

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

СКРИПНИК РОМАН ІГОРОВИЧ

УДК:616.34/.36-006.44-06-08

ДИСЕРТАЦІЯ
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ТА КИШЕЧНИКА У
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Спеціальність: 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня *доктора філософії*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Р.І. Скрипник

(підпис)

Науковий керівник:
МАСЛОВА Ганна Сергіївна
доктор медичних наук, доцент

Полтава – 2024

АНОТАЦІЯ

Скрипник Р.І. Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина – Полтавський державний медичний університет, МОЗ України, Полтава, 2024.

Актуальність. Хронічні лімфопроліферативні захворювання, а саме В-клітинний хронічний лімфолейкоз, В-клітинна неходжкінська лімфома з малих лімфоцитів, множинна мієлома, належать до найбільш розповсюджених онкогематологічних захворювань. Основним методом їх лікування є програмна хіміотерапія, проведення якої асоціюється із високим ризиком виникнення вторинних уражень і систем організму, у тому числі печінки та кишківника. Цитостатик-індуковані ураження слизової оболонки кишківника продовжують залишатись складною і недостатньо вивченою проблемою, що зумовлено у першу чергу неможливістю виконання інвазивних діагностичних процедур у динаміці хіміотерапії. Проте вторинні ураження кишківника можуть потенціювати тяжкість хіміотерапевтично-індукованих гепатотоксичних реакцій. З цієї точки зору, особливе значення має вивчення патогенетичних особливостей, основних клініко-лабораторних характеристик уражень печінки та кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, а також розробка неінвазивних методів діагностики вторинних цитостатик-індукованих мукозитів гастроінтестинального тракту. Потребують розробки алгоритми профілактики уражень печінки та кишечника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань з урахуванням основних патогенетичних механізмів їх формування та виду гемобластозу.

Мета дослідження – обґрунтувати диференційований підхід до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишечника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі

експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування.

Завдання дослідження: вивчити особливості впливу доксорубіцину на розвиток порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру, морфологічної структури тонкого і товстого кишківника у щурів залежно від наявності модельованого неалкогольного стеатогепатиту; дослідити ефективність введення S-адеметіоніну у профілактиці доксорубіцин-індукованих порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру, морфологічних структур тонкого і товстого кишківника у щурів з урахуванням експериментального неалкогольного стеатогепатиту; визначити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної систем, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру на фоні прогресії В-клітинного хронічного лімфолейкозу і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми з малих лімфоцитів; дослідити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної систем, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру на фоні прогресії множинної мієломи; вивчити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної системи, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз і В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому з малих лімфоцитів на фоні хіміотерапії; визначити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної системи, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру у хворих на множинну мієлому на фоні хіміотерапії; обґрунтувати комбіноване застосування S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 у якості профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишківника у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз і В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому з малих лімфоцитів; обґрунтувати

комбіноване застосування L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 у якості профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишківника у хворих на множинну мієлому.

Методи дослідження: загально-клінічні методи дослідження, оцінка загального стану хворого за Eastern Cooperative Oncology Group та індексом Карновського, визначення показників загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити), біохімічного аналізу крові (активність аланінової амінотрансферази, аспарагінової амінотрансферази, гамаглутамілтранспептидази, лужної фосфатази, вмісту загального білку, креатиніну, кальцію), дослідження стану перекисного окислення ліпідів за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти у сироватці крові, системи антиоксидантного захисту за активністю каталази, показників аргінін/цитрулінового циклу – вмісту аргініну, цитруліну та активністю аргінази у сироватці крові.

З метою дослідження провідних патогенетичних механізмів розвитку та факторів ризику цитостатик-індукованих уражень тонкого і товстого кишківника та їх взаємозв'язку із гепатотоксичними реакціями у динаміці хіміотерапії було проведено моделювання неалкогольного стеатогепатиту, моделювання доксорубін-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишківника у щурів із нормальною та надмірною масою тіла і ожирінням з наступною оцінкою особливостей структурних змін у тканинах печінки, тонкого та товстого кишечника, визначенням активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз, концентрації ТБК-реактантів, активності каталази, показників аргінін/цитрулінового циклу (вміст аргініну, цитруліну) у гомогенаті тонкого і товстого кишківника та крові. Застосовані методи математико-статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше розроблена модель неалкогольного стеатогепатиту, в основі якої лежить застосування висококалорійної дієти із 42,8% вмісту жирів на фоні споживання 4% водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 63-х днів.

Уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним неалкогольним стеатогепатитом, який полягає у введенні щурам доксорубіцину внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів.

Уперше встановлений взаємозв'язок між розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та порушенням функціональної здатності і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишківника на фоні введення доксорубіцину у щурів із експериментальним неалкогольним стеатогепатитом.

Уперше доведений ефект S-адеметіоніну із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів у профілактиці розвитку оксидативного стресу, порушень функціональної здатності і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишківника у щурів із експериментально модельованим неалкогольним стеатогепатитом.

Отримало подальше вивчення частота розвитку і характер уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання у залежності від виду гемобластозу. Показано, що ураження печінки цитолітичного типу спостерігаються частіше на фоні прогресії множинної мієломи.

Уперше доведено, що ураження кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та у динаміці специфічної хіміотерапії супроводжуються зниженням рівня цитруліну та зростанням концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові хворих. Дані показники можна використовувати у якості непрямих маркерів порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника.

Отримало подальше вивчення роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу у формуванні цитостатик-індукованих уражень кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Доведена провідна роль хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу у розвитку порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Уперше обґрунтовано призначення S-адеметіоніну у комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії, що дозволяє ефективно попереджувати розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання за рахунок пригнічення активності оксидативного стресу.

Вперше обґрунтовано комбіноване призначення L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії у хворих на множинну мієлому з метою впливу на провідні механізми розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій, усунення порушень аргінін/цитрулінового циклу та покращення функціональних властивостей слизової оболонки кишківника.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, гематології, гастроентерології, сімейній медицині.

Дослідження мало можливість визначити частоту розвитку та характер уражень печінки та кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та під дією специфічної хіміотерапії. Обґрунтована доцільність застосування непрямих маркерів цитостатик-індукованих уражень кишківника у динаміці ХТ хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, а саме визначення концентрації цитруліну і N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові.

Застосування S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 у комплексному лікуванні хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання дозволяє ефективно попередити розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій та покращити загальні результати терапії.

Включення L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 до складу лікувальних комплексів хворих на множинну мієлому попереджує формування уражень печінки і кишечника під дією хіміотерапії, що дозволяє проводити хіміотерапію без зміни доз і режимів введення препаратів

цитостатичного ряду.

Результати. Введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно щурам, які знаходились на стандартному та висококалорійному раціоні, призводить до розвитку прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті тонкого кишківника, яке характеризується підвищенням вмісту ТБК-реактивних у 2,1 і 1,67 рази ($p < 0,05$) відповідно та зниженням активності каталази у 3,48 і 3,62 рази відповідно ($p < 0,05$) та супроводжується зниженням вмісту цитруліну у 2,76 рази і 1,45 рази відповідно ($p < 0,05$) та зростанням рівня N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,66 рази та 1,23 рази відповідно ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактивних і концентрацією N-ацетилнейрамінової кислоти у гомогенаті тонкого кишечника щурів із неалкогольним стеатогепатитом ($r = +0,59$; $p = 0,04$).

На фоні введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно щурам, спостерігався розвиток прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті товстого кишківника, як у щурів, які знаходились на стандартному раціоні, за рахунок підвищення вмісту ТБК-реактивних у 1,76 рази ($p < 0,05$), так і у щурів із неалкогольним стеатогепатитом, що отримували висококалорійний раціон, за рахунок зменшення активності каталази у 1,36 рази ($p < 0,05$), без формування порушень аргінін/цитрулінового циклу. Розвиток оксидативного стресу у гомогенаті товстого кишківника тільки у щурів із неалкогольним стеатогепатитом супроводжувався зростанням рівня N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,23 рази ($p < 0,05$). На фоні введення доксорубіцину у щурів з неалкогольним стеатогепатитом виявлено зворотній кореляційний зв'язок між активністю каталази і концентрацією N-ацетилнейрамінової кислоти у гомогенаті товстого кишківника ($r = -0,61$; $p = 0,02$).

На фоні введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно щурам з неалкогольним стеатогепатитом, у слизовій оболонці тонкої кишки виявлялась виражена лейкоцитарна інфільтрація

власної пластинки ворсин макрофагами, плазмоцитами, лімфоцитами та нейтрофільними гранулоцитами. У ворсинах тонкої кишки спостерігалась локально визначена десквамація епітелію, у криптах встановлені дистрофічні зміни екзокриноцитів у вигляді вакуолізації цитоплазми. У криптах товстої кишки значно зменшилась висота екзокриноцитів, спостерігалась менш виражена дифузна інфільтрація власної пластинки, серед клітин переважали макрофаги і лімфоцити.

Введення S-адеметіоніну в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно з метою профілактики вторинних доксорубіцин-індукованих уражень щурам, які знаходились на стандартному раціоні віварію, приводило до зменшення проявів оксидативного стресу у гомогенаті тонкого кишківника, що характеризувалось зменшенням концентрації ТБК-реактантів у 1,52 раза ($p < 0,05$) за одночасного підвищення активності каталази у 1,68 раза ($p < 0,05$) та супроводжувалось зменшенням проявів цитостатик-індукованого мукозиту із зростанням вмісту цитруліну у 1,54 раза та зменшенням рівня N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,58 раза ($p < 0,05$) порівняно із щурами, які не отримували корекцію S-адеметіоніном. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем N-ацетилнейрамінової кислоти та концентрацією ТБК-реактантів у гомогенаті тонкого кишківника щурів, що знаходились на стандартному раціоні віварію ($r = +0,87$; $p = 0,001$ за Пірсоном).

Профілактичне введення S-адеметіоніну в дозі 100 мг/кг на фоні доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньочеревинно щурам із неалкогольним стеатогепатитом, які отримували висококалорійний раціон, дозволило зменшити прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс у гомогенаті тонкого кишківника за рахунок зниження вмісту ТБК-реактантів у 1,3 раза ($p < 0,05$) та зростання активності каталази у 2,29 раза ($p < 0,05$), що попереджувало розвиток цитостатик-індукованого мукозиту, що характеризувалось зростанням рівня цитруліну у 1,22 раза ($p < 0,05$) та зниженням концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,21 раза ($p < 0,05$) порівняно із щурами, які не отримували корекцію S-адеметіоніном.

Одночасно введення S-адеметіоніну в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно на фоні доксорубіцину щурам, які знаходились на стандартному раціоні віварію, приводило до пригнічення продукції агресивних вільних радикалів у гомогенаті товстого кишківника, що характеризувалось зниженням концентрації ТБК-реактантів у 1,67 раза ($p < 0,05$) порівняно із щурами, які не отримували корекцію S-адеметіоніном.

Введення S-адеметіоніну в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно на фоні доксорубіцину щурам із неалкогольним стеатогепатитом, які отримували висококалорійний раціон, дозволило зменшити прояви оксидативного стресу у гомогенаті товстого кишківника за рахунок зниження концентрації ТБК-реактантів у 1,16 раза ($p < 0,05$), що супроводжувалось покращенням резистентності слизового бар'єру із зниженням вмісту N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,79 раза, порівняно із щурами, які не отримували корекцію S-адеметіоніном.

Введення S-адеметіоніну в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно з метою профілактики вторинних доксорубіцин-індукованих уражень щурам з неалкогольним стеатогепатитом, у тонкому кишківнику проявлялося відновленням епітелію ворсин, появою мітозів у екзокриноцитах. У власній пластинці серед клітин лейкоцитарного ряду візуалізувались макрофаги і плазмоцити. У товстому кишківнику позитивна дія S-адеметіоніну призводила до зменшення у криптах ділянок виснажених екзокриноцитів, у криптах виявлялись інтраепітеліальні лімфоцити. Дифузна інфільтрація власної пластинки була незначною, перфузія крові від контрольної групи не відрізнялась.

У хворих, які мали первинні клінічні ознаки ураження кишківника у вигляді діарейного синдрому, прогресія В-клітинного хронічного лімфолейкозу і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми із малих лімфоцитів асоціювалась із розвитком уражень печінки у 37,14% (13/35) пацієнтів, що супроводжувалось формуванням оксидативного стресу і характеризувалось зростанням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові

у 1,38 раза ($p < 0,05$), порушеннями аргінін/цитрулінового циклу із зниженням вмісту цитруліну у сироватці крові у 1,2 раза ($p < 0,05$)), порушенням резистентності слизового бар'єру гастроінтестинального тракту у вигляді зростання концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,25 раза ($p < 0,05$) порівняно із нормою. У даної категорії пацієнтів розгорнута клінічна картина гемобластозу асоціювалась із розвитком ураження нирок, яке характеризувалось підвищенням концентрації креатиніну у 1,75 раза ($p < 0,05$) та сечовини у 1,9 раза ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими.

У хворих на В-клітинний хронічний лімфлейкоз і В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому із малих лімфоцитів проведення хіміотерапії супроводжувалось зростанням частоти порушень біохімічних печінкових тестів (76,9% проти 38,5%, $\chi^2 (1, N=26) = 3,9$; $p=0,047$), що характеризувалось формуванням холестатичного синдрому, а саме зростанням у сироватці крові активності гамаглутамілтранспептидази у 1,6 раза ($p < 0,05$) та лужної фосфатази у 1,8 раза ($p < 0,05$), прогресуванням оксидативного стресу із підвищенням концентрації ТБК-реактантів у сироватці у 1,28 раза ($p < 0,05$), порушеннями аргінін/цитрулінового циклу із зниженням вмісту цитруліну у сироватці крові у 1,66 раза ($p < 0,05$), порушеннями резистентності слизового бар'єру кишківника із зростанням рівня N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 1,24 раза ($p < 0,05$) порівняно із первинним обстеженням.

Комбіноване призначення S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії у хворих на В-клітинний хронічний лімфлейкоз і В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому із малих лімфоцитів дозволило зменшити ризик розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (15,4% проти 76,9%, $\chi^2 (1, N=25) = 9,07$; $p=0,002$), що характеризувалось зменшенням активності печінкових ферментів у сироватці крові (аланінової амінотрансферази – у 2,52 раза ($p < 0,05$), аспарагінової амінотрансферази – у 1,98 раза ($p < 0,05$), гамаглутамілтранспептидази – у 2,43 раза ($p < 0,05$), лужної фосфатази – у 2,25 раза ($p < 0,05$)) і супроводжувалось пригніченням оксидативного стресу (зниженням у сироватці крові рівня ТБК-реактантів 1,46

раза ($p < 0,05$)), усуненням змін аргінін/цитрулінового циклу (зростанням концентрації цитруліну у 1,38 раза ($p < 0,05$) із збереженням стабільного рівня аргініну) та усуненням порушень резистентності слизового бар'єру кишківника (зменшенням вмісту N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 1,3 раза ($p < 0,05$)) порівняно із пацієнтами, які отримували хіміотерапію без корекції. Важливу роль у розвитку цитостатик-індукованого мукозиту має оксидативний стрес, що підтверджує зворотний кореляційний зв'язок між рівнем цитруліну та ТБК-реактивних у сироватці крові хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз і В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому із малих лімфоцитів, яким призначали комбінацію S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії ($r = -0,571$; $p = 0,041$ за Пірсоном).

У хворих, які мали первинні клінічні ознаки ураження кишківника у вигляді діарейного синдрому, прогресія множинної мієломи супроводжувалась формуванням уражень печінки у 86,8% (33/38) пацієнтів із множинною мієломою (достовірно частіше, ніж у хворих із прогресією В-клітинного хронічного лімфолейкозу і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми із малих лімфоцитів (86,8% проти 37,14%, $\chi^2(1, N=75) = 21,13$; $p < 0,00001$), які характеризувались розвитком синдрому цитолізу (зростанням у сироватці крові активності аланінової амінотрансферази у 2,58 раза ($p < 0,05$)), гамаглутамілтранспептидази – у 1,96 раза ($p < 0,05$)), ураженням нирок (підвищенням концентрації креатиніну у сироватці крові у 1,94 раза ($p < 0,05$)), сечовини – у 2,02 раза ($p < 0,05$)), а також зростанням у сироватці крові вмісту кальцію у 1,1 раза ($p < 0,05$) та загального білку – у 1,22 раза ($p < 0,05$)), що супроводжувалось порушеннями аргінін/цитрулінового циклу (зниженням концентрації цитруліну у сироватці крові у 1,22 раза ($p < 0,05$)) та формуванням оксидативного стресу (зростанням у сироватці крові вмісту ТБК-реактивних у 1,19 раза) без порушень резистентності слизового бар'єру кишківника порівняно із практично здоровими особами.

Під дією специфічної хіміотерапії у 91,6% (11/12) хворих на множинну мієлому зафіксовано розвиток порушень біохімічних печінкових тестів холестатичного типу за рахунок підвищення активності у сироватці крові гамаглутамілтранспептидази та лужної фосфатази у 1,8 та 2 рази ($p < 0,05$) відповідно, що супроводжувалось поглибленням прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу (у сироватці крові зростанням концентрації ТБК-реактивних у 1,58 рази ($p < 0,05$) з одночасним пригніченням активності каталази у 1,13 рази ($p < 0,05$)), змінами аргінін/цитрулінового циклу (зменшенням у сироватці крові концентрації цитруліну у 1,68 рази ($p < 0,05$), аргініну – у 1,05 рази ($p < 0,05$), зростанням активності аргінази у 1,1 рази ($p < 0,05$)), порушеннями резистентності слизового бар'єра кишківника (зростанням у сироватці крові вмісту N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,43 рази ($p < 0,05$)).

Комбіноване призначення L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії у хворих на множинну мієлому дозволило зменшити ймовірність розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (8,3% проти 76,9%, χ^2 (1, N=25)=17,63; $p=0,00002$), що характеризувалось зменшенням порушень біохімічних печінкових тестів (зниженням активності аланінової аміномтрансферази у 1,84 рази ($p < 0,05$), аспарагінової аміномтрансферази – у 1,43 рази ($p < 0,05$), гамаглутамілтранспептидази – у 3,33 рази ($p < 0,05$), лужної фосфатази – у 2,26 рази ($p < 0,05$)) і супроводжувалось пригніченням оксидативного стресу (зниженням у сироватці крові рівня ТБК-реактивних у 1,56 рази ($p < 0,05$)), усуненням змін аргінін/цитрулінового циклу (зростанням концентрації цитруліну у 1,55 рази ($p < 0,05$), активності аргінази у 1,15 рази ($p < 0,05$) без достовірних змін рівня аргініну у сироватці крові) та покращенням резистентності слизового бар'єру кишківника (зменшенням вмісту N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 1,2 рази ($p < 0,05$)) порівняно із пацієнтами, які отримували ХТ.

Висновки. У дисертаційній роботі наведене узагальнення і нове вирішення наукової задачі, яка виявляється у обґрунтуванні диференційованого підходу до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишечника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування.

Ключові слова: Хронічна лімфоцитарна лейкемія, множинна мієлома, злоякісна лімфома, неалкогольна жирова хвороба печінки, ураження кишечника, хіміотерапія, пробіотик, органи шлунково-кишкового тракту, тонкий кишечник, оксидативний стрес, печінка.

ABSTRACT

Skrypnyk R.I. Interrelation of liver and intestinal injury in patients with chronic lymphoproliferative diseases and methods of their correction - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for obtaining Doctor of Philosophy (PhD) Degree in speciality 222 – Medicine – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2024.

Actuality. Chronic lymphoproliferative diseases, namely B-cell chronic lymphocytic leukemia, B-cell small lymphocyte non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, are among the most common oncohematologic disorders. The main method of their treatment is programmatic chemotherapy, which is associated with a high risk of secondary damage to organs and body systems, including the liver and intestines. Cytostatic-induced intestinal mucosal lesions continue to be a complex and poorly understood problem, primarily due to the inability to perform invasive diagnostic procedures during chemotherapy. However, secondary intestinal lesions can potentiate the severity of chemotherapy-induced hepatotoxic reactions. From this point of view, it is of particular importance to study the pathogenic features, and basic clinical and laboratory characteristics of liver and intestinal lesions in patients with chronic lymphoproliferative diseases, as well as to develop non-invasive

methods for diagnosis of secondary cytostatic-induced mucositis of the gastrointestinal tract. Algorithms for the prevention of liver and intestinal lesions during chemotherapy of chronic lymphoproliferative diseases need to be developed, taking into account the main pathogenetic mechanisms of their formation and the type of hemoblastosis.

The aim of the study – to substantiate a differentiated approach to the prevention of liver, small and large intestine injury on the background of chemotherapy of chronic lymphoproliferative disorders based on an experimental and clinical study of pathogenic mechanisms of their formation.

Research objectives: to investigate the characteristics of doxorubicin impact on the development of disturbances of prooxidant-antioxidant balance, arginine/citrulline cycle, mucosal barrier resistance, morphological structure of the small and large intestine in rats depending on the presence of modelled non-alcoholic steatohepatitis; to investigate the effectiveness of S-adenomethionine administration in the prevention of doxorubicin-induced disturbances of prooxidant-antioxidant balance, arginine/citrulline cycle, mucosal barrier resistance, morphological structures of the small and large intestine in rats with regard to experimental nonalcoholic steatohepatitis; to determine the patterns of biochemical liver tests abnormalities, prooxidant-antioxidant systems, arginine/citrulline cycle, mucosal barrier resistance on the background of progression of B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma from small lymphocytes; to investigate the characteristics of abnormalities of biochemical liver tests, prooxidant-antioxidant systems, arginine/citrulline cycle, mucosal barrier resistance against the background of multiple myeloma progression; to study the nature of abnormalities of biochemical liver tests, prooxidant-antioxidant system, arginine/citrulline cycle, mucosal barrier resistance in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma of small lymphocytes on the background of chemotherapy; to determine the nature of abnormalities of biochemical liver tests, prooxidant-antioxidant system, arginine/citrulline cycle, mucosal barrier resistance in patients with multiple myeloma on the background of

chemotherapy to substantiate the combined use of S-adenomethionine and Bifidobacterium infantis 35624 as a prophylaxis of cytostatic-induced liver, small and large intestine injuries in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell small lymphocyte non-Hodgkin's lymphoma; to substantiate the combined use of L-ornithine-L-aspartate and Bifidobacterium infantis 35624 as a prophylaxis of cytostatic-induced liver, small and large intestine injuries in patients with multiple myeloma.

Research methods: general clinical examination of patients, an assessment of the general condition of the patient according to Eastern Cooperative Oncology Group and Karnowski index, determination of complete blood count parameters (erythrocytes, hemoglobin, leukocytes, platelets), biochemical blood test parameters (activity of alanine aminotransferase, aspartic aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, total protein, creatinine, calcium). The state of lipid peroxidation by the concentration of thiobarbituric acid reactants in the blood serum, antioxidant defense system by catalase activity, arginine/citrulline cycle parameters - arginine, citrulline content and arginase activity in the blood serum.

To investigate the major pathogenic mechanisms of development and risk factors of cytostatic-induced small and large intestine lesions and their relationship with hepatotoxic reactions in the dynamics of chemotherapy, modelling of non-alcoholic steatohepatitis and modelling of the doxorubin-induced liver, small and large intestine in rats with normal and overweight and obesity damage were performed, followed by evaluation of structural changes in liver, small and large intestine tissues, determination of alanine and aspartic aminotransferase activity, the concentration of TBAR-substances, catalase activity, arginine/citrulline cycle parameters (arginine, citrulline concentration) in small and large intestine homogenate and blood. Methods of mathematical and statistical analysis were used.

