічних захворювань (див. табл. 2). Підвищення активності аргінази спостерігається під час прогресування гострих і хронічних гемобластозів, солідних пухлин. Це зумовлено потребою пухлинних клітин продукувати поліаміни для забезпечення високого регенераторного потенціалу. Одним із найважливіших

протипухлинних механізмів впливу препаратів цитостатичного ряду є створення штучного дефіциту аргініну як основного субстрату для синтезу поліамінів [14]. Зниження активності аргінази в сироватці крові нижче за показники норми може свідчити про порушення детоксикаційної функції печінки, тобто створювати додатковий ризик цитостатик-індукованої гепатотоксичності [6].

Оцінка функціональної здатності клітин слизової оболонки тонкої та товстої кишок показала, що у хворих на ХЛПЗ із первинним порушенням функціонування ентероцитів проведення ХТ у середніх терапевтичних дозах призводило до подальшого зниження концентрації цитруліну в сироватці крові. У пацієнтів групи I під час другого обстеження вміст цитруліну знизився в 1,7 разу ($p = 0,0002$) порівняно із вихідним показником і в 2 разу ($p = 0,0002$) щодо показника контрольної групи, тоді як у хворих груп II та III — у 1,4 разу ($p = 0,0005$) та 1,2 разу ($p = 0,0007$) відповідно порівняно із показниками до ХТ та в 1,62 разу ($p = 0,0005$) і 1,45 разу ($p = 0,0002$) порівняно з показником контрольної групи (див. табл. 2). Використання S-адеметіоніну сприяло зростанню концентрації цитруліну в 1,2 разу ($p = 0,0025$) порівняно з групою I, а застосування комбінації S-адеметіоніну та *B. infantis* 35624 дало змогу підвищити вміст цитруліну в сироватці крові в 1,4 разу ($p = 0,0002$) порівняно з групою I та в 1,12 разу ($p = 0,001$) порівняно з групою II (див. табл. 2). Таким чином, первинні ураження ентероцитів на тлі прогресування

онкогематологічного захворювання асоціюються з ризиком формування цитостатик-індукованих уражень слизової оболонки кишечника.

Зменшення вмісту цитруліну в сироватці крові, що прогресує, може бути непрямим маркером формування цитостатик-індукованого мукозиту, основним предиктором якого є первинні ураження ентероцитів [5, 8]. Визначення сироваткового рівня цитруліну у хворих на онкогематологічні захворювання можна рекомендувати для первинної оцінки функціонального стану слизової оболонки тонкої та товстої кишки й прогнозування виникнення цитостатик-індукованого мукозиту.

Висновки

Проведення ХТ ХЛПЗ супроводжується підвищенням ризику виникнення порушень функціональної здатності ентероцитів. До групи підвищеного ризику розвитку цих ускладнень належать хворі, які мають клінічні ознаки порушення функціонування слизової оболонки тонкої та товстої кишок на тлі прогресування онкогематологічного захворювання до проведення специфічної цитостатичної терапії.

Проведене дослідження доводить роль оксидантного стресу у формуванні хіміотерапевтично-індукованих мукозитів ШКТ. Використання в терапії супроводу S-адеметіоніну та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 дає змогу ефективно зменшити вияви оксидантного стресу, а також запобігти прогресуванню зниження функціональної здатності ентероцитів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Г. С. М.;

набір клінічного матеріалу, статистична обробка отриманих результатів — Р. І. С.;

написання тексту — Р. І. С., Г. С. М.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 30.07.2010 № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності „Гематологія“».
2. Akbarali HI, Muchhala KH, Jessup DK, Cheatham S. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. *Adv Cancer Res.* 2022;155:131-35. doi: 10.1016/bs.acr.2022.02.007.
3. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers (Basel).* 2019;11:857. doi: 10.3390/cancers11060857.
4. Chartier LC, Howarth GS, Mashtoub S. Chemotherapy-induced mucositis development in a murine model of colitis-associated colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55:47-7. doi: 10.1080/00365521.2019.1699601.
5. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clinical Nutrition.* 2008;27:328-39. doi: 10.1016/j.clnu.2008.02.005; PMID: 18440672.
6. Dehtiar'ova II, Skrypnyk IM, Kozachok MM, Kuts TV. Detoxic, protein-synthesizing function and resistance of hepatocytes in patients with chronic diffuse liver disease during the treatment with galalon. *Likarska sprava.* 2004;(8):70-6.
7. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al.; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):23-10. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019. Epub 2020 Oct 19.
8. Gosselin KB, Feldman HA, Sonis AL, et al. Serum citrulline as a biomarker of gastrointestinal function during hematopoietic cell transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):709-14. doi: 10.1097/MPG.0000000000000335.
9. Miknevicius P, Zulpaite R, Leber B, et al. The impact of probiotics on intestinal mucositis during chemotherapy for colorectal cancer: a comprehensive review of animal studies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9347. doi: 10.3390/ijms22179347.
10. Ngyuyen H, Sangha S, Pan M, et al. Oxidative Stress and Chemoradiation-induced oral mucositis: a scoping review of in vitro, in vivo and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4863. <https://doi.org/10.3390/ijms23094863>.
11. Razien MJ, Ala M, Agbele AT, et al. Sumatriptan alleviates radiation-induced oral mucositis in rats by inhibition of NF- κ B and ERK activation, prevention of TNF- α and ROS release. *Arch. Oral Biol.* 2020;119:104919.