Scientific novelty of the results. A model of non-alcoholic steatohepatitis was developed for the first time, which was based on a high-calorie diet containing 42.8% fat and the consumption of a 4% aqueous fructose solution as the only source of fluid for 63 days.

For the first time, a method of modeling doxorubicin-induced liver damage in rats with experimental non-alcoholic steatohepatitis was developed, which was based on infusion of doxorubicin intraperitoneally to rats at a rate of 5 mg/kg/day for 3 days.

For the first time, was established the relationship between the development of prooxidant-antioxidant imbalance and impaired functional capacity and histomorphological structure of the intestinal mucosa after doxorubicin administration in rats with experimental non-alcoholic steatohepatitis.

It was proven for the first time that the administration of S-adenosylmethionine at a rate of 100 mg/kg body weight intraperitoneally, in parallel with the administration of doxorubicin for 3 days, prevents oxidative stress, impaired functional capacity, and histomorphological structure of the intestinal mucosa in rats with experimentally modeled non-alcoholic steatohepatitis.

The frequency of development and nature of liver lesions in patients with chronic lymphoproliferative diseases, depending on the type of hemoblastosis, was further studied. It has been shown that cytolytic liver lesions are more common in case of multiple myeloma progression.

For the first time, it was proved that intestinal lesions that were developed on the background of chronic lymphoproliferative diseases progression and in the dynamics of specific chemotherapy are accompanied by a decrease in citrulline levels and an increase in the concentration of N-acetylneuraminic acid in the blood serum of patients. These parameters can be used as indirect markers of impaired functional capacity and structural integrity of the intestine.

The study explored the role of disturbances of prooxidant-antioxidant status in the formation of cytostatic-induced intestinal lesions in patients with chronic lymphoproliferative diseases. The leading role of chemotherapy-induced oxidative stress in the development of impaired functional capacity and structural integrity of the intestine in patients with chronic lymphoproliferative diseases has been proved.

For the first time, the use of S-ademethionine in combination with *Bifidobacterium infantis* 35624 in the setting of chemotherapy was substantiated,

which allows to effectively prevent the development of cytostatic-induced hepatotoxic and enterotoxic reactions in patients with chronic lymphoproliferative diseases by suppressing the activity of oxidative stress.

For the first time, the combined administration of L-ornithine-L-aspartate and Bifidobacterium infantis 35624 in the setting of chemotherapy in patients with multiple myeloma was found to influence the leading mechanisms of cytostatic-induced hepatotoxic and enterotoxic reactions, eliminate disturbances of the arginine/citrulline cycle and improve the functional properties of the intestinal mucosa.

Practical significance of the results. Obtained results are of theoretical and practical importance in the following fields of medicine: therapy, hematology, gastroenterology, family medicine.

The scientific investigation provided the opportunity to determine the frequency and nature of liver and intestinal lesions on the background of chronic lymphoproliferative disorders progression and under the effect of specific chemotherapy. The feasibility of using indirect markers of cytostatic-induced intestinal lesions in the dynamics of chemotherapy in patients with chronic lymphoproliferative diseases, namely, determination of the concentration of citrulline and N-acetylneuraminic acid in the blood serum, was substantiated.

The use of S-adenosylmethionine and Bifidobacterium infantis 35624 in the complex treatment of patients with chronic lymphoproliferative diseases can effectively prevent the development of cytostatic-induced hepatotoxic and enterotoxic reactions and improve the overall results of therapy.

The inclusion of L-ornithine-O-L-aspartate and Bifidobacterium infantis 35624 in the treatment complexes for patients with multiple myeloma prevents the formation of liver and intestinal lesions under the effect of chemotherapy, which allows to conduct chemotherapy without changing the doses and regimens of cytostatic drugs

Results. The administration of doxorubicin in a cumulative dose of 15 mg/kg intraperitoneally to rats fed a standard and high-calorie diet leads to the development

of prooxidant-antioxidant imbalance in the small intestine homogenate, characterized by an increase in the content of TBAR-substances by 2.1 and 1.67 times ($p<0.05$), respectively, and a decrease in catalase activity by 3.48 and 3.62 times, respectively ($p<0.05$), and is accompanied by a decrease in citrulline content by 2.76 and 1.45 times, respectively ($p<0.05$) and an increase in N-acetylneuraminic acid level by 1.66 and 1.23 times, respectively ($p<0.05$) compared to the control. A direct correlation was found between the content of TBAR-substances and the concentration of N-acetylneuraminic acid in the small intestine homogenate of rats with non-alcoholic steatohepatitis ($r=+0.59$; $p=0.04$).

Administration of doxorubicin at a cumulative dose of 15 mg/kg intraperitoneally to rats, caused the development of prooxidant-antioxidant imbalance in the large intestine homogenate in rats on both standard diet, due to an increase in the content of TBAR-substances by 1.76 times ($p<0.05$), and in rats with non-alcoholic steatohepatitis fed a high-calorie diet, due to a decrease in catalase activity by 1.36 times ($p<0.05$), without the development of arginine/citrulline cycle disturbances. The development of oxidative stress in the large intestine homogenate only in rats with non-alcoholic steatohepatitis was accompanied by a 1.23-fold increase in the level of N-acetylneuraminic acid ($p<0.05$). An inverse correlation between catalase activity and the concentration of N-acetylneuraminic acid in the large intestine homogenate was found in rats with non-alcoholic steatohepatitis ($r=-0.61$; $p=0.02$).

After administration of doxorubicin at a cumulative dose of 15 mg/kg intraperitoneally to rats with non-alcoholic steatohepatitis, the small intestinal mucosa showed a pronounced leukocytic infiltration of the villi lamina propria with macrophages, plasma cells, lymphocytes and neutrophilic granulocytes. In the villi of the small intestine, locally defined desquamation of the epithelium was observed, and in the crypts, dystrophic changes in exocrinocytes in the form of cytoplasmic vacuolization were found. In the crypts of the colon, the height of exocrinocytes significantly decreased, diffuse infiltration of the lamina propria was less pronounced, and macrophages and lymphocytes predominated among the cells.

The administration of S-ademethionine at a dose of 100 mg/kg intraperitoneally for the prevention of secondary doxorubicin-induced lesions in rats fed a standard vivarium diet led to a decrease in oxidative stress in the small intestine homogenate, characterized by a decrease in the concentration of TBAR-substances by 1, 52 times ($p<0.05$) with a simultaneous increase in catalase activity by 1.68 times ($p<0.05$) and was accompanied by a decrease in the manifestations of cytostatic-induced mucositis with an increase in citrulline content by 1.54 times and a decrease in N-acetylneuraminic acid level by 1.58 times ($p<0.05$) compared with rats that did not receive S-ademethionine treatment. A positive correlation was found between the level of N-acetylneuraminic acid and the concentration of TBAR-substances in the small intestine homogenate of rats fed a standard vivarium diet ($r=+0.87$; $p=0.001$ by Pearson).

Prophylactic administration of S-ademethionine at a dose of 100 mg/kg on the background of doxorubicin infusion at a cumulative dose of 15 mg/kg intraperitoneally to rats with non-alcoholic steatohepatitis receiving a high-calorie diet reduced prooxidant-antioxidant imbalance in the small intestine homogenate by an reduction of the TBAR-substances concentration by 1.3 times ($p<0.05$) and by an increase in catalase activity by 2.29 times ($p<0.05$), which prevented the development of cytostatic-induced mucositis, characterized by an increase in citrulline level by 1.22 times ($p<0.05$) and a decrease in the concentration of N-acetylneuraminic acid by 1.21 times ($p<0.05$) compared with rats that did not receive S-ademethionine treatment.

At the same time, administration of S-ademethionine at a dose of 100 mg/kg intraperitoneally on the background of doxorubicin injection to rats fed a standard vivarium diet led to inhibition of aggressive free radical production in the large intestine homogenate, which was characterized by a 1.67 times ($p<0.05$) decrease in the concentration of TBAR-substances compared with rats not treated with S-ademethionine.

The administration of S-ademethionine at a dose of 100 mg/kg intraperitoneally on the background of doxorubicin injection to rats with non-

alcoholic steatohepatitis fed a high-calorie diet reduced the manifestations of oxidative stress in the large intestine homogenate by reducing the concentration of TBAR-substances by 1.16 times ($p<0.05$), which was accompanied by an improvement in the resistance of the mucosal barrier with a 1.79 times decrease in the concentration of N-acetylneuraminic acid compared to rats that did not receive S-ademethionine treatment.

The administration of S-ademethionine at a dose of 100 mg/kg intraperitoneally to prevent secondary doxorubicin-induced injury in rats with non-alcoholic steatohepatitis in the small intestine was manifested by the restoration of villi epithelium, the emerging of mitoses in exocrinocytes. Macrophages and plasmacytes were visualized in the lamina propria among leukocyte cells. In the large intestine, the positive effect of S-ademethionine led to a decrease in the areas of exhausted exocrinocytes in the crypts, and intraepithelial lymphocytes were detected in the crypts. Diffuse infiltration of the lamina propria was insignificant, and blood perfusion did not differ from the control group.

In patients with primary clinical signs of intestinal injury in the form of diarrheal syndrome, the progression of B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma from small lymphocytes was associated with the development of liver injury in 37.14% (13/35) of patients, which was accompanied by the development of oxidative stress and characterized by an increase in the concentration of TBAR-substances in the blood serum by 1.38 times ($p<0.05$), disturbances of the arginine/citrulline cycle with a decrease in the concentration of citrulline in the blood serum by 1.2 times ($p<0.05$), impaired resistance of the mucosal barrier of the gastrointestinal tract, which manifested in the form of an increase in the concentration of N-acetylneuraminic acid by 1.25 times ($p<0.05$) compared with the normal. In this category of patients, a full clinical picture of hemoblastosis was associated with the development of renal injury, which was characterized by an increase in the concentration of creatinine by 1.75 times ($p<0.05$) and urea by 1.9 times ($p<0.05$) compared with practically healthy patients.

In patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma of small lymphocytes, chemotherapy was accompanied by an increase in the frequency of abnormalities in biochemical liver tests (76.9% vs. 38.5%, X^2 (1, N=26) = 3.9; $p=0.047$), which was characterized by the formation of cholestatic syndrome, namely, an increase in serum gamma-glutamyl transpeptidase activity by 1.6 times ($p<0.05$) and alkaline phosphatase by 1.8 times ($p<0.05$), progression of oxidative stress with an increase in the concentration of TBAR-substances in the serum by 1.28 times ($p<0.05$), disturbances of the arginine/citrulline cycle with a decrease in serum citrulline content by 1.66 times ($p<0.05$), disruption of intestinal mucosal barrier resistance, with an increase in serum N-acetylneuraminic acid by 1.24 times ($p<0.05$) compared with the initial examination.

The combined administration of S-adenosylmethionine and Bifidobacterium infantis 35624 during chemotherapy in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma from small lymphocytes reduced the risk of cytostatic-induced hepatotoxic reactions (15.4% vs. 76.9%, X^2 (1, N=25) = 9.07; $p = 0.002$), which was characterized by a decrease in the activity of liver enzymes in the blood serum (alanine aminotransferase - 2.52 times ($p<0.05$), aspartic aminotransferase - 1.98 times ($p<0.05$), gamma-glutamyl transpeptidase - 2.43 times ($p<0.05$), alkaline phosphatase - 2.25 times ($p<0.05$)) and was accompanied by suppression of oxidative stress (decrease in serum levels of TBAR-substances in 1.46 times ($p<0.05$), elimination of changes in the arginine/citrulline cycle (1.38 times increase in citrulline concentration ($p<0.05$) while maintaining a stable level of arginine) and elimination of intestinal mucosal barrier resistance damage (decrease in serum N-acetylneuraminic acid by 1.3 times ($p<0.05$)) compared with patients receiving chemotherapy without correction. Oxidative stress plays an important role in the development of cytostatic-induced mucositis, which is confirmed by the inverse correlation between the level of citrulline and TBAR-substances in the blood serum of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell small lymphocytic non-Hodgkin's lymphoma, who were treated with a

combination of S-adenomethionine and Bifidobacterium infantis 35624 in the setting of chemotherapy ($r=-0.571$; $p=0.041$ by Pearson).

In patients who had primary clinical signs of intestinal injury in the form of diarrheal syndrome, progression of multiple myeloma was accompanied by the formation of liver injury in 86.8% (33/38) of patients with multiple myeloma (significantly more often than in patients with progression of B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin's malignant lymphoma from small lymphocytes (86.8% vs. 37.14%, $X^2(1, N=75)=21.13$; $p<0.00001$), which were characterized by the development of cytolytic syndrome (2.58 times increase in serum alanine aminotransferase activity ($p<0.05$), 1.96 times increase in gamma-glutamyl transpeptidase activity ($p<0.05$)), kidney damage (increase in serum creatinine concentration by 1.94 times ($p<0.05$), urea - by 2.02 times ($p<0.05$)), as well as an increase in serum calcium by 1.1 times ($p<0.05$) and total protein - by 1.22 times ($p<0.05$), which was accompanied by disturbances of the arginine/citrulline cycle (decrease in citrulline concentration in the blood serum by 1.22 times ($p<0.05$)) and the formation of oxidative stress (increase in the content of TBAR-substances in the blood serum by 1.19 times) without impaired resistance of the intestinal mucosal barrier compared to practically healthy individuals.

Under the effect of specific chemotherapy, 91.6% (11/12) of patients with multiple myeloma developed biochemical liver function test abnormalities by cholestatic pattern due to increased activity of gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in the blood serum by 1.8 and 2 times ($p<0.05$), respectively, which was accompanied by a worsening of prooxidant-antioxidant imbalance (increase in the concentration of TBAR-substances by 1.58 times ($p<0.05$) with simultaneous inhibition of catalase activity by 1.13 times ($p<0.05$)) in the blood serum, changes in the arginine/citrulline cycle (decrease in serum citrulline concentration by 1.68 times ($p<0.05$), arginine - by 1.05 times ($p<0.05$), an increase in arginase activity by 1.1 times ($p<0.05$)), and impaired intestinal mucosal barrier resistance (an increase in serum N-acetylneuraminic acid by 1.43 times ($p<0.05$)).

The combined administration of L-ornithine-L-aspartate and Bifidobacterium infantis 35624 during chemotherapy in patients with multiple myeloma reduced the likelihood of cytostatic-induced hepatotoxic reactions (8.3% vs. 76.9%, X^2 (1, N=25) = 17.63; $p=0.00002$), which was characterized by a decrease in biochemical liver function tests abnormalities (decrease in alanine aminotransferase activity by 1.84 times ($p<0.05$), aspartic aminotransferase - by 1.43 times ($p<0.05$), gammaglutamyl transpeptidase - 3.33 times ($p<0.05$), alkaline phosphatase - 2.26 times ($p<0.05$)) and was accompanied by suppression of oxidative stress (decrease in serum levels of TBAR-substances by 1.56 times ($p<0.05$)), elimination of disturbances in the arginine/citrulline cycle (1.55-fold increase in citrulline concentration ($p<0.05$), arginase activity (1.15-fold increase ($p<0.05$) without significant changes in the level of arginine in the blood serum) and improved resistance of the intestinal mucosal barrier (decrease in the concentration of N-acetylneuraminic acid in the blood serum by 1.2 times ($p<0.05$)) compared with patients receiving chemotherapy without correction.

Conclusions. The thesis represents theoretical generalization and a new solution to the scientific problem that manifests itself in the substantiation of a differentiated approach to the prevention of liver, small and large intestine injuries on the background of chemotherapy of chronic lymphoproliferative diseases on the basis of experimental and clinical study of the pathogenic mechanisms of their formation.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma. malignant lymphoma, nonalcoholic fatty liver disease, intestinal lesion, chemotherapy, probiotic, organs of the gastrointestinal tract, small intestine, oxidative stress, liver

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2018;6(104):29-33. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29> (Здобувачем проведено обстеження хворих, проведення тесту визначення мінімальної печінкової енцефалопатії, літературний пошук. Співавтори доц. Г.С. Маслова - статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – редакція тексту статті і висновків).

2. 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. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(Issue6):1087-92. (Scopus) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження. Співавтори доц. Г.С. Маслова - літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; О.Ф. Гопко – проведення біохімічних досліджень; Т.В. Лиманець – статистична обробка отриманих результатів).

3. Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Skrypnyk IM. The role Arginine/Citrulline cycle disorders in the pathogenesis of doxorubicin – induced liver injury associated with nonalcoholic steatohepatitis in rats. Світ медицини та біології. 2020;2(72):188-92. Doi:10.26724/2079-8334-2020-2-72-188-192 (Web of Science) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження. Співавтори доц. Г.С. Маслова - літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; доц. О.Ф. Гопко – проведення біохімічних досліджень).

4. Маслова ГС, Скрипник РІ, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин – індукованого ураження печінки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.2(70):156-61. DOI:<https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.156> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження. Співавтори доц. Г.С. Маслова - літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

5. Маслова ГС, Скрипник РІ, Щербак ОВ, Скрипник ІМ. Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):11-7. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11> (Scopus) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження. Співавтори доц. Г.С. Маслова - літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; О.В. Щербак – статистична обробка отриманих результатів).

6. Skrypnyk RI., Maslova GS. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on resistance of intestinal mucosa. Світ медицини та біології. 2021;1(75):221-4. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-221-224. (Web of Science) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, літературний пошук, оформлення статті. Співавтор доц. Г.С. Маслова - експериментальне дослідження, оформлення статті, дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

7. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on citrulline concentration in the small intestinal mucosa and plasma blood in rats with non-alcoholic steatohepatitis. Wiad Lek. 2021;74(6):1317-1321. DOI: 10.36740/WLek202106105 (Scopus) (Здобувачем

проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, літературний пошук. Співавтори доц. Г.С. Маслова - експериментальне дослідження, оформлення статті, статистичну обробку отриманих результатів; І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

8. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The role of L-ornithine-L-aspartate in prophylaxis of cytostatic-induced liver injury in patients with multiple myeloma. *Світ медицини та біології*. 2021;4(78):100-104. doi: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-100-104 (*Web of Science*) (*Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, літературний пошук. Співавтори проф. доц. Г.С. Маслова - дизайн дослідження, експериментальне дослідження, оформлення статті, статистичну обробку отриманих результатів; І.М. Скрипник – редакція тексту статті і висновків).*

9. Скрипник РІ, Маслова ГС. Роль s-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтично-індукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопрліферативні захворювання. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 2021 (4), 63-68. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.63>. (*Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, оформлення статті. Співавтор доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, статистична обробка отриманих результатів, редакція тексту статті і висновків).*

10. 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):1506-1511. doi: 10.36740/WLek202206114. (*Scopus*) (*Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори доц. Маслова Г.С. - дизайн дослідження, оформлення статті, Т.В. Лиманець – обстеження хворих, проф. І.М. Скрипник – редакція тексту статті і висновків).*

11. 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):1553-1557. doi: 10.36740/WLek202206123. (Scopus) *(Здобувачем проведено обстеження хворих, біохімічні методи дослідження, літературний пошук. Співавтори проф. доц. Г.С. Маслова - дизайн дослідження, оформлення статті, статистична обробкаЦ отриманих результатів; І.М. Скрипник – редакція тексту статті і висновків).*

12. Скрипник РІ, Маслова ГС. L-орнітин-І-аспаратат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(2.1), 78-82. *(Здобувачем проведено літературний пошук, біохімічні методи, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтор доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, оформлення статті, редакція тексту статті і висновків).*

13. 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;1:41-56. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2024-1-49> (Scopus) *(Здобувачем проведено літературний пошук, біохімічні методи, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтор доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, оформлення статті, редакція тексту статті і висновків).*

Наукові праці,

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Skrypnyk I, Maslova A, Skrypnyk R. Decrease in blood citrulline level associated with cytostatic-induced oxidative stress and liver injury on the background of chemotherapy of patients with chronic lymphoproliferative disease. *Therapeutic update in GI disease*; P. 48. *Abstr. of Falk Symposium 235 (3-4*

november. 2023 Madrid, Spain) *(Здобувачем проведено обстеження хворих, біохімічні методи, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори доц. Г.С. Маслова – біохімічні методи, дизайн дослідження, оформлення тез; проф. І.М. Скрипник – редакція тексту тез).*

2. Skrypnyk I, Maslova A, Skrypnyk R. Chemotherapy-induced hepatotoxic reactions in patients with acute myeloid leukemia: the overweight and obesity role in the pathogenesis. *Journal of Hepatology*.2023;78(1): S.136 / Abst. of EASL Congress (21-24 June 2023 Vienna, Austria) *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, оформлення тез; проф. І.М. Скрипник – редакція тексту тез).*

3. Skrypnyk I, Maslova G, Skrypnyk R. Doxorubicin-induced arginine/citrulline cycle changes in rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *Experimental hepatology days*. P. 33. Abst. of Falk Symposium 233 (18-20 may. 2023 Zurich, Switzerland) *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, біохімічні методи, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори доц. Г.С. Маслова – експериментальне дослідження, дизайн дослідження, оформлення тез; проф. І.М. Скрипник – редакція тексту тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ, Скрипник РІ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №117-2020. Випуск 3 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с. *(Здобувачем проведено обстеження хворих. Співавтори доц. Г.С. Маслова - аналіз та інтерпретація отриманих результатів; проф. І.М. Скрипник – концепція, редагування тексту; Т.В. Лиманець – відбір хворих).*

2. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ, Непорада КС, Гопко ОФ. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту. Пат. 146771 Україна, МПК

(2006.01) G09B 23/28. № u 2020 05715, заявл. 04.09.2020; опубл. 17.03.2021. Бюл. №11.

3. Маслова ГС, Скрипник РІ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. «Спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту» (патент 147178 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28. № u 2020 05713, заявл. 04.09.2020; опубл. 21.04.2021. Бюл. №16.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	32
ВСТУП	33
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ І КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ (огляд літератури)	42
1.1. Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку уражень печінки на фоні прогресії хронічних лімфопрولیферативних захворювань та під дією програмної хіміотерапії	42
1.2. Сучасні погляди на провідні механізми розвитку уражень кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопрولیферативних захворювань та під впливом препаратів цитостатичного ряду	51
1.3. Сучасні принципи профілактики уражень печінки і кишечника у хворих на хронічні лімфопрولیферативні захворювання на фоні програмної хіміотерапії	64
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	70
2.1. Матеріали і методи експериментальних досліджень	70
2.2. Характеристика груп хворих клінічного, проспективного, відкритого, контрольованого дослідження	75
2.3. Біохімічні методи досліджень	80
2.4. Морфологічні методи експериментальних досліджень	82
2.5. Методи математико-статистичного аналізу	82
РОЗДІЛ III. ПАТОГЕНЕТИЧНІ І ГІСТОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ УРАЖЕННЯ ТОНКОГО І ТОВСТОГО КИШКІВНИКА ПІД ДІЄЮ ДОКСОРУБІЦИНУ У ЩУРІВ, ЯКІ ЗНАХОДИЛИСЬ НА СТАНДАРТНОМУ ТА ВИСОКОКАЛОРИЙНОМУ РАЦІОНІ (експериментальні дослідження)	84

РОЗДІЛ IV. РОЛЬ SAME У ПРОФІЛАКТИЦІ ДОКСОРУБЦИН-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ ТОНКОГО І ТОВСТОГО КИШКІВНИКА У ЩУРІВ, ЯКІ ЗНАХОДИЛИСЬ НА СТАНДАРТНОМУ ТА ВИСОКОКАЛОРИЙНОМУ РАЦІОНІ (експериментальне дослідження)	97
РОЗДІЛ V. ПАТОГЕНЕНТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ І КИШКІВНИКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (проспективне, відкрите, контрольоване дослідження)	113
РОЗДІЛ VI. ПАТОГЕНЕНТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ І КИШКІВНИКА У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІСЛОМУ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (проспективне, відкрите, контрольоване дослідження)	130
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	155
ВИСНОВКИ	174
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	179
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	180
ДОДАТКИ	207

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

В-ХЛЛ – В-клітинна лімфоцитарна лейкемія

В-НЗЛ – В-клітинна неходжкінська злоякісна лімфома

ГГТП – гамаглутамілтранспептидаза

ГІТ – гастроінтестинальний тракт

ІМТ – індекс маси тіла

ЛФ – лужна фосфатаза

МДА – малоновий диальдегід

ММ – множинна мієлома

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

РСК – реактивні сполуки кисню

ТБК-реактанти – реактант тіобарбітурової кислоти

ХТ – хіміотерапія

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

NANA – N-ацетилнейрамінова кислота

SAMe – S-адеметіонін

LOLA – L-орнітин-L-аспартат

ВСТУП

Актуальність теми. Впродовж останніх років в усьому світі спостерігається зростання захворюваності на хронічні лімфопроліферативні захворювання. В-клітинний хронічний лімфолейкоз (В-ХЛЛ) належить до найбільш розповсюдженого виду гемобластозу у країнах заходу із показником захворюваності 4,2 випадки на 100000 дорослого населення у рік [39, 75, 94, 104, 179]. Множинна мієлома (ММ) належить до другого за частотою виду гематологічних пухлин, що складає 1-1,8% всіх злоякісних захворювань та займає 18% у структурі гемобластозів. Захворюваність на ММ у країнах заходу коливається від 4,5 до 6,0 на 100000 дорослого населення на рік [39, 46, 69, 104, 179]. Впродовж останніх десятиліть досягнуто значних успіхів у лікуванні хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, що зумовлено розробкою та впровадженням у практику нових ефективних програм хіміотерапії (ХТ) [69, 75, 90, 104, 163, 169, 170]. Проте залишаються не достатньо вивченими проблеми профілактики ускладнень ХТ, пов'язаних із токсичністю препаратів цитостатичного ряду.

Ураження печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання можуть бути зумовлені пухлинною інфільтрацією тканин печінки, інтоксикацією, анемією, що часто зустрічаються на фоні прогресії гемобластозів [29, 30, 43; 56, 95, 164]. Симптоматична ММ асоціюється із виникненням гіперпротеїнемії, гіперкальціємії, порушень коагуляції, мікроциркуляції [46, 169, 170]. Важливо, що у більшості випадків ураження печінки на фоні гемобластозів не мають типової клінічної картини і перебігають безсимптомно [30].

Проведення специфічної ХТ у пацієнтів високої групи ризику супроводжується розвитком цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, які характеризуються холестатичним типом ураження печінки [24, 51, 103, 148].

Проведення ХТ у хворих на гемобластози у 40-80% випадків призводить до розвитку вторинних уражень слизової оболонки гастроінтестинального

тракту (GIT) [66, 77, 146, 186]. Втрата інтестинальної архітектури на фоні ХТ призводить до порушень цілісності захисного бар'єру та функціональної здатності кишківника [55, 112, 121, 199], що призводить до транслокації патогенної мікрофлори до кров'яного руслу та підвищенню ризику виникнення вторинних уражень печінки [60, 79, 119, 197]. Своєчасна неінвазивна діагностика цитостатик-індукованого мукозиту кишківника продовжує залишатись не вирішеною проблемою [37, 77, 146].

Залишаються недостатньо вивченою роль прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та порушень аргінін/цитрулінового циклу у розвитку і потенціювання вторинних цитостатик-індукованих уражень печінки і кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

На даний момент потребує розробки диференційований підхід до превенції і лікування гепато- і ентеротоксичних реакцій у динаміці ХТ у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання з урахуванням провідних патогенетичних механізмів їх виникнення та виду гемобластозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України на тему «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер 0115U001087; та Полтавського державного медичного університету «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер: 0121U113862. Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначених тем.

Мета – обґрунтувати диференційований підхід до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишечника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування.

Завдання дослідження:

1) Вивчити особливості впливу доксорубіцину на розвиток порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру, морфологічної структури тонкого і товстого кишківника у щурів залежно від наявності модельованого неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

2) Дослідити ефективність введення S-адеметіоніну (SAdMe) у профілактиці доксорубіцин-індукованих порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру, морфологічних структур тонкого і товстого кишківника у щурів з урахуванням експериментального НАСГ.

3) Визначити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної систем, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру на фоні прогресії В-ХЛЛ і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми (В-НЗЛ) з малих лімфоцитів.

4) Дослідити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної систем, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру на фоні прогресії ММ.

5) Вивчити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної системи, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру у хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ з малих лімфоцитів на фоні ХТ;

6) Визначити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної системи, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру у пацієнтів із ММ на фоні ХТ.

7) Обґрунтувати комбіноване застосування SAdMe і *Bifidobacterium infantis* 35624 у якості профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишківника у хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ з малих лімфоцитів;

8) Обґрунтувати комбіноване застосування L-орнітину-L-аспартату (LOLA) і *Bifidobacterium infantis* 35624 у якості профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишківника у хворих на ММ.

Об'єкт дослідження – ураження печінки, тонкого і товстого кишечника на фоні прогресії і цитостатичної терапії В-ХЛЛ, В-НЗЛ з малих лімфоцитів, ММ та методи їх корекції.

Предмет дослідження – патогенетичні особливості уражень тонкого і товстого кишечника у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ з малих лімфоцитів, ММ на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань, вплив специфічної ХТ на формування цитостатик-індукованих уражень печінки тонкого та товстого кишечника, розробка диференційованого підходу до медикаментозної корекції.

Методи дослідження – загально-клінічні методи дослідження, оцінка загального стану хворого за Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) та індексом Карновського, визначення показників загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити), біохімічного аналізу крові (активність аланінової амінотрансферази (АЛТ), аспарагінової амінотрансферази (АСТ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), вмісту загального білку, креатиніну, кальцію), дослідження стану перекисного окислення ліпідів за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) у сироватці крові, системи антиоксидантного захисту за активністю каталази, показників аргінін/цитрулінового циклу – вмісту аргініну, цитруліну та активністю аргінази у сироватці крові, стан резистентності слизового бар'єру за концентрацією N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA).

З метою дослідження провідних патогенетичних механізмів розвитку та факторів ризику цитостатик-індукованих уражень тонкого і товстого кишківника та їх взаємозв'язку із гепатотоксичними реакціями у динаміці ХТ було проведено моделювання НАСГ, моделювання доксорубін-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишківника у щурів із нормальною та

надмірною масою тіла з наступною оцінкою особливостей структурних змін у тканинах печінки, тонкого та товстого кишечника, визначенням активності печінкових ферментів АЛТ і АСТ, концентрації ТБК-реактивних речовин, активності каталази, показників аргінін/цитрулінового циклу (вміст аргініну, цитруліну) стану резистентності слизового бар'єру (концентрації NANA) у гомогенаті тонкого і товстого кишківника та крові. Застосовані методи математико-статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше розроблена модель НАСГ, в основі якої лежить застосування висококалорійної дієти із 42,8% вмісту жирів на фоні споживання 4% водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 63-х днів.

Уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним НАСГ, який полягає у введенні щурам доксорубіцину внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів.

Уперше встановлений взаємозв'язок між розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та порушенням функціональної здатності і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишківника на фоні введення доксорубіцину у щурів із експериментальним НАСГ.

Уперше доведений ефект SAME із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів у профілактиці розвитку оксидативного стресу, порушень функціональної здатності і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишківника у щурів із експериментально модельованим НАСГ.

Отримало подальше вивчення частота розвитку і характер уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання у залежності від виду гемобластозу. Показано, що частіше ураження печінки цитолітичного типу спостерігаються частіше на фоні прогресії ММ.

Уперше доведено, що ураження кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та у динаміці специфічної ХТ

супроводжуються зниженням рівня цитруліну та зростанням концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові хворих, що можна використовувати у якості непрямих маркерів порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника.

Отримало подальше вивчення роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу у формуванні цитостатик-індукованих уражень кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Доведена провідна роль хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу у розвитку порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Уперше обґрунтовано призначення SAME у комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ, що дозволяє ефективно попереджувати розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання за рахунок пригнічення активності оксидативного стресу.

Вперше обґрунтовано комбіноване призначення LOLA і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ у хворих на ММ з метою впливу на провідні механізми розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій, усунення порушень аргінін/цитрулінового циклу та покращення функціональних властивостей слизової оболонки кишківника.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, гематології, гастроентерології, сімейній медицині.

Дослідження мало можливість визначити частоту розвитку та характер уражень печінки та кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та під дією специфічної ХТ. Обґрунтована доцільність застосування непрямих маркерів цитостатик-індукованих уражень кишківника у динаміці ХТ хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, а саме визначення концентрації цитруліну і NANA у сироватці крові.

Застосування SAME і Bifidobacterium infantis 35624 у комплексному лікуванні хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання дозволяє ефективно попередити розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій та покращити загальні результати терапії.

Включення LOLA і Bifidobacterium infantis 35624 до складу лікувальних комплексів хворих на ММ попереджує формування уражень печінки і кишечника під дією ХТ, що дозволяє проводити ХТ без зміни доз і режимів введення препаратів цитостатичного ряду.

Впровадження результатів досліджень у практику. Отримані результати наукових досліджень впроваджені в практику роботи гематологічних відділень КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня».

Результати впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету, внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету. Здобувачем особисто проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізована сучасна література із проблеми, що вивчається. Експериментальна частина роботи з відтворення моделей НАСГ та доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів з НАСГ проводив сумісно науковим керівником дисертаційної роботи, завідувачкою кафедри внутрішньої медицини №1 д.мед.н., доцентом

Масловаю Г.С.

Здобувачем впродовж 2018-2021 рр, виконане клінічне обстеження хворих на хронічні лімфопрліферативні захворювання (В-ХЛЛ, В-НЗЛ із малих лімфоцитів, ММ), оцінка частоти розвитку і лабораторних характеристик уражень печінки та кишківника на фоні ХТ, на підставі вивчення патогенетичних механізмів розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій розроблений диференційований підхід до їх профілактики залежно від виду гемобластозу. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних результатів, їхня систематизація та математико-статистичний аналіз.

Морфологічне дослідження виконане завідувачкою кафедри біології Полтавського державного медичного університету, д.мед.н., проф Єрошенко Г.А.

Разом із науковим керівником спланований дизайн дослідження, сформульовані мета, завдання, висновки та практичні рекомендації.

У друкованих роботах, які були опубліковані у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні експериментальних і клінічних досліджень, аналізі і інтерпретації результатів, їх систематизації.

Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта» (Полтава, 2018), «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта» (Полтава, 2019), «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» (Полтава, 2023р), Falk Symposium 235 «Therapeutic update in GI disease» (Madrid, Spain, November 3-4, 2023), Falk Symposium 233 «Experimental hepatology days» (Zurich, Switzerland, May 18-20, 2023), International Liver Congress 2023 – European Association for the Study of the Liver (Vienna, Austria, Jun 21-24, 2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 13 статей: 9 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України; 3 статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі *Web of Science*; 6 статей у виданнях, які індексуються у наукометричній базі *Scopus*; 3 тез у матеріалах конференцій та симпозіумів.

За матеріалами дисертаційної роботи видано 2 патенти, 2 нововведення та 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 206 сторінках загального тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 218 найменувань, із них 21 кирилицею, 197 латиницею. Робота ілюстрована 32 таблицями, 8 рисунками, 2 клінічними випадками. Дисертація містить додатки.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ І КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ

(огляд літератури)

1.1. Сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку уражень печінки на фоні прогресії хронічних лімфопрولیферативних захворювань та під дією програмної хіміотерапії

За даними сучасної літератури в усьому світі спостерігається зростання захворюваності на хронічні лімфопрولیферативні захворювання, такі як В-ХЛЛ, В-НЗЛ, ММ [46, 69, 75, 90, 94, 169, 170].

В-ХЛЛ займає перше місце у структурі гемобластозів у країнах заходу із показником захворюваності 4,2 випадки на 100000 населення на рік. Частота ХЛЛ зростає з віком і у людей старше 80 років становить близько 30 випадків на 100000 населення на рік. Середній вік хворого на момент постановки діагнозу складає 72 роки, при цьому лише 10% хворих на ХЛЛ є особами молодше 55 років. [39, 71, 75]. ХЛЛ частіше вражає чоловіків ніж жінок, у співвідношенні 1,9 до 1 відповідно [75]. Статистично близько 0,6% усіх чоловіків та жінок захворіють на ХЛЛ у певний момент життя. Частота захворюваності на ХЛЛ залишається сталою на протязі останніх 20 років, при цьому смертність хворих знизилась і становить 0,7% від усієї смертності спричиненої онкологічними захворюваннями [75, 94]. Даний факт може бути зумовленим покращенням якості діагностики та специфічної терапії В-ХЛЛ [71, 75].

В-НЗЛ є найбільш розповсюдженим онкогематологічним захворюванням у світі. Згідно бази даних GLOBOCAN у 2018 році було зареєстровано 509000 нових випадків, що становить 2,8% від усіх онкологічних діагнозів [32, 39, 63]. НЗЛ частіше уражує чоловіків ніж жінок,

свідченням чого є глобальний віковий стандартизований ризик НЗЛ, що становить 6,7 для чоловіків та 4,7 для жінок [32, 63, 179]. Згідно даних Всесвітньої Організації Здоров'я, найчастішим типом НЗЛ у західних країнах є дифузна В-великоклітинна лімфома, яка складає 31% від усіх лімфом у дорослого населення. Серед В-клітинних лімфом з агресивним перебігом найчастішими є лімфома з мантійної зони, що становить 6% усіх випадків, та лімфома Беркіта, яка складає 2% усіх випадків НЗЛ. Серед індолентних лімфом найбільш розповсюдженою є лімфома із фолікулярної зони, що становить 22% усіх випадків НЗЛ [63]. Згідно глобальної статистики близько 248700 смертей у 2018 році були пов'язані із НЗЛ, котрі складають 2,6% від усієї онкологічної смертності. Показник кумулятивного ризику смертності для чоловіків, які хворіють на НЗЛ становить 0,33%, тоді як у жінок цей показник становить 0,21% [39]. Відповідно до даних сучасних досліджень, впродовж останніх десятиліть спостерігається покращення показників п'ятирічної виживаності пацієнтів, що зумовлено прогресом у лікуванні НЗЛ було зафіксовано підвищення п'ятирічної виживаності хворих, яка на період з 2010 по 2016 року становила 72,7%, що на 158% вище показника у 1975 році. Встановлено, що основним фактором ризику, що впливає на п'ятирічну виживаність хворих є стадія захворювання. Так, у хворих на НЗЛ із I стадією виживаність становить 83,5%, коли як у хворих з IV стадією захворювання досягає лише 63,3% [104].

ММ є онкогематологічним захворюванням, яке характеризується злоякісною проліферацією клональних плазматичних клітин у кістковому мозку, що супроводжується секрецією моноклонального імуноглобуліну [46, 169, 170]. ММ складає 1% всіх злоякісних захворювань і більше 10% всіх гемобластозів [169, 170]. ММ є другим за поширеністю онкогематологічним захворюванням після НЗЛ та 23 за частотою онкологічним захворюванням у світі [54]. Ризик розвитку ММ зростає з віком. Середній вік хворого на момент встановлення діагнозу ММ, як правило, складає 65 років [41, 158]. Частота нових випадків ММ у країнах заходу коливається від 4,5 до 6,0 на 100000

населення. Одночасно смертність від ММ складає 4,1 на 100000 населення на рік [69, 158].

Ураження печінки у хворих з онкогематологічними захворюваннями є досить частим явищем, та може бути спричинено власне ефектом онкогематологічного захворювання на печінкову тканину, погіршенням вже наявного захворювання печінки, медикаментозно-індукованим ураженням печінки або реактивацією інфекційного захворювання, наприклад гепатиту В [24, 29, 30, 43; 51, 56, 95, 103, 125, 164, 202].

Основними методами лікування хронічний лімфопроліферативних захворювань є програмна ХТ. У часи розробки на впровадження нових методів лікування хворих на ХЛЛ актуальності набуває дослідження механізмів ураження печінки, оскільки нові класи препаратів, як інгібітори сигнальних шляхів до яких належить іделалісіб та PD-1 інгібітори можуть призводити до вторинних уражень тканин печінки [51, 103, 106, 148, 149]

Прогресія онкогематологічних захворювань супроводжується розвитком уражень печінкової тканини, що пов'язано з важливою роллю печінки у гематопоезі на ранніх стадіях розвитку плоду. Незважаючи на факт, що у дорослої людини основним гематопоетичним органом є червоний кістковий мозок, печінка зберігає гематопоетичну функцію на протязі всього дорослого життя людини [120]. Оскільки печінкова тканина є частиною ретикулоендотеліальної системи, лімфопроліферативні захворювання досить часто призводять до її ураження, що супроводжується розвитком інфільтрації печінкової тканини злоякісними клітинами, яка призводить до підвищення печінкових ферментів та виникнення гепатоспленомегалії [29, 30, 164].

Безумовно, ХЛЛ у першу чергу уражає органи лімфатичної системи, але й інші нелімфатичні органи мають певний ступінь інфільтрації злоякісними пухлинними клітинами. Так, на момент встановлення діагнозу ХЛЛ збільшення печінки різного ступеня вираженості (від помірного до масивного) виявляють у близько 20% хворих. При фізикальному огляді печінка зазвичай

неболюча, має гладку поверхню і не супроводжується такими характерними симптомами хронічної печінкової недостатності, як судинні зірочки [120].

Згідно мета-аналізу проведеного Hampel PJ, серед 2254 хворих на ХЛЛ протягом 59 місяців порушення функції печінки розвивалися у 1594 хворого. При цьому через 10 років з моменту встановлення діагнозу близько 25% хворих мали хоча б один патологічний результат у біохімічних маркерах ураження печінки. Серед 52 хворих на ХЛЛ, яким була проведена біопсія печінки, гістологічно інфільтрацію печінки клітинами ХЛЛ було встановлено у 62% хворих, радіологічно прояви ураження печінки зафіксовано у 40% пацієнтів, патологічні результати біохімічних печінкових тестів виявлено у 33% хворих, гепатоспленомегалія наявна у 21% хворих [95].

Таким чином, у хворих онкогематологічного профілю інфільтрація тканин печінки пухлинними клітинами більше, ніж у половині випадків не супроводжується формуванням гепатомегалії та порушеннями біохімічних печінкових тестів, що свідчить про неможливість виявлення пухлинної інфільтрації печінки у рутинній клінічній практиці. Проте саме наявність пухлинної інфільтрації тканин печінки на фоні гемобластозу може бути вагомим фактором ризику виникнення гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ. З цієї точки зору порушення біохімічних печінкових тестів у динаміці цитостатичної терапії можна розглядати як прогнозоване ускладнення ХТ, яке потребує проведення своєчасної профілактики [6, 12, 18]. Незважаючи на те, що інфільтрація печінкової тканини злоякісними клітинами у хворих на ХЛЛ є частим явищем, вона рідко призводить до розвитку печінкової недостатності, окрім випадків трансформації Ріхтера [150, 193]. За даними когортного дослідження загальна виживаність хворих корелювала із наявністю патологічних результатів печінкових тестів. У хворих на ХЛЛ, що мали підвищення рівня печінкових ензимів виживаність була значно коротша ніж у хворих з нормальними показниками [95]. Даний факт може бути зумовленим наявністю інфільтрації тканин печінки клітинами пухлини, так і порушенням

доз і режимів введення цитостатичних препаратів на фоні порушень біохімічних печінкових тестів.

У ретроспективному дослідженні було проаналізовано дані 89 біопсій печінки пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями. Найчастішим типом печінкової інфільтрації пухлиною була перипортальна інфільтрація, що спостерігалася у 77 % хворих [29].

Ураження печінки у хворих на ХЛЛ може розвиватись внаслідок прийому специфічної ХТ. На даний момент розробка та введення у лікування моноклональних антитіл дозволила значно покращити прогноз та лікування хворих на ХЛЛ. На сьогоднішній день у лікування ХЛЛ використовуються 3 анти-CD20 антитіл – ритуксимаб, обінутузумаб та офатумумаб [120, 125, 152, 156]. Доведено, що введення моноклональних антитіл може значно підвищити ризик реактивації гепатиту В, що у свою чергу може призвести до значного ураження печінки [48, 125, 136]. Іншим препаратом, що використовується у лікуванні ХЛЛ є ібрутиніб, що є препаратом вибору у випадках делеції 17-р. Одним із найчастіших побічних ефектів ібрутинібу є гепатотоксичність [95, 108, 113].

На сьогоднішній день доведено, що хворі на ММ, у яких розвивається ураження печінки, мають поганим прогноз щодо відповіді на специфічну ХТ [56]. Механізм ураження печінки у хворих на ММ може бути пов'язаний з інвазією плазматичними клітинами печінкової тканини, наслідком чого є синусоїдальна інфільтрація, розвитком плазмоцитоми, відкладанням легких ланцюгів імуноглобулінів, відкладанням амілоїду або тромбозом [56, 190].

Дані щодо частоти розвитку уражень печінки на фоні ММ суперечливі. Відповідно до даних дослідження Bhandari MS, при проведенні аутопсії ураження печінки у хворих з ММ виявляли у 26-46% випадків. Проте дані ураження тканини печінки не супроводжувались розвитком чіткої клінічної симптоматики [30]. За даними інших дослідників під час постановки діагнозу ММ ураження печінки, зумовлене інфільтрацією плазматичними клітинами виявляють до 40% випадків [56].

Ураження печінки при ММ може маніфестувати шляхом розвитку гепатомегалії, необструктивної жовтяниці, асцити або розвитком позапечінкової біліарної обструкції [30, 164].

У більшості випадків у хворих на фоні прогресії ММ наявна елевація печінкових ферментів, причому найчастіше дана елевація печінкових ензимів зафіксована у випадках інфільтрації печінкової тканини плазматичними клітинами. На думку більшості авторів, патологічні результати печінкових тестів пов'язані з масивною інфільтрацією плазматичними клітинами печінкової тканини та є досить частим явищем. Проте клінічно інфільтрація плазматичними клітинами печінки не часто має клінічну симптоматику [29, 30, 56].

Інфільтрація печінки плазматичними клітинами може бути розподілена на 2 типи: з формуванням пухлинної маси, так званої плазмацитоми та дифузною синусоїдальною інфільтрацією [29, 180]. Дифузна інфільтрація характеризується наявністю синусоїдального скупчення плазматичних клітин з різним ступенем диференціації, незначною схильністю до деструкції печінкової паренхіми та агрегацією у порталних зонах [29, 30, 180]. За даними інших авторів, інфільтрація плазматичними клітинами може супроводжуватись розвитком необструктивної жовтяниці або елевацією лужної фосфази. Плазмацитома, у свою чергу, зустрічається рідше. Клінічно розвиток плазмоцитомної інфільтрації може зумовити обструкцію жовчних шляхів мієломною масою [30].