12. Skrypnyk IM, Maslova GS, Lymanets TV, Skrypnyk RI. The overweight and obesity role in the occurrence of chemotherapy-induced hepatotoxic reactions in patients with acute myeloid leukemia. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1506-11. doi: 10.36740/WLek202206114. PMID: 35907224.
13. Skrypnyk IM, Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Lymanets TV. Arginine/citrulline cycle changes in diet-induced rat model of non-alcoholic fatty liver disease. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1087-5. PMID: 32723931.
14. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of s-adenosylmethionine on plasma citrulline level during chemotherapy-induced oxidative stress in patients with chronic lymphoproliferative disorders. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1553-4. doi: 10.36740/WLek202206123. PMID: 35907233.
15. Sougiannis AT, Vander Veen BN, Davis JM, Fan D, Murphy EA. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320:G712-7. doi: 10.1152/ajpgi.00380.2020.
16. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1027-20. doi: 10.1177/1534735418794885. PMID: 30136590.
17. Yang C, Tang H, Wang L, et al. Dimethyl sulfoxide prevents radiation-induced oral mucositis through facilitating DNA double-strand break repair in epithelial stem cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102:1577-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.2010.
18. Ye F, Ning J, Fardous Z, Katsube T, Li Q, Wang B. Citrulline a potential biomarker of radiation-induced small intestine damage. *Dose Response.* 2020 Sep 22;18(3):1559325820962341. doi: 10.1177/1559325820962341.

R. I. Skrypnyk, G. S. Maslova

Poltava State Medical University

The major mechanisms of disruption of the arginine/citrulline cycle in the pathogenesis of cytostatic-induced intestinal injury in patients with chronic lymphoproliferative diseases and methods of their correction

Objective — on the basis of investigation of the role of oxidative stress in disruption of arginine/citrulline cycle with the use of citrulline as a marker of intestinal functional capacity, to provide ground for administration of S-adenosylmethionine (S-AMe) in combination with *Bifidobacterium infantis* 35624 (*B. infantis* 35624) in patients with chronic lymphoproliferative disorders (CLPD) for prophylaxis of cytostatic-induced mucositis during chemotherapy (CT).

Materials and methods. Examinations involved 38 patients with CLPD, including 8 (21%) females and 30 (79%) males aged 30–76 years. Patients with CLPD and registered diarrheal syndrome against the background of CLPD progression have been enrolled in the study. All patients received CT according to the current guidelines. Depending on the type of concomitant therapy, patients were divided into three groups: group I (n = 13) included patients with CLPD, who underwent CT only; patients of group II (n = 12) received CT and S-AMe in a dose of 1000 mg/day intravenously for 10 days and then in a dose of 500 mg twice a day for 20 days; patients of group III (n = 13) during CT received S-AMe, in a dose of 1000 mg/day intravenously for 10 days, then in a dose of 500 mg twice a day for 20 days with concomitant *B. infantis* 35624 1 capsule/day for 30 days. Control group consisted of 20 practically healthy subjects (9 (45%) females and 11 (55%) males, aged 22 to 26 years). The examinations were conducted twice: before CT and after the three courses of CT. Blood serum examinations included levels of substances that form a trimethine complex (TBARS) with 2-thiobarbituric acid, assessment of catalase activity, arginine and citrulline levels and arginase activity.

Results. At baseline examinations of patients of groups I, II and III, levels of TBARS in blood serum exceeded the norm in 1.4 (p = 0.0479), 1.3 (p = 0.0122) and 1.4 times (p = 0.026), respectively. Blood serum citrulline level in the group I was in 1.2 times (p = 0.0171) lower than in controls. The negative correlation was determined between serum citrulline levels and TBARS levels in the group I (r = -0.52; p = 0.02). After the 3rd course of CT in patients of I group, the concentration of TBARS was in 1.3 times (p = 0.0002) higher vs baseline values, and in 1.8 times (p = 0.0012) higher than in controls. In patients of the II and III groups, serum TBARS levels were in 1.39 (p = 0.0005) and 1.46 times (p = 0.0002) lower compared to the group I of patients. The application of S-AMe and *B. infantis* 35624 combination in group III patients allowed an increase serum citrulline levels in 1.4 times (p = 0.0002) compared to group I and in 1.1 times (p = 0.001) compared to group II.

Conclusions. The conduction of chemotherapy in patients with chronic lymphoproliferative disorders is associated with an increased risk of cytostatic-induced mucositis, oxidative stress plays a crucial role in its pathogenesis. The application of S-adenosylmethionine in combination with *Bifidobacterium infantis* 35624 allows to prevent intestinal injury during chemotherapy.

Keywords: chronic lymphoproliferative disorders, oxidative stress, arginine, arginase, citrulline, mucositis.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

✓ Скрипник РІ, Маслова ГС. Провідні механізми порушення аргінін/цитрулінового циклу в патогенезі цитостатик-індукованих уражень кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їхньої корекції. *Сучасна гастроентерологія.* 2024;1:49-55. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-49>.

✓ Skrypnyk RI, Maslova GS. The major mechanisms of disruption of the arginine/citrulline cycle in the pathogenesis of cytostatic-induced intestinal injury in patients with chronic lymphoproliferative diseases and methods of their correction. *Modern Gastroenterology (Ukraine).* 2024;1:49-55. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-1-49>. Ukrainian.