Іншою причиною ураження печінки на фоні ММ може бути амілоїдоз, що характеризується відкладанням клональних легких ланцюгів фібрил у печінковій тканині та спостерігається у близько 15% хворих з ММ. Клінічно амілоїдоз супроводжується нормальними або дещо підвищеними значеннями печінкових маркерів. [30, 43, 56].

У разі, якщо ММ супроводжується ураженням печінки, прогноз у даної категорії хворих є менш сприятливим, що пов'язано з лімітацією дози ХТ препаратів. При проведенні лікування ММ, ураження печінки може бути

спричинено прямим впливом хіміотерапевтичних препаратів та непрямую дією, внаслідок реактивації вірусного гепатиту або цитомегаловірусної інфекції [48, 125, 135, 190].

Нещодавній прогрес у лікуванні ММ, що пов'язаний із створенням нових терапевтичних агентів, як імуномодуляторів, протеасомних інгібіторів дозволив досягти значного прогресу у лікуванні [69, 169, 170]. Необхідно зазначити, що тяжке ураження печінки на фоні ХТ може виникнути навіть у хворих з первинно нормальним функціональним станом печінки. На сьогоднішній час препаратами, що найчастіше застосовуються у лікуванні хворих з ММ, є протеасомні інгібітори як бортезоміб та карфлізоміб, талідомід та його аналог леналідомід, циклофосфамід, дексаметазон та доксорубіцин. Більшість з даних препаратів протипоказані при печінковій дисфункції та потребують корекції дози у хворих з наявним ураженням печінки [83, 169, 170, 181]. Гепатотоксичність є частим лімітуючим фактором при проведенні цитостатичної терапії. У деяких випадках саме гепатотоксичний ефект ХТ є причиною припинення лікування, оскільки більшість цитостатиків, що використовуються при лікуванні ММ метаболізуються печінковою тканиною, де виявляють пряму гепатотоксичну дію [24, 51, 56, 103, 148].

На сьогоднішній день наявні описані випадки бортезоміб-індукованого медикаментозного ураження печінки. Так, у більшості випадків ураження печінки розвивалося протягом 6-10 днів після введення бортезомібу. При цьому у більшості випадків спостерігають підвищення рівня ЛФ, що може бути свідченням ураження печінки за холестатичним типом, причому характерною рисою є швидка нормалізація показників при припиненні введення препарату [194].

Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові може свідчити про ураження печінки, але не завжди може розглядатися як прогностичний маркер гепатотоксичності препарату. АЛТ є головним маркером, що використовується для оцінки медикаментозного ураження печінки, оскільки має вищу чутливість та більший період напіврозпаду порівняно з АСТ [51, 103,

148, 194]. Загалом, важливим фактором у розвитку захворювання печінки є розвиток печінкової дисфункції. Важливою особливістю печінкової тканини, є здатність печінки адаптуватися, шляхом розвитку толерантності до препарату. Так, прийом препарату, до якого виникла адаптація, може супроводжуватись лише помірним підвищенням активності амінотрансфераз, без розвитку клінічних симптомів [103, 148, 194]. Білірубін є одним з метаболітів, що продукується печінковою тканиною з відносно сталою швидкістю, тому рівень білірубину у крові може використовуватися для оцінки функціональної здатності печінки. Наприклад, трастулізумаб, в деяких випадках зумовлював тимчасову елевацію трансаміназ, але не спричинював розвитку жовтяниці та клінічних симптомів, що характерні для ураження печінки [51, 103, 194].

На сьогоднішній день для оцінки ідіосинкратичного медикаментозного ураження печінки поширеності набув “закон Хая”. Згідно закону Хая комбінована елевація АЛТ у 3 рази вище від верхньої межі норми та білірубину у 2 рази вище від верхньої межі норми при відсутності елевації ЛФ, може свідчити про розвиток медикаментозного ураження печінки [24, 51, 148, 194]. Ураження печінки можна класифікувати за зростанням домінуючого ензиму. Так зростання рівня АЛТ при відсутності елевації ЛФ можна класифікувати як гепатоцелюлярне ураження, також відоме як цитолітичне ураження. Зростання ЛФ при відсутності елевації АЛТ можна класифікувати як холестатичне ураження. Комбіноване зростання АЛТ та ЛФ класифікується як змішаний характер печінкового ураження [51, 194]. Отже, перебіг хронічних лімфопроліферативних захворювань асоціюється з розвитком ураження печінки, проте гепатотоксичність сучасних схем їх лікування залишається не вивченою.

Ризик формування уражень печінки значно підвищується за наявності поєднання декількох вторинних уражень органів і систем організму, які спричинені хронічними лімфопроліферативними захворюваннями. Нещодавні дослідження показали надважливу клінічну та прогностичну цінність оцінки

ураження різних органів, як нирок, центральної нервової системи, шкіри у хворих на ХЛЛ [91, 171, 173, 192.]. Однак на сьогоднішній день наявно дуже мало інформації про прогностичну цінність ураження нирок у хворих на ХЛЛ та частоту розвитку ниркової дисфункції, як на момент постановки діагнозу так і на в динаміці проходження лікування [91, 192].

Ниркова дисфункція є частим ускладненням ММ. На момент первинного огляду більше ніж 50% хворих на ММ мають наявну ниркову дисфункцію, 20% мають гостре ураження нирок та близько 5% хворих потребують проведення діалізного лікування. Гостре ураження нирок найчастіше є наслідком мієломної нефропатії, що спричинена високим рівнем легких ланцюгів імуноглобулінів. Наявність гострого ураження нирок є важливим ускладненням ММ, оскільки асоціюється з підвищеним ризиком ранньої смертності [40, 41, 50].

За даними сучасних досліджень, у хворих на ММ, що на момент встановлення діагнозу мають підвищення рівня сечовини більше 15 мкмоль/л або рівня креатиніну більше 200 мкмоль/л, підвищується ймовірність смерті протягом перших трьох місяців [69, 206].

Механізм розвитку ниркового ураження у хворих на ММ пов'язаний з підвищеною частотою інфекційних захворювань, дегідратацією, гіперкальціємією та призначенням нестероїдних протизапальних препаратів [40, 41]. Провідним патогенетичним фактором є накопичення легких ланцюгів імуноглобулінів у паренхімі нирок. Так, типовою гістопатологічною картиною при біопсії нирок у хворих на ММ є наявність еозинофільних, білкових дистальних каналіцевих циліндрів, що складаються з моноклональних легких ланцюгів імуноглобулінів та білку Тамма–Хорсфалла, так званого уромодуліну, з розвитком тубулоінтерстиційного запалення, що супроводжується ураженням проксимальних ниркових каналців [40, 41, 69, 206].

Необхідною умовою при проведенні ХТ є дозування препаратів відповідно до ниркового кліренсу, що дозволяє оптимізувати ефективність

лікування та зменшити токсичність препарату. Оскільки у близько 20-40% первинно діагностованих хворих на ММ наявна ниркова дисфункція, розвиток даного ускладнення є причиною зменшення дози препарату при проведенні лікування та може зменшити ефективність ХТ [190]. Отже, у більшості хворих перебіг ММ асоціюється з розвитком ураження нирок, однак нефротоксичність сучасних схем лікування ММ та її профілактика на сьогоднішній день залишаються не вивченими.

1.2. Сучасні погляди на провідні механізми розвитку уражень кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та під впливом препаратів цитостатичного ряду

Прогрес у лікуванні пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями пов'язаний із застосуванням нових програм ХТ, що дозволило принципово покращити показники безрецидивної виживаності хворих. Проте зростання ефективності специфічного лікування супроводжується підвищенням частоти розвитку вторинних цитостатик-індукованих уражень органів і систем організму, які можуть складати вагомий лімітуючий фактор проведення ХТ у чіткій відповідності доз і режимів введення препаратів [18, 182, 184, 185]. В цьому аспекті особливе значення мають цитостатик індуковані ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), оскільки клітини його слизової оболонки, як і клітини кісткового мозку, належать до клітин, які швидко діляться, що призводить до швидкого їх пошкодження під дією цитостатиків. На сьогоднішній день доведено, що велика кількість хімотерапевтичних препаратів здатні призводити до розвитку запалення та дисфункції слизової оболонки ШКТ із формуванням мукозиту [34, 37, 189]. Хімотерапевтично-індукований мукозит вражає ГІТ на всьому протязі починаючи з оральної порожнини, наслідком чого є оральний мукозит і закінчуючи нижніми відділами ШКТ з розвитком інтестинального мукозиту [146]. Відповідно до сучасних поглядів хімотерапевтично-

індукований мукозит може бути розподілений на дві групи: оральний мукозит та інтестинальний мукозит. Більшість клінічних досліджень були сфокусовані на оральному мукозиті, передусім через важкість прямої оцінки уражень нижніх відділів ГТ у онкологічних хворих [77, 211]. Проте інтестинальний мукозит на сьогоднішній день є одним з найчастіших побічних ефектів при проведенні ХТ [66].

Клінічними симптомами інтестинального мукозиту можуть бути розвиток важкого абдомінального болю, нудоти, блювання, здуття живота, діареї або закрепи та втрати ваги тіла. Наслідком чого зазвичай є зменшення споживання їжі та зростання частоти застосування опіоїдних препаратів, а також збільшення проміжку між курсами специфічної терапії [66, 199]. Розвиток клінічних ускладнень у вигляді хіміотерапевтично-індукованого мукозиту спостерігають у близько 40-80% хворих, що проходять ХТ або променеви терапію [146].

За даними багатьох клінічних досліджень мукозит є одним із небажаних та обтяжуючих побічних ефектів у хворих, що проходять лікування онкологічних та онкогематологічних захворювань [34, 57, 61]. Крім тяжких клінічних симптомів, у хворих із цитостатик-індукованим мукозитом встановлено значно підвищений ризик розвитку системних інфекцій, оскільки порушення цілісності слизової оболонки призводить до підвищення проникності інтестинального бар'єру, що значно підвищує ризик бактеріальної транслокації [3, 60, 119, 197]. Більше того, продукти метаболізму кишкової мікробіоти та побічні продукти, які утворилися у результаті розпаду пошкоджених ентероцитів, на фоні запалення слизової оболонки здатні стимулювати розвиток локальної та системної запальної відповіді. Клінічним її проявом може бути підвищення температури тіла [34, 37, 61, 199]. Розвиток системної запальної відповіді також може відігравати роль у патогенезі інших хіміотерапевтично-індукованих уражень органів та систем організму. Даний факт зумовлений індукцією ендотеліальної активацію, наслідком якої є формування дисциркуляторних порушень. Даний

механізм відіграє провідну роль у розвитку цитостатик-індукованих ускладнень у хворих, яким була проведена трансплантація стовбурових клітин. Однак, даний механізм може відігравати роль і у розвитку токсичних уражень при лікуванні хворих на гострі та хронічні лейкемії [66].

Тяжкість мукозиту на його тривалість залежать від типу лікування, схеми хіміотерапії та індивідуальних особливостей хворого [146]. У більшості хворих, які отримують ХТ, можна очікувати розвиток мукозиту, що робить його прогнозованим ускладненням ХТ, яке можна попереджувати. Не зважаючи на поширеність та тяжкі клінічні наслідки мукозиту, на даний час у клінічній практиці немає ефективного лікування, що дозволяло б попередити або зменшити його тяжкість [37, 61, 76, 77]. Таким чином, розуміння факторів, що можуть впливати на тяжкість цитостатик-індукованого інтестинального мукозиту та факторів, які можуть призвести до розвитку інфекційних ускладнень є абсолютно необхідним при проведенні ХТ у онкогематологічних хворих, оскільки це дозволить вчасно визначати та попереджати розвиток системного токсичного ураження на фоні ХТ лікування [66].

Відповідно до сучасних поглядів, інтестинальний бар'єр складається з трьох компонентів: кишкової мікробіоти, слизового шару та епітелію. Слизовий шар відіграє вагомий, багатофункціональну роль, оскільки він забезпечує реципрокно динамічну взаємодію між різними компонентами інтестинального бар'єру. Одночасно саме слизовий шар забезпечує фізичний, біохімічний та біологічний захист проти різних факторів агресії, у тому числі і бактерій [105]. Розвиток інтестинального мукозиту пов'язаний з порушенням імунологічного балансу у слизовій оболонці інтестинального бар'єру [66].

Хіміотерапевтичні препарати здатні порушувати ділення клітин у криптах Люберкіна та процеси регенерації у війках кишкового епітелію, наслідком чого є швидка втрата інтестинальної архітектури та зниження функціональної здатності кишківника [199]. Наслідком хіміотерапевтично-індукованого мукозиту кишківника є зменшення довжини інтестинальних війок та порушення гомеостазу клітин, що знаходяться у його криптах [55, 112,

146, 199]. Саме порушення цілісності кишкового бар'єру сприяє транслокації патогенів із кишківника у кров, що може призвести до розвитку бактеріємії. Для лікування інфекційних ускладнень у клінічній практиці використовуються антибіотики, застосування антибіотиків у свою чергу може призвести до розвитку дисбіозу, що згідно з сучасними даними значно знижує виживаність хворих, погіршує гостру та хронічну інтоксикацію та призводить до розвитку антибіотик-резистентних штамів [79, 118, 119]. Хоча дані базується переважно на клінічних спостереженнях, на сьогоднішній день наявна достатня кількість доказів провідної ролі гострого ураження гастроінтестинального тракту в етіології бактеріємії. Виходячи з цього шляхом підтримки цілісності слизового бар'єру кишківника можна знизити ризик інфекційних ускладнень, що значно зменшить застосування антимікробних препаратів та зменшить ступінь порушення кишкової мікробіоти [57, 199, 205]. Не зважаючи на розповсюдженість цитостатик-індукованого мукозиту у хворих, що отримують ХТ, на сьогоднішній день патогенез та методи його профілактики залишаються не достатньо вивченими.

Одним з основних механізмів розвитку інтестинального мукозиту є оксидативний стрес. Оксидативний стрес – це стан, при якому наявний дисбаланс між продукцію реактивних сполук кисню (РСК) та станом антиоксидативного захисту [110, 123]. РСК – це високоактивні молекули, що відіграють провідну роль у прогресії оксидативного стресу. У здорових клітинах, окисно-відновна рівновага підтримується шляхом контролю продукції РСК та антиоксидантним захистом. Антиоксидантний захист дозволяє попередити оксидативне ураження і складається з ферментних антиоксидантів, як глутатіон пероксидаза, супероксид дисмутаза, каталаза, тіоредоксин редуктаза, пероксиредоксину та неферментних антиоксидантів, як вітамін С, глутатіон, вітамін Е. Вже протягом тривалого часу вважається, що підвищення концентрації РСК може відігравати ключову роль у виникненні раку і прогресуванні пухлини, впливаючи на клітинний ріст і резистентність до ХТ. Однак екстремальне утворення РСК або зниження

здатності клітин їх руйнувати реактивні сполуки кисню може спровокувати пошкодження клітини та її смерть [130, 176, 177, 208]. Встановлено, що вільні радикали відіграють важливу роль у метаболізмі клітини. РСК здатні пролонгувати життєвий цикл клітини та забезпечувати атимікробний захист, шляхом участі у фагоцитозі [97, 124, 145].

На сьогоднішній день вважається, що РСК відіграють дуалістичну роль у процесі розвитку пухлин, особливо гематологічних новоутворень, оскільки оксидативний стрес має як позитивний так і негативний ефект на прогресію онкогематологічних захворювань [123, 208, 213, 215]. Доведено, що оксидативний стрес відіграє провідну роль у розвитку власне гематологічних пухлин, як гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром та гостра лімфобластна лейкемія, оскільки РСК стимулюють канцерогенез. Також РСК можуть стимулювати розвиток пухлини, шляхом захисту клітини від апоптозу, що стимулює процеси виживання клітини, шляхом індукції проліферації, міграції, розвитку метастазів та резистентності до фармакологічних агентів [176, 208]. РСК можуть індукувати активацію процесів загибелі клітини, включно з апоптозом, що лежить в основі лікування онкологічних захворювань [96].

Комплексний каріотип, особливо наявність моносомії 13 хромосоми є індикатором поганого прогнозу у хворих на ММ [56] Так, моносомія 13 хромосоми зустрічалась у 46% хворих з ураженнями ГІТ, та лише у 15% хворих за їх відсутності. До того ж ураження ШКТ при ММ асоціювалось із формуванням резистентності до специфічної терапії, поганим прогнозом відповіді на ХТ і, відповідно, виживаності пацієнтів [30]. У хворих на ММ встановлено сильний взаємозв'язок між оксидативним стресом та початком і прогресією захворювання. Секреторні клітини, як плазматичні клітини, продукують близько 3-6 мільйонів дисульфідних зав'язків у хвилину, що у свою чергу провокує генерацію еквівалентної кількості внутрішньоклітинних РСК, які можуть слугувати вторинними месенджерами, що здатні впливати на розвиток та прогресію ММ [23, 44].

На сьогоднішній день у багатьох дослідженнях встановлено кореляцію між прогресією ММ та зниженням рівня антиоксидантів з одночасним підвищенням продукції прооксидантних сполук у плазмі. При аналізі вмісту антиоксидантів у крові хворих на ММ було встановлено зниження рівня вітаміну С, вітаміну Е, а також нижчу концентрацію супероксид дисмутази, глутатіон пероксидази та каталази порівняно з практично здоровими особами. У той же час концентрація у крові хворих на ММ оксидативних маркерів, як ТБК-реактантів та інших маркерів перекісного окиснення ліпідів значно підвищувалась [141, 177, 187].

У дослідженні Smirnova OV, Titova NM у хворих на ММ із II та III стадією за Durie Salmon рівень малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові до початку терапії статистично не відрізнявся від практично здорових осіб, автори пов'язують нормальний рівень МДА із ефективною роботою неферментативного компонента антиоксидантного захисту. Одночасно з цим у плазмі хворих на ММ рівень супероксид дисмутази був у 10 разів нижчим, а рівень каталази у 5 разів вищим порівняно з практично здоровими особами, що пов'язано з розвитком оксидативного стресу [187].

МДА (синонім ТБК-реактанти) є високореактивною сполукою, що має дві альдегідні групи. Альдегідні групи МДА здатні реагувати зі сполуками, що містять аміногрупи, у тому числі із антиоксидантними ферментами, що призводить до зниження їх антиоксидантної активності [187]. У дослідженні Sharma A et al. при аналізі результатів 50 хворих на ММ було встановлено значно знижений рівень антиоксидантних ферментів, таких як глутатіон пероксидаза, супероксид дисмутаза та каталази у сироватці крові пацієнтів. Одночасно з цим рівень МДА у сироватці крові хворих на ММ значно зростав порівняно з контролем [177]. У дослідженні Mehdi WA et al., у сироватці крові хворих на ММ до та після ХТ було зафіксовано значно підвищений рівень МДА порівняно з практично здоровими особами. Причому підвищення рівня МДА супроводжувалося зниженням рівня антиоксидантів, як глутатіон пероксидази та супероксид дисмутази [141].

Встановлено провідні механізми через які оксидативний стрес здатен індукувати розвиток ММ: стимуляція генетичних мутацій та модифікація ангиогенної динаміки. Онкоген МҮС шляхом посилення оксидативного стресу здатні пошкоджувати молекули ДНК у онкогенних клітинах, що може стимулювати розвиток ММ [67, 74]. Однією з характерних рис у патогенезі ММ є порушення регуляції гену CCND, що кодує циклін D. Порушення функції цикліну D дизрегулює контроль клітинної реплікації, а також зумовлює гіперпродукцію PCK, наслідком чого є розвиток оксидативного стресу. Оксидативний стрес у свою чергу стимулює ERK1/2 сигнальний шлях, що призводить до посилення адгезії фібронектину та модифікує сенситивність до різноманітних препаратів [44, 145, 176, 213, 215]. Даний патогенетичний механізм потенціує розвиток та прогресію ММ, впливає на ефективність специфічного лікування та розвиток резистентності до хіміотерапевтичних препаратів [44, 96, 134, 208]. Отже, оксидативний стрес є центральним патогенетичним процесом у розвитку хіміотерапевтично-індукованого мукозиту. Проте зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу та їх роль в розвитку ураження кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання залишаються не достатньо вивченими.

Цитостатик-індуковані ураження кишківника є одними з дозозлімітованих побічних ефектів із варіабельною клінічною симптоматикою: від безсимптомного перебігу до виникнення діарейного синдрому різного ступеня тяжкості [22, 76, 98]. Розвиток ушкодження слизової оболонки верхніх і нижніх відділів ГІТ діагностують шляхом виконання ендоскопічного дослідження з біопсією та наступним патогістологічним дослідженням біоптату. Проведення ендоскопічного дослідження кишечника у пацієнтів онкогематологічного профіля, які отримують ХТ, має низку протипоказань. В першу чергу протипоказанням до виконання діагностичної колоноскопії є тромбоцитопенія тяжкого ступеня, яка часто розвивається у онкогематологічних хворих на фоні програмної ХТ [88, 98, 137].

До того ж на фоні прийому препаратів цитостатичного ряду часто розвивається ураження слизової оболонки тонкої кишки, прижиттєва діагностика яких не можлива у рутинній клінічній практиці. Тому на даний час надзвичайно актуальним є визначення неінвазивних методів дослідження цілісності слизової оболонки тонкої кишки, що дозволяло б своєчасно встановити ураження ентероцитів під дією ХТ [88, 107, 137, 175, 184, 185]. Даний метод дослідження повинен мати високу чутливість, достовірність та ефективність. Через неможливість візуальної оцінки уражень нижніх відділів ГТ, оцінку інтестинального мукозиту проводять передусім клінічно з урахуванням виникнення типових симптомів у пацієнтів, які отримують або отримали ХТ, а також за допомогою визначення специфічних біомаркерів [64, 88, 137, 174].

Стан резистентності слизової оболонки ГТ та ступінь її ушкодження під впливом препаратів цитостатичного ряду можна оцінювати за рівнем NANA кислоти у сироватці крові хворих. Даний показник дозволяє неінвазивним методом підтвердити наявність уражень слизової оболонки ШКТ на всьому його протязі у пацієнтів, що проходять специфічну ХТ і, особливо, за умов наявності у них типової клінічної симптоматики хіміотерапевтично-індукованого мукозиту [184, 185].

На сьогоднішній час потенційними діагностичними біомаркерами інтестинального ураження розглядаються діамін оксидаза, кальпротектин та цитрулін [88, 98, 107]. Цитрулін є амінокислотою, що синтезується із глутаміну. Синтез цитруліну проходить у переважній у ентероцитах. При цьому специфічною особливістю даного процесу є факт, що синтез 95% даної амінокислоти проходить у ентероцитах кишківника [52, 64, 196, 218]. Ентероцити тонкого кишківника мають як високу активність ферментів синтезу цитруліну, як пірролін-5 карбоксилаза, так і низьку активність ферментів катаболізму цитруліну, як аргініносукцинатсинтаза та аргініносукцинатліаза, що обумовлює високий рівень даної амінокислоти в даних клітинах [175]. Отже, рівень цитруліну плазми можна розглядати як

непрямого маркера порушення цілісності і функціональної здатності ентероцитів [88, 137, 175, 184, 210].

На даний час доведено, що рівень цитруліну у плазмі крові може бути простим та надійним біомаркером оцінки ентероцитарної маси у хворих з різноманітними патологіями тонкого кишківника [137, 175]. У хворих з синдромом короткого кишківника, рівень цитруліну плазми крові корелює з довжиною тонкого кишківника. У хворих з нормальною довжиною кишківника, але з наявною патологією тонкого кишківника асоційованою з атрофією ворсинок кишківника рівень цитруліну плазми крові асоціюється з тяжкістю та ступенем атрофії ворсинок [175]. Також рівень цитруліну плазми крові відображає стан абсорбтивної здатності тонкого кишківника [88, 137, 175].

Оскільки нирки є головним органом, що відповідає за кліренс цитруліну, хронічна ниркова недостатність асоціюється з підвищенням рівня цитруліну плазми. У свою чергу гепатоцелюлярна недостатність не має значного впливу на рівень цитруліну плазми крові [88, 137].

Було доведено зв'язок між низьким рівнем цитруліну плазми крові та порушенням бар'єрної функції кишківника [98]. Відповідно до думки авторів, високодозові режими ХТ асоціювалися з низьким рівнем цитруліну у плазмі крові саме через розвиток бактеремії. Одночасно низький рівень цитруліну плазми чітко корелював з клінічними та біологічними ознаками ураження слизової оболонки кишківника після проведення ХТ. На сьогоднішній день існує гіпотеза за якої рівень зниження цитруліну у плазмі крові може бути обумовлене дисфункцією ентероцитів без розвитку їх некрозу. Так, у дослідженні на критичних хворих, було показано, що патологічні зміни у тонкому кишківнику можуть призводити до підвищення парацелюлярної проникності без прямого ураження ентероцитів. Таким чином, у даних хворих розвивалась дисфункція ентероцитів без зменшення загальної ентероцитарної маси [88, 98].

Оскільки синтез цитруліну відбувається у мітохондріях ентероцитів, можливою причиною їх уражень може бути розвиток мітохондріальної дисфункції, яка призводить до зниження синтезу і секреції цитруліну [175]. Важливо зазначити, що у перші 24 години після надходження критичних хворих у відділення інтенсивної допомоги знижений рівень цитруліну плазми крові був незалежним фактором смертності. У даних хворих низький рівень цитруліну асоціювався з підвищеною концентрацією С-реактивного білку плазми та частішим розвитком нозокоміальної інфекції, а також з нижчим рівнем аргініну плазми. Рівень цитруліну плазми досить варіабельний показник, що суттєво змінюється протягом часу. З огляду особливості метаболізму цитруліну, який входить до складу аргінін/цитрулінового циклу, він може використовуватися для оцінки функціонального стану ентероцитарної маси аналогічно фактору V, який використовується для оцінки функціонального стану гепатоцитів [88].

У пацієнтів онкогематологічного профілю на фоні прогресії захворювань спостерігається розвиток порушень аргінін/цитрулінового циклу, які характеризуються зниженням рівня аргініну, підвищенням концентрації цитруліну та активності аргінази сироватки крові хворих. З цієї точки зору зниження рівня цитруліну у сироватці крові хворих може свідчити про порушення цілісності та функціональної здатності ентероцитів [182, 184].

У сучасних клінічних дослідженнях описані патогенетичні механізми, частота розвитку, клінічні особливості уражень ГІТ під дією окремих цитостатичних препаратів [33, 61, 77, 112]. Інтестинальний мукозит є поширеним побічним ефектом доксорубіцину, що характеризується тяжким запаленням з розвитком ульceraції слизової оболонки кишківника [34, 55]. Доксорубіцин індукує апоптоз ракових клітин шляхом інтеркаляції у ДНК, але також клітин, що мають високу частоту реплікації. До клітин, які мають високу швидкість ділення належать клітини кісткового мозку, слизової оболонки ГІТ, сітківки [112, 121]. Як наслідок, під дією доксорубіцину розвивається мукозит, час виникнення та ступінь тяжкості якого чітко корелює

з періодом тяжкої нейтропенії [11]. Застосування протизапальних препаратів для зменшення тяжкості доксорубіцин-індукованого мукозиту не показало належної ефективності. Єдиним ефективним методом зменшення тяжкості мукозиту є припинення ХТ, що може мати тяжкі наслідки, котрі пов'язані як із низькою ефективністю специфічного лікування і формуванням резистентності клону пухлинних клітин до ХТ, так і для прогнозу у цілому [76, 77]. Доксорубіцин-індукований мукозит характеризується швидкою індукцією апоптозу стовбурових клітин в районах крипт тонкого кишківника, ураженням слизової оболонки, що включає в себе інфільтрацію імунними клітинами та дегенерацію ворсинок та крипт [55]. Апоптоз епітеліальних клітин призводить до підвищення проникності кишківника, наслідком чого може бути транслокація бактерій з кишкового просвіту у тканину кишківника. Наслідком бактеріальної транслокації є посилення апоптозу та розвиток ульceraцій слизової оболонки [112]. Продемонстровано, що ін'єкція доксорубіцину призводила до часу-залежного ураження тонкого кишківника у щурів. При морфологічному обстеженні кишківника через 3 години після ін'єкції доксорубіцину морфологічних змін порівняно з контролем виявлено не було. Через 6 годин після ін'єкції доксорубіцину встановлено збільшення кількості імунологічних клітин у власній пластинці кишківника, а на 24 годину після ін'єкції зафіксовано зменшення довжини ворсинок кишківника та аморфічні крипти. Найбільш виразна дегенерація ворсинок і крипт була відмічена через 72 години після ін'єкції доксорубіцину [112].

Циклофосфамід вже протягом тривало часу є одним із найважливіших препаратів у лікуванні онкологічних та аутоімунних захворювань [128, 157, 209]. Не дивлячись на широке застосування циклофосфаміду у лікуванні неопластичних процесів, його цитотоксична дія не обмежується лише пухлиною. Інтестинальні епітеліальні клітини є дуже чутливими до циклофосфамід-індукованої цитотоксичності, що спричинює бактеріальну транслокацію інтестинальної мікрофлори і, як наслідок, діарею та дискінезію кишківника [157]. З огляду на розвиток імуносупресії та інтестинальної

епітеліальної дисфункції на фоні проведення ХТ, на даний час особливої уваги заслуговують препарати, що здатні покращити механічні властивості слизового бар'єру і колонізаційну резистентність кишківника [128, 199, 200, 204].

У дослідженні Ali I. Mohammed et.all, інфузія 5-фторурацилу щурам призводила до значного зменшення цілісності та збіднення архітектури слизової оболонки кишківника, проявами чого була епітеліальна атрофія, зменшення довжини інтестинальних ворсинок та стоншення власної пластинки, що також супроводжувалось лімфоцитарною інфільтрацією. У щурів на фоні введення 5-фтор урацилу було зафіксовано зниження маси тіла та розвиток діареї, що може слугувати клінічним сурогатним маркером гастроінтестинального мукозиту [146]. Хіміотерапевтичні препарати здатні посилювати активність генів, що відповідають за відповідь на стрес, як NF-κB, що призводить до ураження тканин та посилення продукції прозапальних цитокінів. На сьогодні добре відомо, що прозапальні цитокіни, як IL-1β, IL-6 та TNF відіграють ключову роль у патогенезі мукозиту [34, 64]. Запальна фаза хіміотерапевтично-індукованого мукозиту ініціюється порушенням синтезу ДНК, що порушує здатність клітини до ділення. Пригнічення мітозу з часом призводить до порушення міжклітинних зав'язків, що зумовлює порушення цілісності епітелію [146].

Поява інгібіторів протеасом радикально покращила виживаність хворих на ММ. На сьогоднішній день Бортезоміб, Карфілзоміб та Іксазоміб входять до схем ХТ ММ, які застосовують у якості першої та другої лінії терапії [133, 134]. Механізм дії Інгібіторів протеасом полягає у пригніченні функції протеасом, що призводить до накопичення великої кількості розгорнутих білків всередині клітини. Акумуляція розгорнутих білків всередині клітини індукує стрес ендоплазматичного ретикулума, внаслідок чого виникає гіперпродукція РСК, що призводить до загибелі малігнізованої плазматичної клітини [96, 133]. Діарея є одним із найчастіших побічних ефектів бортезомібу [83, 89, 181]. Зазвичай бортезоміб спричинює легку форму діареї, що не

потребує госпіталізації хворого. На сьогоднішній день не існує чіткого обґрунтування патогенезу бортезоміб-індукованої діареї. Бортезоміб здатен вражати слизову оболонку товстого кишківника з розвитком мукозиту. Бортезоміб-індукований мукозит товстого кишківника характеризується розвитком ульceraцій слизової оболонки товстого кишківника, що покриті фібрином. Гістологічно може бути запалення інтерстицію без порушення структури крипт [181]. А з огляду на часте використання бортезомібу у лікуванні хворих на ММ проблема бортезоміб-індукованого ураження кишківника постає особливо гостро.

Мелфалан є алкілюючим хіміотерапевтичним препаратом, що застосовуються у клінічній практиці вже протягом 60 років, навіть за наявності нових лікарських засобів, він досі залишається одним з ключових препаратів у лікуванні ММ [33, 163, 205]. Високодозовий режим введення мелфалану застосовують під час трансплантації кісткового мозку у хворих на ММ. Даний підхід володіє високою ефективністю та принципово покращує виживаність хворих на ММ. Проте високодозовий режим введення мелфалану асоціюється з високою токсичністю, що сильно обмежує застосування препарату у людей похилого віку [33, 36, 205]. У високих дозах мелфалан здатний призводити до значного орального і інтестинального мукозиту та фебрильної нейтропенії, що спостерігаються у 80-85% хворих [64, 205]. На сьогоднішній день не встановлено жодного ефективного методу профілактики або превенції ураження кишківника на фоні прийому високих доз мелфалану [205]. Паліфермін розглядався як один із препаратів, що здатний попередити розвиток орального мукозиту на фоні високих доз мелфалану, але у клінічних випробуваннях даний препарат не показав бажаного ефекту [33, 53].

У дослідженні Wardill HR et al., на фоні введення мелфалану у дозуванні 5 мг/кг щурам, було зафіксоване помірне ураження кишківника. Ураження кишківника на фоні введення мелфалану супроводжувалось зниженням рівня цитруліну у плазмі крові, зниженням ваги та лейкопенією. Введення мелфалану призвело до тяжкого архітектурного ураження тонкого і товстого

кишківника, що характеризувалось атрофією ворсинок кишківника та дегенерацією крипт. Причому було встановлено сильну кореляцію між рівнем цитруліну плазми та висотою ворсинок кишківника, що підтверджує ефективність використання цитруліну як сурогатного маркера гістопатологічних параметрів для оцінки ураження кишківника [205].

Не зважаючи на значні досягнення у розробці та впровадженні ХТ у хворих на гемобластози, ентеротоксичність сучасних схем лікування хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання залишається не вивченою.

1.3. Сучасні принципи профілактики уражень печінки і кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання на фоні програмної хіміотерапії

Відповідно до сучасних поглядів, не існує чітких алгоритмів проведення профілактики ураження печінки і кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в динаміці ХТ. Програмна ХТ, яку застосовують у якості специфічної терапії хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ, ММ асоціюється із ризиком виникнення вторинних уражень органів і систем організму [8, 9, 13, 15-17, 19, 100, 168]. Препарати цитостатичного ряду володіють прогнозованим цитотоксичним ефектом, вагомим патогенетичним механізмом якого є активація оксидативного стресу. З цієї точки зору зростання продукції РСК призводить до руйнування клітин пухлини, пригнічення прогресії онкогематологічного захворювання [70]. Одночасно агресивні вільні радикали викликають пошкодження клітин і тканин організму із формуванням вторинних цитостатик-індукованих ускладнень, у тому ентеротоксичних та гепатотоксичних. Отже, профілактика виникнення вторинних уражень органів і систем організму у динаміці ХТ може полягати у включенні до складу терапії супроводу препаратів, які володіють вираженими антиоксидантними властивостями, одними з яких є SAME та LOLA.

Завдяки антиоксидантній активності SAME широко застосовують у лікуванні захворювань печінки [8, 9, 19]. Призначення SAME хворим з

цитостатик-індукованими ураженнями печінки знижує прояви цитолітичного і холестатичного синдромів [92, 115, 131, 154, 161, 197]. Завдяки системному ефекту SAME може попередити як оксидативне ураження ентероцитів, так і оксидативне ураження гепатоцитів, таким чином забезпечуючи комплексну профілактику розвитку гастроінтестинального мукозиту та гепатоксичних реакцій при проведенні ХТ [8, 9, 19, 129]. Необхідно зазначити, що на сьогоднішній день застосування даного препарату у гематологічній практиці залишається недостатньо вивченим.

LOLA представляє собою суміш двох ендогенних амінокислот: L-орнітину та L-аспартату. LOLA може бути призначено як пероральним, так і перентеральним шляхом [45, 116]. На сьогоднішній день найбільш відомим показанням до призначення LOLA є печінкова енцефалопатія у хворих на цироз печінки. [14, 102, 116]. Механізм дії LOLA полягає у стимулюванні захвату та детоксикації вільних молекул аміаку гепатоцитами та скелетними м'язами. Однак нещодавні дослідження стверджують, що LOLA має прямий цитопротективний ефект на печінкову тканину [45]. Механізм прямого цитопротективного впливу даного препарату пояснюється LOLA-індукованим підвищенням рівня глутаміну. На моделях щурів доведено, що глутамін здатен знижувати оксидативний стрес та інгібувати прозапальний шлях NFκB [132]. У дослідженні на щурах, що перебували на західній дієт-індукованій моделі неалкогольного стеатогепатита також було доведено значну роль глутаміну у попередженні перокисного окиснення ліпідів у тканині печінки [157]. Іншим важливим похідним LOLA є глутатіон. Глутатіон є потужним антиоксидантом, що відіграє надважливу роль у підтримці нормального оксидативного стану. Введення LOLA щурам з печінковою недостатністю, яка була викликана токсичним ураженням печінки, призводило до підвищення рівня глутатіону у крові тварин, тим самим відновлюючи антиоксидантний захист [26, 45, 159]. Отже, шляхом підвищення рівня глутаміну та глутатіону LOLA здатний забезпечувати відновлення та підтримання антиоксидантного захисту. Дані потужні антиоксидантні властивості дозволяють розглядати

LOLA одним із потенційних ентеропротективних агентів, оскільки основним патогенетичним механізмом хіміотерапевтично-індукованого ураження кишківника є оксидативний стрес. На даний момент застосування LOLA у якості ентеропротективного агента залишається не достатньо вивченим.

Дослідження кишкового мікробіому на моделях хіміотерапевтично-індукованого ураження кишківника показали значну роль інтестинальної мікробіоти у розвитку та тяжкості інтестинального мукозиту [144, 200]. Згідно із даними Всесвітньої Організації Здоров'я пробіотики є живим мікроорганізмами, що мають позитивний вплив на здоров'я людини за умови їх призначення в належній дозі [31, 73, 82, 86, 151, 165]. Лише деякі штами мікроорганізмів мають пробіотичні властивості. Для того щоб штаму називався пробіотиком він повинен відповідати одразу декільком вимогам стосовно безпечності, функціональності та технічним характеристикам. Безпечність штаму мікроорганізмів визначається аналізуючи походження штаму, рівень антибіотикорезистентності та відсутності асоціації з патогенними мікроорганізмами. На сьогоднішній день найпоширенішими пробіотиками є мікроорганізми виду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, та *Enterococcus* [27, 31, 122]. Хіміотерапевтичні препарати знижують рівень *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та інших протективних бактерій і одночасно з цим підвищують кількість потенційно патогенних бактерій [42]. Відповідно до даних Yang J, на фоні введення хіміотерапевтичних препаратів підвищується кількість *Enterobacter*, *Escherichia*, та *Pseudomonas*, причому порушення в мікробіомі асоціюються із підвищенням проникності кишківника та зниженням експресії білків щільних контактів [209]. На сьогоднішній день інтестинальний дисбіоз розглядається як один із найважливіших механізмів розвитку інтестинального мукозиту, а корекція кишкової мікробіоти може дозволити значно покращити ведення хворих на фоні ХТ. Одним із основних потенційних методів корекції інтестинального мукозиту у динаміці цитостатичної або радіаційної терапії є пробіотики [28]

За даними сучасних досліджень, *Lactobacillus* та *Lachnospiraceae* можуть знижувати побічні ефекти циклофосфаміду. Один із механізмів дії пробіотиків полягає у регуляції композиції мікробіоти у просвіті кишечника. Бактерії роду *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* шляхом продукції молочної кислоти, оцтової і пропіонової кислоти здатні знижувати кислотність середовища, що може пригнічувати ріст та розвиток патогенних бактерій тим самим підтримуючи баланс кишкової мікрофлори [155]. Більше того пробіотики можуть стимулювати відновлення кишкового бар'єру шляхом стимулювання секреції келихоподібних клітин та підвищення експресії щільних контактів [195]. Деякі штами бактерій, як *Lactobacillus* spp. здатні стимулювати апоптоз ракових клітин та можуть напряду підвищувати ефективність деяких хіміотерапевтичних препаратів [28]. Згідно із даними сучасних досліджень пробіотики мають антиоксидантну дію та здатні підвищувати рівень каталази та супероксид дисмутази [65]. Одночасно пробіотики здатні продукувати різноманітні метаболіти, що володіють антиоксидантною дією, а саме глутатіон, бутират та фолат. Фолат є необхідним елементом для реплікації ДНК та процесів метилювання. Встановлено, що деякі фолат-продукуючі штами *Bifidobacteria* можуть посилювати фолат-статус організму, як у людей так і у щурів [62, 127]. Встановлено, що призначення пробіотиків асоціюється із підвищенням рівня загальної антиоксидантної здатності, підвищенням концентрації глутатіону та зниженням концентрації МДА [25]. Призначення низьких доз пробіотиків ($<0.4 \times 10^{10}$ КУО) асоціюється з максимальним зниженням концентрації МДА та підвищенням рівня глутатіону, загальної антиоксидантної здатності крові та рівня оксиду азоту. Короткотривалий прийом пробіотиків (<10-тижнів) асоціювався із максимальним зниженням тяжкості оксидативного стресу, у той же час довготривалий прийом пробіотиків (≥ 10 -тижнів) призводив до максимально покращення загальної антиоксидантної здатності крові. Антиоксидантна дія пробіотиків пояснюється одразу декількома механізмами. Пробіотики здатні хелатувати іони металів, як іони заліза чи міді, що попереджає запуск прооксидантних

реакцій [85]. Більше того пробіотики мають власну антиоксидантну систему, що включає в себе супероксид дисмутазу та каталазу [101].

Зниження рівня МДА на фоні короткотривалого прийому пробіотиків може бути пов'язано із пробіотик-індукованим підвищенням супероксид дисмутази, що дозволяє значно знизити тяжкість оксидативного стресу на ранніх стадіях [151].

Прийом *Lactobacillus fermentum* може покращити стан антиоксидантного захисту шляхом підвищення рівня супероксид дисмутази, глутатіон пероксидази та каталази, при цьому прийом пробіотика асоціюється зі зниженням рівня МДА у сироватці крові [85, 203, 209]. У дослідженні Shen X et al, прийом *L. Plantarum* асоціювався зі збільшенням рівня глутатіон пероксидази та каталази у тканинах печінки, а також збільшенням рівня глутатіон пероксидази та зменшенням рівня МДА у сироватці крові [178]. Застосування деяких селективних штамів пробіотиків може знижувати доксорубіцин-індукований оксидативний стрес та підвищувати загальну антиоксидантну активність у плазмі крові. Рандомізоване клінічне дослідження показало, що прийом пробіотика асоціювався зі збільшенням рівня каталази у плазмі жінок порівняно з контрольною групою [82]. Більше того, прийом пробіотиків асоціюється із зростання концентрації глутатіону у плазмі крові [101]. Глутатіон є сильним внутрішньоклітинним неферментним антиоксидантом, що елімінує вільні радикали, такі як перекис водню та пероксинітрит [99, 114, 203]. Згідно сучасних досліджень деякі штами пробіотиків мають значний рівень власного глутатіону і можуть слугувати донором даного антиоксиданта, тим самим підтримуючи антиоксидантну систему організму [26, 82, 87, 126, 147]. Бутират є коротколанцюговою жирною кислотою, що продукується мікробіотою товстого та дистального відділу тонкого кишківника [203]. Згідно сучасних даних бутират-продукуючі штами пробіотиків здатні стимулювати антиоксидантну систему, наслідком чого зменшується тяжкість оксидативного стресу у тканинах печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит [58, 160, 217]. Отже, пробіотики володіють

антиоксидантними властивостями, що може зменшити тяжкість ураження кишківника на фоні ХТ. Проте клінічно ентеропротективний ефект пробіотиків у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання залишається не вивченим.

Незважаючи на факт, що мукозит ГПТ є одним із найчастіших побічних ефектів ХТ, існують лише поодинокі дослідження присвячені даній проблемі. Вивчення факторів, що лежать в основі патогенезу мукозиту та ураження печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання має особливе значення у розробці методів профілактики ентеротоксичності та гепатотоксичності на фоні ХТ. На сьогодні надзвичайно актуальною проблемою залишається діагностика ураження кишківника у хворих на програмній ХТ. З нашої точки зору, особливої уваги заслуговує визначення рівня цитруліну плазми, як неінвазивного маркера стану тонкого кишківника. Потребують детального вивчення зміни в метаболічному профілі у хворих онкогематологічного профілю. З нашої точки зору особливої увагу потребує дослідження змін аргінін/цитрулінового циклу, оскільки цитрулін та аргінін можуть використовуватись як прогностичні маркери у веденні хворих на гемобластози.

З нашої точки зору особливої уваги потребує дослідження ролі пробіотиків та антиоксидантів, як методів корекції та превенції ентеротоксичних та гепатотоксичних реакцій. Потребують детального вивчення зміни у прооксидантно-антиоксидантному стані на фоні прийому цитостатиків.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Матеріали і методи експериментальних досліджень

Дослідження проведені на 60 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 30 (50%) самців, 30 (50%) – самок, вагою 160-220 г. Тварин ретельно відбирали, маркували і оглядали. Усі тварини утримувалися в умовах віварію. За висновками комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол №184 від 25.06.2020), експериментальні дослідження відповідають вимогам Хельсінкської декларації прав людини; Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини; Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, вимогам Міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень; вимогам Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» №286 від 27.12.2001 р. зі змінами, вимогам Наказів МОЗ України, а також вимогам Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу ученого України.

На першому етапі дослідження, що проводився з 1-го по 63-й день, 30 щурам (15 самців і 15 самок) було проведено моделювання НАСГ (I група), а 30 щурів (15 самців і 15 самок) перебували на стандартному раціоні віварію (II група). Моделювання НАСГ щурам I групи проводили відповідно до власно розробленого способу [9]. Щури перебували на висококалорійній дієті із включенням 42,8% суміші жирів і 4% водного розчину фруктози. Щури отримували висококалорійний раціон, який із розрахунку на 1 тварину включав: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг (калорійність 19,6 ккал на 0,01 кг), олія вершкова 72,5% 0,01 кг (калорійність 66,2 ккал на 0,01 кг), олія соняшникова рафінована 0,01 кг (калорійність 89,9 ккал на 0,01 кг), олія пальмова 0,01 кг (калорійність 89,9 ккал на 0,01 кг). Загальна енергетична цінність дієти для моделювання НАСГ складала 324,4 ккал. У якості єдиного джерела рідини для тварин, було застосовано 4% водний розчин фруктози. Із стандартного раціону тварин було виключено сир знежирений, морква і капуста. Моделювання НАСГ проводилося впродовж 9 тижнів (з 1-го по 63-й

дні). Основним завданням даної моделі НАСГ – було створення моделі НАСГ, при якій була б відтворена мультифакторіальна дія патогенетичних чинників розвитку НАСГ, а саме впливу дієти із високою часткою суміші олій (соняшникової, пальмової, вершкової) та сиропу фруктози. Дана модель забезпечує оптимальне моделювання НАСГ з урахуванням основних механізмів патогенезу розвитку НАСГ у людини. Щури II групи перебували на стандартному раціоні віварію, що з розрахунку на 1 тварину на добу включав: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, сир знежирений 0,006 кг, морква 0,02 кг, капуста 0,015 кг. Енергетична цінність стандартного раціону складала 93,1 ккал.

Під час другого етапу дослідження з 64-го по 66-й день проводили моделювання доксорубіцин-індукованого ураження кишківника. Для моделювання доксорубіцин-індукованого ураження кишківника щурам вводили доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг. Розчин доксорубіцину готували шляхом додавання 50 мг/25 мл доксорубіцину у 0,9% розчин натрію хлориду 75 мл. На другому етапі дослідження проводилося моделювання доксорубіцин-індукованого ураження кишківника одночасно з його профілактикою за власно розробленим способом, з цією метою експериментальних тварин було розподілено на підгрупи. Запропонована модель доксорубіцин-індукованого ураження кишківника є оптимальною для вивчення патогенезу токсичного впливу доксорубіцину на кишківник на фоні НАСГ.

Щурам I-C і II-C підгруп проводили профілактику доксорубіцин-індукованої ентеропатії шляхом введення SAME внутрішньочеревно із розрахунку 100 мг/кг паралельно із доксорубіцином впродовж 3-х днів (з 64-го по 66-й дні). В основі профілактики доксорубіцин-індукованої ентеропатії лежить призначення SAME, що завдяки антиоксидантним властивостям здатен впливати на основні патогенетичні ланки розвитку цитостатик-індукованої ентеропатії.

Розподіл експериментальних тварин за групами представлений у таблиці 2.1:

Таблиця 2.1

Розподіл експериментальних щурів за групами

№ групи	Характер проведених досліджень	Кількість щурів, n
I-A	Інтактні (контроль)	10: 5 самців + 5 самок
I-B	Моделювання доксорубіцин-індукованого ураження кишківника	10: 5 самців + 5 самок
I-C	Моделювання профілактики доксорубіцин-індукованого ураження кишківника шляхом введення SAME	10: 5 самців + 5 самок
II-A	Моделювання НАСГ	10: 5 самців + 5 самок
II-B	Моделювання доксорубіцин-індукованого ураження кишківника на фоні НАСГ	10: 5 самців + 5 самок
II-C	Моделювання профілактики доксорубіцин-індукованого ураження кишківника на фоні НАСГ шляхом введення SAME	10: 5 самців + 5 самок

Експериментальні щури відповідно до дизайну дослідження були розподілені на підгрупи:

I-A (n=10) – щури, що з 1-го по 63-й дні отримували стандартний раціон віварію, з 64-го по 66-й дні їм вводили дві паралельні ін'єкції 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньочеревно 1 мл.

I-B (n=10) – щури, що з 1-го по 63-й дні отримували стандартний раціон віварію, з 64-го по 66-й дні їм було введено доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньочеревно 1 мл.

I-C (n=10) – щури, що з 1-го по 63-й дні щури отримували стандартний раціон віварію, з 64-го по 66-й дні їм було введено доксорубіцин

внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію SAME 100 мг/кг.

II-A (n=10) – щури, яким з 1-го по 63-й дні проводилось моделювання НАСГ, з 64-го по 66-й дні їм було введено дві паралельні ін'єкції 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньочеревно по 1 мл.

II-B (n=10) – щури, яким з 1-го по 63-й дні проводилось моделювання НАСГ, з 64-го по 66-й дні їм було введено доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньочеревинно 1 мл.

II-C (n=10) – щури, яким з 1-го по 63-й дні проводилось моделювання НАСГ, з 64-го по 66-й дні їм було введено доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію SAME із розрахунку 100 мг/кг.

На 67-й день під тіопенталовим знеболенням, що вводили із розрахунку 50 мг/кг проводили евтаназію тварин. Вилучені фрагменти тонкого і товстого кишківника поміщали у 10 % забуферений формалін на 24 години, потім матеріал ущільнювали в парафін за загальноприйнятною методикою [2] і виготовляли зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Експериментальні маніпуляції проводили у відповідності з принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, «Загальними принципами експериментів на тваринах», схваленими І Національним конгресом з біоетики та вимогами «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [80, 81].

Досліджували вагу і довжину тіла тварин, підраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{довжина тіла (м}^2\text{)}$, визначали масу вісцерального жиру. У крові визначали наступні показники: концентрацію аргініну [20], цитруліну [38], активність АЛТ з використанням набору реагентів «АЛТ-кін. СпЛ» in vitro серія 3-806/3-2 (ТОВ «СпайнЛаб», Україна) і АСТ з використанням набору реагентів «АСТ-кін. СпЛ» in vitro серія 4-807/2-2 (ТОВ «СпайнЛаб», Україна).

Слизову оболонку тонкої і товстої кишок гомогенізували у 0,9% розчині натрію хлориду у співвідношенні 1:5 при швидкості обертів гомогенізатора 3000 об/хв. У гомогенаті тонкого і товстого кишківника досліджували за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) [19], активність каталази [5], концентрацію аргініну [20], цитруліну [38] і концентрацію NANA кислоти [4].

На 67-й день моделювання НАСГ на фоні висококалорійної дієти зафіксовано збільшення маси тіла експериментальних тварин. у щурів дослідної II-A підгрупи вага і ІМТ самців і самок складала $275,2 \pm 3,86$ і $217,8 \pm 6,86$ г та $5,38 \pm 0,15$ кг/м² і $5,03 \pm 0,11$ кг/м² відповідно, а у інтактних щурів контрольної I-A підгрупи вага і ІМТ самців і самок відповідали $216,6 \pm 6,82$ і $186,2 \pm 5,93$ г та $4,1 \pm 0,09$ кг/м² і $4,08 \pm 0,09$ кг/м² відповідно [9].

Формування НАСГ доведено шляхом оцінки активності печінкових ферментів та гістологічної структури печінки. У щурів дослідної II-A підгрупи, яким моделювали НАСГ, активність АЛТ у сироватці крові зростала у 1,9 раза ($62,10 \pm 3,86$) проти ($32,2 \pm 1,64$) Од/л порівняно із контрольною I-A підгрупою ($p=0,005$). Зміни гістологічної структури печінки у щурів дослідної групи, яким моделювали НАСГ характеризувались ремоделюванням печінкових часточок: в центральних зонах часточок виявлено поліморфізм гепатоцитів, помірно виражені явища жирової дистрофії, локально розміщені гепатоцити з пікнотично зміненими ядрами, розширення центральних вен, стоншення ендотелію судин, периваскулярно зафіксована наявність ознак гіпергідратації аморфної речовини [9].

Для моделювання цитостатик-індукованих ураження кишківника був обраний доксорубіцин, що належить до антрациклінових антибіотиків, оскільки препарати даної групи широко застосовуються у лікуванні гемобластозів та солідних пухлин [78]. На даний час встановлено два основних протипухлинних механізмів дії доксорубіцину. Один із них пов'язаний із властивістю доксорубіцину спричинювати деградацію топоізомерази II,

порушуючи процес репарації ДНК та спричинюючи її деградацію [78, 111, 117]. Другий механізм дії препарату пов'язаний з індукцією оксидативного стресу, що уражує як клітинну мембрану та ДНК клітини, так і численні протеїни, а саме НАДН-дегідрогеназу, синтазу оксиду азота, ксантинооксидазу, глутатіонпероксидазу, каталазу та супероксиддисмутазу [188]. Так, НАДФН-цитохром Р-450 конвертує доксорубіцин до семіхінонового радикалу, що у свою чергу, ініціює продукцію супероксид аніону та гідроксильних радикалів, які і спричинюють перекисне окиснення ліпідів [78, 166, 186].

З метою профілактики доксорубіцин-індукованої ентеропатії у щурів з НАСГ застосовували SAME. Ефективність SAME у профілактиці і лікуванні гепатотоксичних реакцій доведена у експериментальних і клінічних дослідженнях. Основним механізмом дії SAME є його участь у підтримці антиоксидантного захисту клітини [7, 8, 18, 161].

2.2. Характеристика груп хворих клінічного, проспективного, відкритого, контрольованого дослідження

Всього у клінічне дослідження було включено 75 хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, які знаходились на лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» за період з 2018 по 2022 рік, із них чоловіки склали 66,6% (50/75), жінки 33,4% (25/75). Загальний стан пацієнтів за ECOG відповідав I-II, а за індексом Карновського – 60-80%. Дослідження було схвалене локальною етичною комісією, усі пацієнти надали добровільну письмову згоду для участі у даному дослідженні.

Критерії включення у дослідження: 1) хворі на В-ХЛЛ із прогресією захворювання; 2) хворі на В-НЗЛ із малих лімфоцитів із прогресією захворювання; 3) хворі на ММ із прогресією захворювання.

Критерії виключення із дослідження: 1) пацієнти з оцінкою загального стану за шкалою ECOG III-IV та з індексом Карновського нижче 50%; 2) наявність хронічних вірусних гепатитів В і С; 3) наявність алкогольної

хвороби печінки; 4) будь-які абдомінальні хірургічні втручання в анамнезі протягом останнього року 5) пацієнти із тяжкою супутньою патологією з боку серцевосудинної системи (ішемічною хворобою серця: нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда протягом року до початку лікування; хворі із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, важкими порушеннями ритму, гіпертрофічною кардіоміопатією, хронічною серцевою недостатністю III стадії); 6) пацієнти із цукровим діабетом I та II типів у стадії декомпенсації; 7) пацієнти із тяжкими захворюваннями щитоподібної залози; 8) пацієнти із системними захворюваннями сполучної тканини; 9) пацієнти із хронічною хворобою нирок III-IV ст.; 10) пацієнти із тяжкими хронічними захворюваннями легень; 11) пацієнти із тяжкими хронічними захворюваннями ГІТ; 12) відмова пацієнтів приймати участь у дослідженні; 13) пацієнти із алкогольною і наркотичною залежністю.

Спостереження тривало впродовж двох курсів ХТ з оцінкою стану пацієнтів згідно стандартів курації онкогематологічних хворих із діагнозами гострих і хронічних гемобластозів, згідно з наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року [11], European Society for Medical oncology (ESMO) [69, 75]. Всім хворим перед включенням у дослідження проводили оцінку загального стану за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), що широко використовується для оцінки загального стану онкологічних хворих [11]. Шкала ECOG містить шість (0-V) балів: 0 – у хворих відсутні скарги і ознаки пухлинного процесу, збережена нормальна активність; I – спостерігається незначне зниження активності та толерантності до навантаження; II – нормальна фізична активність неможлива, проте хворий у може доглядати за собою; III – самообслуговування пацієнтів частково збережене, час від часу хворі потребують сторонньої допомоги і уваги медперсоналу; IV – важкохворі, що більшість часу змушені перебувати в ліжку, потребують спеціального догляду кваліфікованої медичного персоналу і підтримуючого лікування; V – смерть хворого.

Додатково оцінювали стан пацієнтів за індексом Карновського (0 –

100%), використання якого поширене у клінічній онкології [11]. Згідно індексу Карновського: 100% – відповідає нормальному стану пацієнта, скарг немає; 90% – хворий здатний до нормальної повсякденної діяльності, з'являються незначні симптоми або ознаки захворювання; 80% – спостерігається обмеження нормальної повсякденної активності; 70% – самообслуговування пацієнта збережене, проте хворий не здатний до активної повсякденної роботи; 60% – спостерігається часткове обмеження самообслуговування хворого; 50% – пацієнт потребує значної допомоги та медичного обслуговування; 40% – хворий більшість часу прикутий до ліжка, необхідні спеціальний догляд і стороння допомога, в тому числі медична; 30% – пацієнт важкохворий, постійно прикутий до ліжка, потребуючий госпіталізації; 20% – тяжкий хворий, якому необхідна госпіталізація і активна підтримуюча терапія; 10% – помираючий хворий; 0% – смерть хворого.

До дослідження були включені хворі на В-ХЛЛ, В-НЗЛ із малих лімфоцитів та ММ з прогресією захворювання. У структурі ММ виявлено наступні варіанти: IgG/kappa у 7 (18,4%) пацієнтів, IgG/lambda – у 8 (21%), IgA/kappa – у 9 (24%), IgA/lambda – у 8 (21%), IgM/kappa – у 4 (10,5%) і не секретуюча ММ у 2 (5%) хворих. За класифікацією Durie, Salmon (1975) у 20 (52%) пацієнтів встановлено ІА стадію ММ, у 12 (32%) – ІІА стадію ММ, у 6 (16%) хворих – ІІВ стадію. За класифікацією ISS (International staging system) у 20 (52%) пацієнтів діагностовано І стадію, у 12 (32%) – ІІ стадію, у 6 (16%) хворих – ІІІ стадію.

У структурі В-ХЛЛ за класифікаціями К. Rai (1975, 1987), J. Binet (1981, 2006) виявлено у 10 (53%) – ІІ (В) стадію, у 2 (10%) – ІІІ (В) стадію, у 7 (37%) пацієнтів – ІІІІ (С) стадію. За класифікацією Ann Arbor (1971) у структурі В-НЗЛ із малих лімфоцитів зафіксовано у 8 (44%) – ІІІІ (А) стадію, у 7 (39%) – ІІІІ (В) стадію, у 3 (17%) пацієнтів – ІІІІ (С) стадію.

У структурі супутніх захворювань хворих на ХЛПЗ діагностовано ішемічну хворобу серця – у 17 (44%) пацієнтів, гіпертонічну хворобу – у 11 (29%), цукровий діабет 2-й тип – у 4 (10,5%). У структурі супутніх

захворювань хворих на ММ виявлено ішемічну хворобу серця – у 19 (50%) пацієнтів, гіпертонічну хворобу – у 17 (44%), цукровий діабет 2-й тип – у 5 (13%), хронічний гастрит – у 1 (3%), жовчнокам'яну хворобу – у 1 (3%) хворого. Перебіг усіх вищенаведених захворювань у пацієнтів обох груп був стабільним, для їх корекції призначались: β -блокатори, інгібітори ангіотензиперетворюючого ферменту, таблетовані цукрознижуючі препарати, інгібітори протонної помпи.

Пацієнти були розділені на групи залежно від виду гемобластозу і призначеної схеми супровідної терапії: (табл. 2.2).

I-A (n=13) – хворі на В-ХЛЛ і В-НЗЛ, які отримували виключно ХТ;

I-B (n=12) – хворі на В-ХЛЛ і В-НЗЛ, які отримували ХТ та SAME 1000 мг внутрішньовенно крапельно 10 днів, потім 500 мг 2 рази на день 20 днів;

I-C (n=13) – хворі на В-ХЛЛ і В-НЗЛ, які отримували ХТ, SAME 1000 мг внутрішньовенно крапельно 10 днів, потім 500 мг 2 рази на день 20 днів та *Bifidobacterium infantis* 35624 1 капсула на день впродовж 30 днів.

II-A (n=12) – хворі на ММ, які отримували виключно ХТ;

II-B (n=12) – хворі на ММ, які отримували ХТ та LOLA в дозі 15 г/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 5 г 2 рази на день 20 днів.;

II-C (n=13) – хворі на ММ, які отримували ХТ, LOLA в дозі 15 г/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 5 г 2 рази на день 20 днів та *Bifidobacterium infantis* 35624 1 капсула на день впродовж 30 днів.

Всі хворі отримували специфічну ХТ відповідно до наказу МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року. Хворим на В-ХЛЛ і В-НЗЛ призначали FC +/- R (флударабін, циклофосфан +/- ритуксимаб), COP +/- R (циклофосфан, вінкрестин, преднізолон +/- ритуксимаб), CNOP +/- R (циклофосфан, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон +/- ритуксимаб), BR (бендамустин, ритуксимаб). Хворим на ММ застосовували схеми ХТ: Cycl-Tal-Dex (циклофосфан, талідомід, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфан, дексаметазон), VTD (бортезоміб, талідомід, дексаметазон).

У порівняльному аспекті оцінку стану хворих обох груп проводили двічі: до початку специфічної терапії та на 56-й день проводили оцінку:

1) показників біохімічного аналізу крові: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, загальний білок, загальний білірубін, сечовина (на аналізаторі біохімічному Sapphire 400, виробник фірма «HIROSE ELECTRONICS» в клініко-діагностичній лабораторії КП «Полтавська обласна клінічна лікарні ім. М.В. Скліфосовського ПОР»);

2) показники аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові: концентрацію аргініну [20], концентрацію цитруліну [38] (на кафедрі біологічної і біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету);

3) показники прооксидантно-антиоксидантного статусу (концентрацію ТБК-реактивів [19], активність каталази [5] (на кафедрі біологічної і біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету);

4) стан резистентності слизового бар'єра ГІТ: концентрацію NANA у сироватці крові [4] (на кафедрі біологічної і біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету).

Ступінь тяжкості гепатотоксичних реакцій оцінювали за Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком 22-26 років, із них 9 (45%) жінок та 11 (55%) чоловіків.

З метою профілактики гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ застосовували SAME [4, 8, 14]. Механізм дії SAME полягає у підтриманні стабільності подвійного фосфоліпідного шару клітинних мембран, оскільки SAME є донором метильних груп, що забезпечує реакції трансметилування. Також SAME приймає безпосередню участь у реакціях транссульфування, оскільки він є попередником тіолових сполук, а саме цистеїну, таурину, глутатіону та коензиму А. Участь SAME у даних біохімічних процесах обумовлює його антиоксидантні та детоксикаційні ефекти [18]. Особливе значення має антихолестатична дія SAME, оскільки

хіміотерапевтично-індуковані гепатотоксичні реакції дуже часто перебігають за холестатичним типом ураження печінки [18, 92].

Хворим на ММ з метою профілактики хіміотерапевтично-індукованих уражень печінки та кишківника призначали LOLA. Дія LOLA обумовлена амінокислотами, а саме орнітином і аспартатом. Даний препарат здатен потенціювати два основних механізми детоксикації аміаку шляхом посилення синтезу сечовини та синтезу глутаміну. Орнітин активує ключові ферменти орнітинового циклу, а саме орнітинкарбомойлтрансферазу і карбомойлфосфатсинтазу, а також одночасно виступає у якості субстрату для синтезу сечовини [13, 16, 45, 115].

Хворі на В-ХЛЛ, В-НЗЛ та ММ з метою профілактики хіміотерапевтично-індукованого ураження кишківника отримували пробіотик *Bifidobacterium infantis* 35624. Дослідження кишкового мікробіому на моделях хіміотерапевтично-індукованого ураження кишківника показали значну роль інтестинальної мікробіоти у розвитку інтестинального мукозиту [28, 86, 200]. Одним із механізмів дії пробіотиків є регуляція складу кишкової мікробіоти. Бактерії роду *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* здатні продукувати молочну, оцтову та пропіонову кислоту, що у свою чергу шляхом зниження кислотності середовища пригнічують ріст патогенних бактерій [155]. Також пробіотики здатні стимулювати регенерацію кишкового бар'єру шляхом стимулювання секреції келихоподібних клітин та підвищення експресії щільних контактів [195]. Більше того, згідно сучасних поглядів пробіотики мають виражену антиоксидантну дію та здатні підвищувати рівень каталази та супероксид дисмутази [65].

2.3. Біохімічні методи досліджень

Концентрацію аргініну у гомогенаті кишківника і у сироватці крові визначали за допомогою реакції Сакагучі [20]. Реакція Сакагучі базується на властивості незаміщених і монозаміщених гуанідів забарвлювати розчин у червоний колір. Для створення лужного середовища розчину до надосадової

рідини додавали розчин натрію гідрохлориду і альфа-нафтол. Розчин охолоджували. Після охолодження розчину для отримання кольорової реакції додавали натрію гіпобромід і 40% розчин сечовини. Концентрацію аргініну визначали шляхом калориметрії при довжині хвилі 515 нм [20].

Концентрацію цитруліну у гомогенаті кишківника і сироватці крові оцінювали за допомогою методу T.R. Boyde, M. Rahmatullah [38], що базується на спектрометрії супернатанту, який було отримано шляхом осадженням грубодисперсних білків під впливом 5% розчину трихлороцтової кислоти, з подальшим утворенням хромогену при додаванні діацетилмоноксиму у присутності сульфатної та ортофосфорної кислот. Для сенситизації та стабілізації кольорової реакції до розчину додавали хлорид заліза та тіосемікарбазид. Визначення рівня цитруліну проводили при довжині хвилі 530 нм [38].

Концентрацію ТБК-реактантів у гомогенаті кишківника і сироватці крові визначали за допомогою методу І.Д. Стальної [19], що базується на властивості 2-тіобарбітурової кислоти при нагріванні вступати в реакцію з альдегідами утворюючи триметиновий комплекс, який має максимальне світлопоглинання при довжині хвилі 532 нм. До речовини, що була отримана в результаті додавання 10% трихлороцтової кислоти та центрифугування, додавали 2-тіобарбітурову кислоту з подальшим кип'ятінням на водяній бані на протязі 15 хвилин. Результатом даної реакції є утворення триметинового комплексу, концентрацію якого визначали шляхом калориметрії при довжині хвилі 532 нм [19].

Концентрацію NANA визначали за методом Геса [4]: безбілкову частину сироватки крові піддавали гідролізу, наслідком чого було виділення сіалових кислот зі складу сіалоглікопротеїдів. Сіалові кислоти в умовах підвищеної температури вступають в реакцію з оцтовою та сірчаною кислотами з формуванням забарвлених комплексів, інтенсивність кольору яких залежить від концентрації сіалових кислот.

Активність каталази у гомогенаті кишківника і сироватці крові визначали за методом М.А. Королюк, Л.І. Іванова, І.Г. Майорова [5], що базується на визначенні кількості перекису водню, що руйнується у присутності проби, що містить каталазу. До надосадової рідини гомогенату тканин для індукції реакції додавали 0,03% розчин перекису водню. Після 10 хвилинної інкубації при кімнатній температурі для отримання кольорової реакції додавали 4% розчин молібдату амонію. Кількість перекису водню визначали шляхом калориметрії при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби [5].

Рівень активності аргінази у сироватці крові визначали за методом В.А. Храмова [21], що являє собою модифікований метод Чинарда. До 0,1 мл сироватки крові додавали 0,5мл ізотонічного розчину натрію хлориду та 0,2 мл розчину L-аргініну. Після отримання кольорової реакції послідовно додавали льодову оцтову кислоту та нінгідриновий реактив. Отриману суміш кип'ятили на водяній бані протягом 1 години. Після отримання кольорової реакції для осадження грубодисперсних білків додавали 1мл 20% розчин трихлороцтової кислоти. Після центрифугування визначали рівень орнітину у отриманому центрифугаті при довжині хвилі 490 нм [21].

2.4. Морфологічні методи експериментальних досліджень

Вивчення і фотодокументування зрізів кишківника та печінки проводили за допомогою мікроскопа Biorex-3 BM-500T з цифровою мікрофотонасадкою DCM-900 з адаптованими для даних досліджень програмами, використовуючи збільшення 400 [2].

2.5. Методи математико-статистичного аналізу

Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 4 з використанням таблиць Excel Microsoft Office – 2000 (США) [1]. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували метод Шапіро-Уїлка. Результати дослідження обробляли методом варіаційної

статистики Стьюдента-Фішера. За умов нормального розподілу застосовували таблиці критичних точок розподілу Стьюдента за критеріями (t) і (p). Підраховували середнє значення для кожного варіаційного ряду (M) та його помилку (m). Непараметричні результати дослідження розраховували за Вілкоксоном (W). Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном (r). Аналіз відносного ризику проводили шляхом визначення X^2 [1].

Розділ III

ПАТОГЕНЕТИЧНІ І ГІСТОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ УРАЖЕННЯ ТОНКОГО І ТОВСТОГО КИШКІВНИКА ПІД ДІЄЮ ДОКСОРУБІЦИНУ У ЩУРІВ, ЯКІ ЗНАХОДИЛИСЬ НА СТАНДАРТНОМУ ТА ВИСОКОКАЛОРИЙНОМУ РАЦІОНІ (експериментальне дослідження)

Введення доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг призводило до дисбалансу процесів перикисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у гомогенаті тонкого та товстого кишківника експериментальних щурів не залежно від раціону харчування. Так, у гомогенаті тонкого кишечника щурів I-B підгрупи, що знаходились на стандартному раціоні, активація процесів вільнорадикального окиснення характеризувалась підвищенням концентрації ТБК-реактивів у 2,1 раза ($p=0,002$), що супроводжувалось пригніченням ферментів антиоксидантного захисту із зниженням активності каталази у 3,48 раза ($p=0,002$) порівняно з контрольною I-A групою (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вміст ТБК-реактивів та активність каталази у гомогенаті тонкого кишківника у щурів, які отримували стандартний раціон, на фоні доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин		p
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	
ТБК-реактанти, ммоль/л	8,22±0,947 95% СІ 7,54 - 8,89	17,31±2,898 95% СІ 15,24 - 19,38	p=0,002
Каталаза, мккат/г	17,42±0,881 95% СІ 16,79- 18,05	5,006±0,582 95% СІ 4,58- 5,42	p=0,002
NANA, ммоль/л	31,64±1,794 95% СІ 30,35-32,92	52,41±9,412 95% СІ 45,68- 59,14	p=0,002

Примітка: p ($p<0,05$) достовірні відмінності між I-A і I-B підгрупами.

Подібну динаміку виявлено у щурів II-B підгрупи із НАСГ, які знаходились на висококалорійному раціоні. Так, на фоні введення доксорубіцину із досягненням кумулятивної дози препарату 15 мг/кг у гомогенаті тонкого кишечника спостерігалось вмісту ТБК-реактивів у 1,67 раза ($p=0,002$) з одночасним зниженням активності каталази у 3,62 раза ($p=0,0059$) порівняно з контрольною II-A підгрупою, що отримувала висококалорійну дієту без введення доксорубіцину (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вміст ТБК-реактивів та активність каталази у гомогенаті тонкого кишківника у щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин		p
	II-A (n=10)	II-B (n=10)	
ТБК-реактиви, ммоль/л	9,44 \pm 3,07 95% CI 7,25 - 11,65	15,79 \pm 2,20 95% CI 14,21 - 17,37	p=0,002
Каталаза, мккат/г	12,01 \pm 1,50 95% CI 10,94 - 13,08	3,31 \pm 0,49 95% CI 2,96 - 3,66	p=0,0059
NANA, ммоль/л	37,72 \pm 7,819 95% CI 32,12 - 43,31	46,53 \pm 1,66 95% CI 45,34 - 47,72	p=0,0371

Примітка: p ($p < 0,05$) достовірні відмінності між II-A і II-B підгрупами.

Порушення рівноваги між продукцією агресивних РСК та ферментів антиоксидантного захисту зафіксовані нами і під час оцінки прооксидантно-антиоксидантного статусу гомогенату товстого кишечника експериментальних тварин. Проте на фоні введення доксорубіцину у щурів I-B підгрупи, які отримували стандартний раціон віварію, у гомогенаті товстого кишківника прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс характеризувався зростанням продукції агресивних вільних радикалів, а саме підвищенням концентрації ТБК-реактивів у 1,76 раза ($p=0,0004$) із контрольною I-A підгрупою, без достовірних змін активності каталази. А у щурів II-B підгрупи

із НАСГ, які знаходились на висококалорійному раціоні, введення доксорубіцину із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг супроводжувалось порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу із виснаженням системи антиоксидантного захисту із зменшенням активності каталази у 1,36 раза ($p=0,0273$) порівняно з II-A підгрупою (табл. 3.4).

Таблиця 3.3

Вміст ТБК-реактантів та активність каталази у гомогенаті товстого кишківника у щурів, які отримували стандартний раціон, на фоні доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин		p
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	
ТБК-реактанти, ммоль/л	14,80±2,042 95% CI 13,82 - 15,79	26,01±6,65 95% CI 22,80- 29,22	p=0,0004
Каталаза, мккат/г	3,37±0,75 95% CI 2,83 - 3,912	3,64±0,79 95% CI 3,07 - 4,21	p>0,05
NANA, ммоль/л	3,44±1,62 95% CI 2,28- 4,60	4,10±2,26 95% CI 2,48-5,72	p>0,05

Примітка: p ($p<0,05$) достовірні відмінності між I-A і I-B підгрупами.

Таким чином, максимальний ризик формування доксорубіцин-індукованих уражень слизової оболонки спостерігається у тонкому кишківнику, де у щурів, що знаходились як на стандартному, так і на висококалорійному раціоні, зафіксовано одночасно підвищення генерації агресивних вільних радикалів та пригнічення системи антиоксидантного захисту.

Підтвердженням даної думки може бути зростання концентрації NANA у 1,66 раза ($p=0,002$) у гомогенаті тонкого кишківника щурів I-B підгрупи порівняно із контрольною з I-A групою (табл. 3.1) без достовірних змін показника у гомогенаті товстого кишківника тварин, які отримували стандартний раціон віварію ($p>0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок

між вмістом ТБК-реактантів і концентрацією NANA у гомогенаті тонкого кишечника щурів I-A підгрупи ($r=+0,59$; $p=0,04$).

У гомогенаті тонкого кишківника щурів із НАСГ II-B підгрупи рівень NANA зростав у 1,23 раза ($p=0,0371$) порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 3.2).

Одночасно у експериментальних тварин II-B підгрупи, які отримували висококалорійний раціон, введення доксорубіцину супроводжувалось підвищенням концентрації NANA у гомогенаті товстого кишківника у 1,66 раза ($p=0,0371$) порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 3.4). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між активністю каталази і концентрацією NANA у гомогенаті тонкого кишківника щурів II-A підгрупи ($r=-0,61$; $p=0,02$). NANA належить до сіалових кислот, зростання концентрації у сироватці крові яких, свідчить про деградацію захисних білків слизу і наявність запалення слизової оболонки.

Таблиця 3.4

Вміст ТБК-реактантів та активність каталази у гомогенаті товстого кишківника у щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин		p
	II-A (n=10)	II-B (n=10)	
ТБК-реактанти, ммоль/л	20,21±4,96 95% CI 17,82 - 22,60	21,32±5,64 95% CI 18,60 - 24,04	$p > 0,05$
Каталаза, мккат/г	5,035±1,19 95% CI 4,178 - 5,89	3,695±0,60 95% CI 3,26 - 4,12	$p_1 = 0,0273$
NANA, ммоль/л	3,52±1,96 95% CI 2,11 - 4,93	5,86 ±1,51 95% CI 4,77-6,94	$p_1 = 0,0371$

Примітка: p ($p < 0,05$) достовірні відмінності між II-A і II-B підгрупами.

Отже, введення доксорубіцину, у щурів призводить до формування прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, що супроводжується

порушенням резистентності слизового бар'єру тонкого і товстого кишківника із максимальною вираженістю змін у тонкому кишківнику.

Важливо, що введення доксорубіцину незалежно від наявності НАСГ викликає порушення аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті тонкого і товстого кишківника щурів. На фоні застосування доксорубіцину спостерігалось зниження рівня цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника у щурів I-B та II-B підгруп незалежно від раціону. У гомогенаті тонкого кишківника щурів I-B групи рівень цитруліну знижувався в у 2,76 раза ($p=0,0059$) порівняно з контрольною I-A підгрупою (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті тонкого кишківника у щурів, які отримували стандартний раціон, на фоні доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин		p
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	
Аргінін, мкмоль/л	0,04±0,01 95% CI 0,03 - 0,05	0,04±0,01 95% CI 0,04 - 0,05	p>0,05
Цитрулін, мкмоль/л	42,01±8,28 95% CI 36,09 - 47,93	15,21±4,82 95% CI 11,76 - 18,66	p=0,0059

Примітка: p ($p<0,05$) достовірні відмінності між I-A і I-B підгрупами.

У гомогенаті тонкого кишечника щурів із НАСГ II-B підгрупи концентрація цитруліну зменшувалась у 1,45 раза ($p=0,002$) порівняно із II-A підгрупою (табл. 3.6). Різке зниження рівня цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника свідчить про виражену ентеротоксичну дію доксорубіцину.

Однією з функцій ентероцитів тонкого кишківника є продукція та секреція цитруліну. Зниження рівня цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника є свідченням розвитку дисфункції ентероцитів на фоні доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу. Визначення концентрації цитруліну у сироватці крові ряд вчених пропонують у якості непрямого

маркера ураження ентероцитів [64, 88, 107, 137]. Одночасно на фоні введення доксорубіцину вміст аргініну у гомогенаті тонкого кишківника щурів як I-B, так і II-B підгруп достовірно не відрізнявся від відповідного контролю ($p > 0,05$) (табл. 3.5, 3.6).

Таблиця 3.6

Показники аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті тонкого кишківника у щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні доксорубіцину ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин		p
	II-A (n=10)	II-B (n=10)	
Аргінін, мкмоль/л	0,04±0,006 95% CI 0,04 - 0,051	0,05±0,003 95% CI 0,04 - 0,05	p>0,05
Цитрулін, мкмоль/л	38,89±3,63 95% CI 36,29 - 41,50	26,73±3,86 95% CI 23,96 - 29,49	p=0,002

Примітка: p ($p < 0,05$) достовірні відмінності між II-A і II-B підгрупами.

Введення доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг не призвело до достовірних змін вмісту цитруліну і аргініну у гомогенаті товстого кишківника щурів як I-B підгрупи, які знаходились на стандартному раціоні віварію, так і щурів із НАСГ II-B підгрупи, що отримували висококалорійний раціон, порівняно із відповідним контролем (табл. 3.7).

Зниження концентрації цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника на фоні введення доксорубіцину супроводжувалось зменшенням його вмісту у крові експериментальних тварин як I-B, так і II-B підгруп. Так, у щурів I-B підгрупи, які отримували раціон віварію, рівень цитруліну у крові знижувався у 1,43 раза ($p = 0,0039$) порівняно із контрольною I-A групою (табл. 3.8). Одночасно у щурів із НАСГ II-B підгрупи, які знаходились на висококалорійному раціоні, вміст цитруліну знижувався у 1,86 раза ($p = 0,0488$) порівняно контрольної II-A підгрупи (табл. 3.9). Важливо, що у щурів I-B підгрупи, зменшення рівня цитруліну у крові супроводжувалось зростанням

вмісту аргініну крові у 1,98 раза ($p=0,002$) порівняно з контрольною I-A підгрупою (табл. 3.8).

Таблиця 3.7

Показники аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті товстого кишківника у щурів, ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин			
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	II-A (n=10)	II-B (n=10)
Аргінін, мкмоль/л	0,033± 0,006 95% CI 0,02-0,03	0,029± 0,002 95% CI 0,03-0,03	0,029±0,005 95% CI 0,02-0,03	0,027± 0,003 95% CI 0,02- 0,03
Цитрулін, мкмоль/л	8,676 ±1,547 95% CI 7,57-9,78	8,22 ±1,35 95% CI 7,25-9,18	8,79 ± 1,26 95% CI 7,89-9,69	8,761 ±1,86 95% CI 7,42-10,09

Примітка: не виявлено достовірних відмінностей під час порівняння I-A і I-B підгруп, також під час порівняння II-A і II-B підгруп ($p>0,05$).

Даний факт може бути зумовленим зниженням активності аргінази, яка характеризує детоксикаційну функцію печінки [21]. Таким чином, доксорубіцин за рахунок потенціювання оксидативного стресу призводить до формування вторинних уражень різних органів і систем.

Таблиця 3.8

Показники аргінін/цитрулінового циклу у крові щурів, які отримували стандартний раціон ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин		p
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	
Аргінін, мкмоль/л	0,06 ± 0,02 95% CI 0,043 - 0,07	0,12±0,01 95% CI 0,12-0,13	p=0,0371
Цитрулін, мкмоль/л	627,8±163,6 95% CI 510,8-744,8	439,4 ± 41,12 95% CI 410,0-468,8	p=0,0039

Примітка: p ($p<0,05$) достовірні відмінності між I-A і I-B підгрупами.

Проте у щурів II-B групи, що знаходились на висококалорійній дієті, введення доксорубіцину супроводжувалось достовірними змінами концентрації аргініну у крові експериментальних тварин.

ї

Таблиця 3.9

Показники аргінін/цитрулінового циклу у крові щурів, які отримували висококалорійний раціон ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи експериментальних тварин		p
	II-A (n=10)	II-B (n=10)	
Аргінін, мкмоль/л	0,13±0,03 95% CI 0,11- 0,16	0,14±0,11 95% CI 0,06- 0,22	p>0,05
Цитрулін, мкмоль/л	596,7±160,1 95% CI 482,2-711,3	319,9±85,03 95% CI 259,0-380,7	p=0,002

Примітка: p (p<0,05) достовірні відмінності між II-A і II-B підгрупами.

При гістологічному дослідженні тонкої кишки щурів, яким вводили доксорубіцин у кумулятивній дозі 15 мг/кг із НАСГ встановлена локальна десквамація епітелію ворсин. У цих ділянках визначалось зниження оптичної щільності щітчастої облямівки, на відміну від ділянок із збереженим епітеліальним пластом.

У власній пластинці візуалізувались морфологічні ознаки гіпергідратації, колагенові волокна були розшаровані рідиною. У обмінній ланці гемомікроциркуляторного русла формені елементи крові не визначались.

Клітини лейкоцитарного ряду у значній кількості дифузно розміщувались у стромі ворсинок. Серед них виявлялись макрофаги, лімфоцити, плазмоцити (рис. 3.1.).

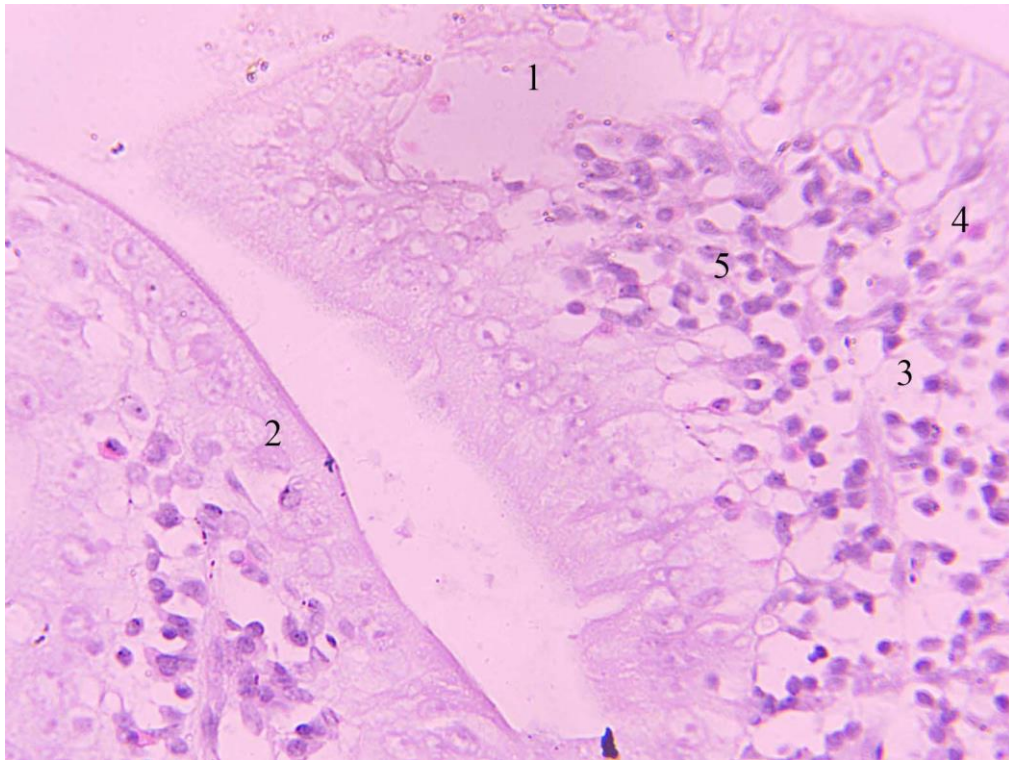


Рис. 3.1. Ворсинка тонкої кишки щура із НАСГ, якому вводили доксорубіцин у кумулятивній дозі 15 мг/кг. Мікрофото. Забарвлення: гематоксилин – еозин. Збільшення: Ок. 10, Об. 40:

- 1- десквамація епітелію;
- 2- неушкоджений епітелій ворсинки;
- 3- власна пластинка;
- 4- капіляр;
- 5- лейкоцити.

Однонаправлені зміни до ворсинок визначались у криптах тонкої кишки щурів із НАСГ, яким вводили доксорубіцин у кумулятивній дозі 15 мг/кг. У екзокриноцитах встановлені дистрофічні зміни. Цитоплазма їх мала «пінистий» вигляд за рахунок великої кількості дрібних вакуолей. Вогнищево визначались ділянки десквамації епітелію крипт.

Гемокапіляри і венули були розширені, у просвітах еритроцити не містились.

Лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки була менш виражена порівняно із стромою ворсинок, серед мігрантних клітин сполучної тканини переважали макрофаги та плазмоцити (рис. 3.2).

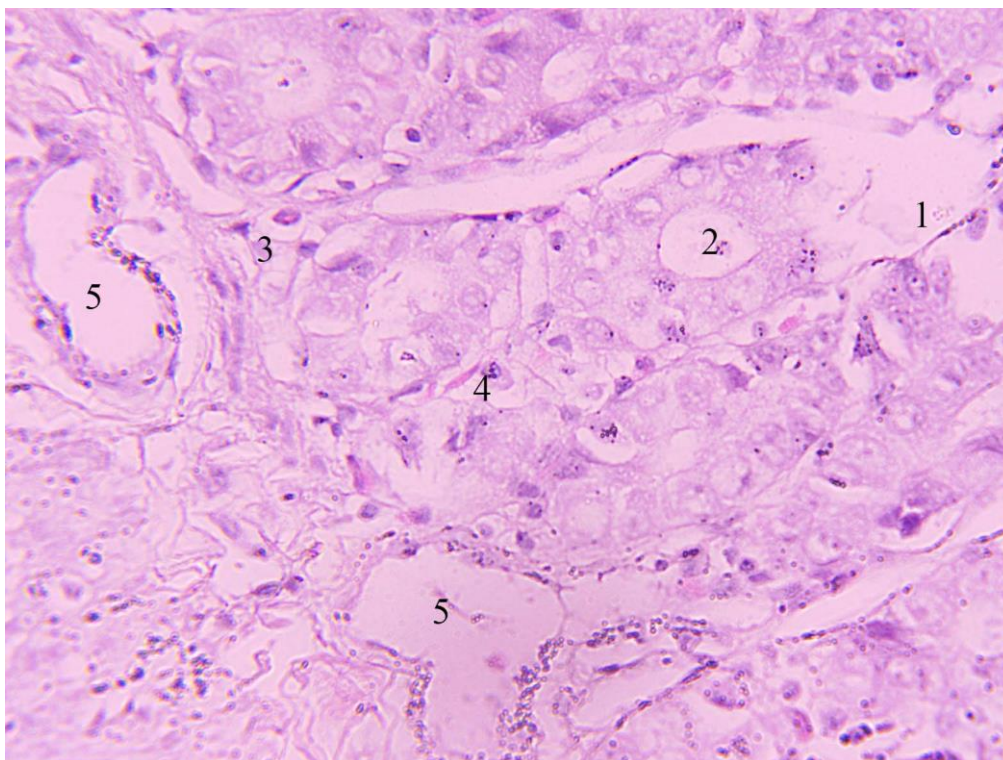


Рис. 3.2. Крипти тонкої кишки щура із НАСГ, якому вводили доксорубіцин у кумулятивній дозі 15 мг/кг. Мікрофото. Забарвлення: гематоксилін – еозин. Збільшення: Ок. 10, Об. 40.

- 1- десквамація епітелію;
- 2- крипта;
- 3- власна пластинка;
- 4- розширений капіляр;
- 5- лейкоцити;
- 6- венула.

У криптах товстої кишки щурів із НАСГ, яким вводили доксорубіцин у кумулятивній дозі 15 мг/кг встановлено зменшення висоти епітеліоцитів, підвищення оптичної щільності цитоплазми і, відповідно, розширення просвітів. Келихоподібні клітини були поодинокими, щ обуло наслідком гіперсекреції слизу і їх виснаження.

Власна пластинка мала ознаки гіпергідратації і була дифузно інфільтрована клітинами лейкоцитарного ряду. Серед останніх визначались макрофаги, лімфоцити, плазмоцити і нейтрофільні гранулоцити (рис. 3.3).

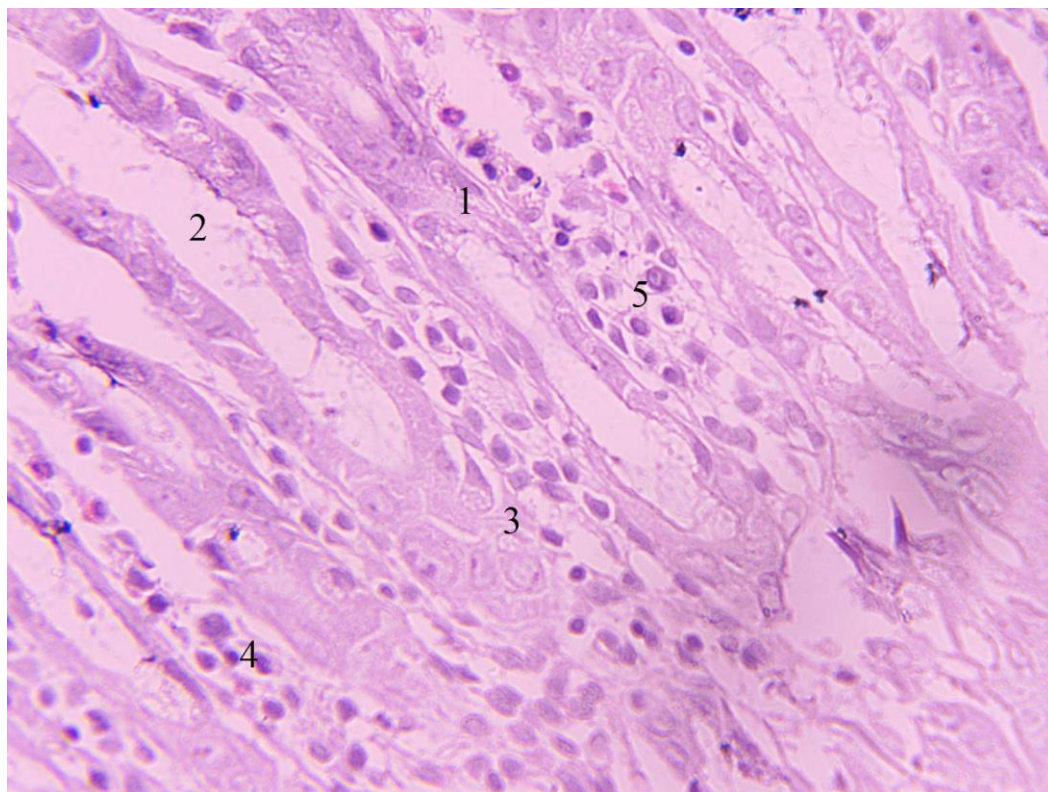


Рис. 3.3. Слизова оболонка товстої кишки щура із НАСГ, якому вводили доксорубіцин у кумулятивній дозі 15 мг/кг. Мікрофото. Забарвлення: гематоксилін – еозин. Збільшення: Ок. 10, Об. 40:

- 1- епітелій;
- 2- просвіт крипти;
- 3- келихоподібна клітина;
- 4- власна пластинка;
- 5- лейкоцити.

У ланках гемомікроциркуляторного русла (обмінній і ємнісній) формені елементи крові були відсутні.

На поперечних перерізах слизової оболонки товстої кишки щурів із НАСГ, яким вводили доксорубіцин у кумулятивній дозі 15 мг/кг, встановлено, що явища гіпергідратації сполучної тканини власної пластинки мали

вогнищевий характер. У цих ділянках епітеліоцити були зменшені у висоту, але просвіти крипт не були розширеними внаслідок сдавлення їх надлишковою рідиною.

Також встановлено більшу щільність мігрантних клітин сполучної тканини (макрофагів, малих лімфоцитів, плазмоцитів та нейтрофільних гранулоцитів (рис. 3.4).

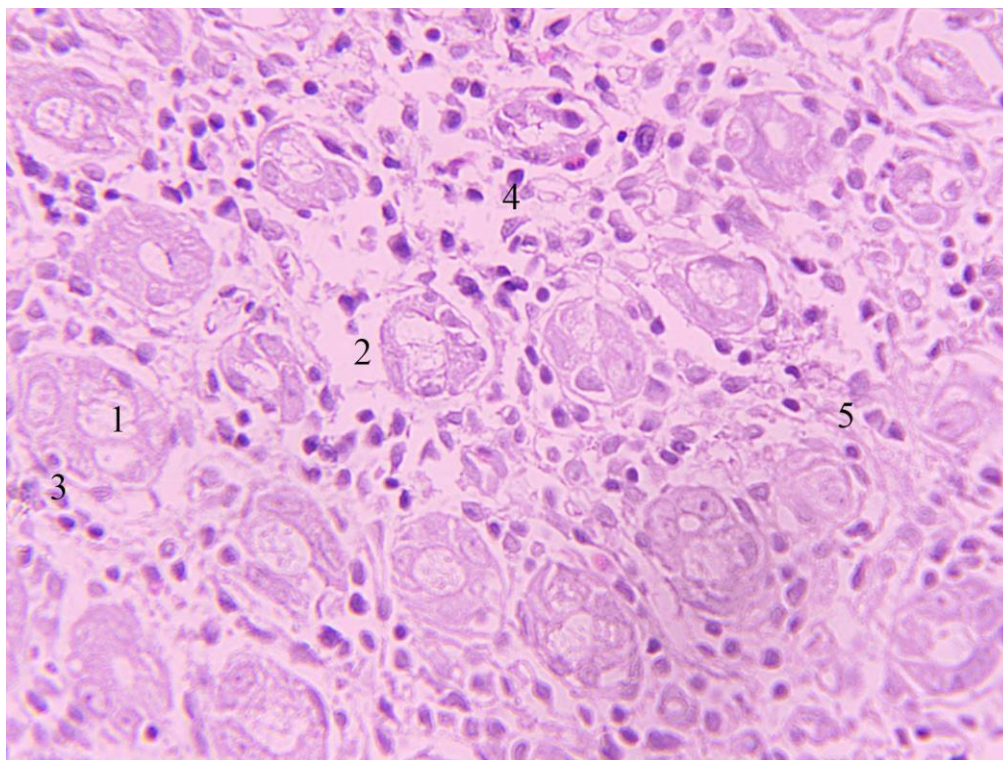


Рис. 3.4. Слизова оболонка товстої кишки щура із НАСГ, якому вводили доксорубіцин у кумулятивній дозі 15 мг/кг. Мікрофото. Забарвлення: гематоксилин – еозин. Збільшення: Ок. 10, Об. 40:

- 1- крипта;
- 2- гіпергідратація власної пластинки;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- макрофаг;
- 5- плазмоцит.

Таким чином, за результатами нашого дослідження продемонстровано, що доксорубіцин володіє властивістю викликати розвиток прооксидантно-

антиоксидантного дисбалансу, який має максимальну вираженість у тонкому кишківнику і характеризується активацією продукції РСК та пригніченням системи антиоксидантного захисту. Безумовно оксидативний стрес призводить до порушення резистентності слизового бар'єру та цілісності і функціональної здатності слизової оболонки тонкого та товстого кишківника. Особливої уваги у діагностиці цитостатик-індукованого мукозиту заслуговують тести визначення концентрації цитруліну та NANA, що можна запропонувати для використання у онкологічній та онкогематологічній практиці.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Маслова ГС, Скрипник РІ, Щербак ОВ, Скрипник ІМ. Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):11-7. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11>

2. 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. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(Issue6):1087-92.

3. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on citrulline concentration in the small intestinal mucosa and plasma blood in rats with non-alcoholic steatohepatitis. Wiad Lek. 2021;74(6):1317-1321. DOI: 10.36740/WLek202106105

4. Skrypnyk RI., Maslova GS. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on resistance of intestinal mucosa. Світ медицини та біології. 2021;1(75):221-4. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-221-224.

5. Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Skrypnyk IM. The role Arginine/Citrulline cycle disorders in the pathogenesis of doxorubicin – induced liver injury associated with nonalcoholic steatohepatitis in rats. Світ медицини та біології. 2020;2(72):188-92. Doi:10.26724/2079-8334-2020-2-72-188-192

РОЗДІЛ IV

РОЛЬ S-АДЕМЕТІОНІНУ У ПРОФІЛАКТИЦІ ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ ТОНКОГО І ТОВСТОГО КИШКІВНИКА У ЩУРІВ, ЯКІ ЗНАХОДИЛИСЬ НА СТАНДАРТНОМУ ТА ВИСОКОКАЛОРИЙНОМУ РАЦІОНІ

(експериментальне дослідження)

Введення доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг щурам, які знаходились на стандартному та висококалорійному раціоні, призводило до виникнення оксидативного стресу, що слугував провідним патогенетичним механізмом формування вторинних уражень тонкого та товстого кишківника, які характеризувались порушеннями резистентності, структурної цілісності та функціональної здатності слизової оболонки. У нашому дослідженні була оцінена ефективність додаткового застосування SAME на фоні доксорубіцину з метою профілактики розвитку цитостатик-індукованого оксидативного стресу.

За результатами нашого дослідження, у щурів I-C підгрупи, яким на фоні доксорубіцину додатково вводили SAME, спостерігалось зменшення тяжкості прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу порівняно із щурами I-B підгрупи, які отримували виключно доксорубіцин на фоні стандартного раціону харчування. Так, у гомогенаті тонкого кишківника експериментальних тварин I-C підгрупи вміст ТБК реактантів зростав у 1,39 раза ($p=0,0059$), а активність каталази знижувалась у 2,07 раза ($p=0,002$) порівняно з контрольною I-A підгрупою (табл. 4.1). Проте у щурів I-C підгрупи введення SAME на фоні доксорубіцину дозволило зменшити тяжкість доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу, що характеризувалось у гомогенаті тонкого кишківника зменшенням концентрації ТБК-реактантів у 1,52 раза ($p=0,0039$) за одночасного підвищення активності каталази у 1,68 раза ($p=0,002$) порівняно із I-B підгрупи, які отримували виключно доксорубіцин на фоні стандартного раціону харчування (табл. 4.1).

Вміст ТБК-реактантів та активність каталази у гомогенаті тонкого кишківника у щурів, які отримували стандартний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	I-C (n=10)
ТБК-реактанти, ммоль/л	8,22± 0,947 95% CI 7,54 - 8,89	17,31±2,898 95% CI 15,24- 19,38	11,39±0,803 95% CI 10,82 - 11,97
p	p ₁ =0,002; p ₂ =0,0059; p ₃ =0,0039		
Каталаза, мккат/г	17,42±0,881 95% CI 16,79- 18,05	5,006±0,582 95% CI 4,58- 5,42	8,43±0,84 95% CI 7,82 - 9,03
p	p ₁ =0,002	p ₂ =0,002	p ₃ = 0,002
NANA, ммоль/л	31,64±1,794 95% CI 30,35-32,92	52,41±9,412 95% CI 45,68- 59,14	33,16±1,175 95% CI 32,32- 34,00
p	p ₁ =0,002; p ₂ >0,05; p ₃ =0,002		

Примітка: p (p<0,05) достовірні відмінності між: p₁ –показниками I-A та I-B підгруп, p₂ – показниками I-A та I-C підгруп, p₃ – показниками I-B та I-C підгруп.

Пригнічення доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу на фоні SAME у щурів I-C підгрупи дозволило зменшити тяжкість зниження резистентності слизового бар'єру слизової оболонки тонкого кишківника. Так, вміст NANA у гомогенаті тонкого кишківника знижувався у 1,58 раза (p=0,002) порівняно з I-B підгрупою, яка отримувала виключно доксорубіцин на фоні стандартного раціону харчування (табл. 4.1). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем NANA та концентрацією ТБК-реактантів у гомогенаті тонкого кишківника щурів I-C підгрупи (r=+0,87; p=0,001 за Пірсоном). Подібні зміни виявлені у щурів із НАСГ, які знаходились на висококалорійному раціоні харчування, а саме зменшення проявів

оксидативного стресу за умов комбінованого застосування доксорубіцину і SAME (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст ТБК-реактантів та активність каталази у гомогенаті тонкого кишківника у щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	II-A (n=10)	II-B (n=10)	II-C (n=10)
ТБК-реактанти, ммоль/л	9,44 ±3,07 95% CI 7,25-11,65	15,79 ± 2,20 95% CI 14,21-17,37	12,07 ± 4,249 95% CI 9,02-15,11
p	p ₁ =0,002; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0039		
Каталаза, мккат/г	12,01 ±1,50 95% CI 10,94-13,08	3,31 ± 0,49 95% CI 2,96 - 3,66	7,57 ± 1,79 95% CI 6,287-8,861
p	p ₁ =0,0059; p ₂ =0,002; p ₃ = 0,002		
NANA, ммоль/л	37,72 ±7,819 95% CI 32,12 - 43,31	46,53± 1,66 95% CI 45,34 - 47,72	38,39±4,609 95% CI 35,09-41,69
p	p ₁ =0,0371; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0039		

Примітка: p (p<0,05) достовірні відмінності між: p₁ –показниками II-A та II-B підгруп, p₂ – показниками II-A та II-C підгруп, p₃ – показниками I-B та I-C підгруп.

Так, у гомогенаті тонкого кишківника щурів II-C підгрупи із НАСГ активність каталази знижувалась у 1,59 раза (p=0,002) порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 4.2). Проте вміст ТБК-реактантів у гомогенаті тонкого кишківника щурів II-C підгрупи за умов комбінованого введення доксорубіцину і SAME знижувався у 1,3 раза (p=0,0039), а активність каталази зростала у 2,29 раза (p=0,002) порівняно з II-B підгрупою, що отримувала плацебо і доксорубіцин (табл. 4.2).

Одночасно пригнічення активності оксидативного стресу шляхом комбінованого застосування доксорубіцину і SAME приводило до зменшення

вираженості порушень резистентності слизового бар'єру тонкого кишківника, що характеризувалось зниженням концентрації NANA у гомогенаті тонкого кишківника щурів із НАСГ II-C підгрупи у 1,21 раза ($p=0,0039$) порівняно із експериментальними щурами II-B підгрупи, які отримували плацебо на тлі доксорубіцину (табл. 4.2). Аналогічні зміни спостерігались у прооксидантно-антиоксидантному статусі товстого кишківника на фоні комбінованого застосування доксорубіцину і SAME незалежно від раціону харчування, а саме стандартного або висококалорійного (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вміст ТБК-реактивів та активність каталази у гомогенаті товстого кишківника у щурів, які отримували стандартний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME ($M \pm m$)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	I-C (n=10)
ТБК-реактанти, ммоль/л	14,80±2,042 95% CI 13,82-15,79	26,01±6,65 95% CI 22,80- 29,22	24,75±1,55 95% CI 24,00 - 25,50
p	$p_1=0,0004$; $p_2=0,0001$; $p_3>0,05$		
Каталаза, мккат/г	3,37±0,75 95% CI 2,83-3,912	3,644±0,7974 95% CI 3,07 - 4,21	3,31±0,72 95% CI 2,79 - 3,828
p	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$		
NANA, ммоль/л	3,44 ± 1,62 95% CI 2,28-4,60	4,10 ± 2,26 95% CI 2,48-5,72	2,66 ± 0,8157 95% CI 2,08-3,24
p	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$		

Примітка: $p < 0,05$) достовірні відмінності між: p_1 – показниками I-A та I-B підгруп, p_2 – показниками I-A та I-C підгруп, p_3 – показниками I-B та I-C підгруп.

У щурів I-C підгрупи, які отримували комбінацію SAME і доксорубіцину на фоні стандартного раціону віварію, концентрація ТБК-реактивів у

гомогенаті товстого кишківника знижувалась у 1,67 раза ($p=0,0001$) порівняно з I-B підгрупою, що отримувала плацебо і доксорубіцин на фоні стандартного раціону віварію (табл. 4.3). Ефективне пригнічення оксидативного стресу дозволило попередити порушення захисних властивостей слизу, що характеризувалось відсутністю достовірних змін концентрації NANA у гомогенаті товстого кишківника у щурів I-C підгрупи порівняно із контрольною I-A підгрупою ($p>0,05$) (табл. 4.3).

У гомогенаті товстого кишківника щурів із НАСГ II-C підгрупи, що отримували комбінацію SAME і доксорубіцину на фоні висококалорійного раціону, рівень ТБК-реактантів зменшувався у 1,16 раза ($p=0,0464$) порівняно з II-B групою, якій вводили плацебо і доксорубіцин (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вміст ТБК-реактантів та активність каталази у гомогенаті товстого кишківника у щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	II-A (n=10)	II-B (n=10)	II-C (n=10)
ТБК-реактанти, ммоль/л	20,21 ± 4,96 95% CI 17,82-22,60	21,32 ± 5,64 95% CI 18,60- 24,04	18,33 ± 1,307 95% CI 17,70 -18,96
p	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3=0,0464$		
Каталаза, мккат/г	5,035± 1,19 95% CI 4,18-5,89	3,695 ± 0,60 95% CI 3,26-4,12	4,19± 1,42 95% CI 3,18 - 5,21
p	$p_1=0,0273$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$		
NANA, ммоль/л	3,52 ± 1,96 95% CI 2,11- 4,93	5,86 ± 1,51 95% CI 4,77-6,94	3,27 ± 2,21 95% CI 1,687- 4,85
p	$p_1=0,0371$; $p_2>0,05$; $p_3=0,0488$		

Примітка: p ($p<0,05$) достовірні відмінності між: p_1 – показниками II-A та II-B підгруп, p_2 – показниками II-A та II-C підгруп p_3 – показниками I-B та I-C підгруп.

Пригнічення оксидативного стресу за умов комбінованого застосування SAME і доксорубіцину дозволило ефективно попередити порушення резистентності слизового бар'єру товстого кишківника у щурів із НАСГ, які знаходились на висококалорійному раціоні. Так, концентрація NANA у гомогенаті товстого кишківника щурів II-C підгрупи знижувалась у 1,79 раз (p=0,0488) порівняно із II-B підгрупою, яка отримувала плацебо і доксорубіцин, та статистично значимо не відрізнялась від контрольної II-A підгрупи (табл. 4.4). Комбіноване введення доксорубіцину і SAME дозволило попередити формування порушень аргінін/цитрулінового циклу у як у щурів, які отримували стандартний раціон віварію, так і у щурів, що знаходились на висококалорійному раціоні. Антиоксидантні властивості SAME попередили формування уражень епітелію тонкого і товстого кишківника експериментальних тварин завдяки підвищенню резистентності слизового бар'єру їх слизової оболонки.

У щурів I-C підгрупи, які отримували комбінацію доксорубіцину і SAME на фоні стандартного раціону, рівень цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника знижувався у 1,54 раз (p=0,002) порівняно з контрольною I-A підгрупою (табл. 4.5). Одночасно у щурів II-C підгрупи, яким вводили комбінацію доксорубіцину і SAME на фоні висококалорійного раціону, вміст цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника зменшувався у 1,19 раз (p=0,0039) порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 4.6).

Проте у щурів I-C та II-C груп, що на фоні доксорубіцину отримували SAME, рівень цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника зростав порівняно із експериментальними тваринами, яким вводили плацебо. Так у щурів I-C підгрупи вміст цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника підвищувався у 1,54 раз (p=0,002) порівняно із I-B підгрупою, яка отримувала плацебо і доксорубіцин на фоні стандартного раціону віварію (табл. 4.5). Одночасно у щурів із НАСГ II-C підгрупи додаткове застосування SAME на фоні доксорубіцину і висококалорійного раціону дозволило збільшити рівень

цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника у 1,22 раза ($p=0,0098$) порівняно із щурами II-B підгрупи, які не отримували корекції SAME (табл. 4.6).

Таблиця 4.5

Показники аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті тонкого кишківника у щурів, які отримували стандартний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	I-C (n=10)
Аргінін, мкмоль/л	0,04±0,01 95% CI 0,03- 0,05	0,04±0,01 95% CI 0,04- 0,05	0,049±0,005 95% CI 0,046- 0,0523
p	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$		
Цитрулін , мкмоль/л	42,01±8,28 95% CI 36,09-47,93	15,21±4,82 95% CI 11,76- 18,66	27,21±7,084 95% CI 22,14- 32,28
p	$p_1=0,0059$; $p_2=0,002$; $p_3=0,0059$		

Примітка: p ($p<0,05$) достовірні відмінності між: p_1 – показниками I-A та I-B підгруп, p_2 – показниками I-A та I-C підгруп, p_3 – показниками I-B та I-C підгруп.

Рівень аргініну у гомогенаті тонкого кишківника щурів I-C та II-C підгруп статистично значимо не відрізнявся від контрольних I-A і II-A підгруп відповідно ($p>0,05$) та I-B і II-B підгруп ($p>0,05$), яким вводили плацебо і доксорубіцин (табл. 4.5; 4.6). Даний факт має особливе значення у вирішенні питання доцільності застосування SAME, у якості терапії супроводу програмної ХТ, оскільки одним із вагомих протипухлинних ефектів цитостатиків є створення дефіциту аргініну. За результатами нашого дослідження SAME не призводило до підвищення концентрації аргініну у досліджуваних субстратах. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем цитруліну та концентрацією ТБК-реактантів у гомогенаті тонкого кишківника щурів II-C групи ($r=-0,598$; $p=0,068$ за Пірсоном).

Отже, відповідно до за отриманих нами даних, можна стверджувати, що провідним патогенетичним механізмом ураження ентероцитів під дією доксорубіцину є оксидативний стрес [184, 186, 188].

Таблиця 4.6

Показники аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті тонкого кишківника у щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	II-A	II-B	II-C
Аргінін, мкмоль/л	0,04±0,006 95% CI 0,04 -0,051	0,05±0,003 95% CI 0,04 - 0,05	0,049±0,003 95% CI 0,05 - 0,05
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05		
Цитрулін , мкмоль/л	38,89 ± 3,63 95% CI 36,29-41,50	26,73 ±3,86 95% CI 23,96-29,49	32,56 ±3,41 95% CI 30,12-35,00
p	p ₁ =0,002; p ₂ =0,0039; p ₃ =0,0098		

Примітка: p (p<0,05) достовірні відмінності між: p₁ –показниками II-A та II-B підгруп, p₂ – показниками II-A та II-C підгруп, p₃ – показниками I-B та I-C підгруп.

Ентеропротективна дія SAME пов'язана із його вираженим антиоксидантним ефектом, який можна використовувати шляхом включення SAME до терапії супроводу програмного цитостатичного лікування хворих онкологічного та онкогематологічного профілей.

У товстому кишківнику ми спостерігали меншу вираженість змін аргінін/цитрулінового циклу порівняно із тонким кишківником. Рівень цитруліну у гомогенаті товстого кишківника щурів I-C підгрупи, яким вводили комбінацію доксорубіцину і SAME на фоні стандартного раціону віварію, достовірно не відрізнявся від експериментальних тварин I-B підгрупи (p>0,05), яким вводили плацебо на фоні доксорубіцину, та контрольної I-A підгрупи (p>0,05) (табл. 4.7).

Показники аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті товстого кишківника у щурів, які отримували стандартний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	I-A	I-B	I-C
Аргінін, мкмоль/л	0,033± 0,006 95% CI 0,02-0,03	0,029± 0,002 95% CI 0,027-0,03	0,027± 0,003 95% CI 0,02 - 0,03
p	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0371; p ₃ >0,05		
Цитрулін , мкмоль/л	8,676 ±1,547 95% CI 7,57-9,78	8,22 ±1,35 95% CI 7,25-9,18	8,195 ±1,706 95% CI 6,97 - 9,42
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05		

Примітка: p (p<0,05) достовірні відмінності між: p₁ – показниками I-A та I-B підгруп, p₂ – показниками I-A та I-C підгруп, p₃ – показниками I-B та I-C підгруп.

До того ж у гомогенаті товстого кишківника щурів I-C підгрупи концентрація аргініну знижувалась у 1,21 раза (p=0,0371) порівняно із контрольною I-A підгрупою (табл. 4.7), що співпадає за отриманими нами результатами порушень аргінін/цитрулінового циклу у тонкому кишківнику. Результати нашого дослідження мають важливе значення під час вибору терапії супроводу. Доцільно включати до складу лікувальних комплексів препарати, які не викликають зростання рівня аргініну у сироватці крові пацієнтів, тобто не будуть знижувати ефективність програмного хіміотерапевтичного лікування. Одночасно у щурів із НАСГ II-C підгрупи, яким вводили комбінацію доксорубіцину і SAME на фоні висококалорійного раціону, вміст цитруліну у гомогенаті товстого кишківника достовірно не відрізнявся від II-B підгрупи (p>0,05), яким застосовували комбінацію плацебо і доксорубіцин, та контрольної II-A підгрупи (p>0,05) (табл. 4.8). Отже, виражені антиоксидантні властивості SAME дозволили попередити

виникнення порушень функціональних та структурних можливостей товстого кишківника не залежно від виду раціону дослідних тварин.

Таблиця 4.8

Показники аргінін/цитрулінового циклу у гомогенаті товстого кишківника у щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAMe (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	II-A (n=10)	II-B (n=10)	II-C (n=10)
Аргінін, мкмоль/л	0,029±0,005 95% CI 0,02-0,03	0,027±0,003 95% CI 0,02- 0,03	0,0288±0,003 95% CI 0,03 - 0,03
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05		
Цитрулін мкмоль/л	8,79 ± 1,26 95% CI 7,89-9,69	8,761 ± 1,86 95% CI 7,42-10,09	9,01 ± 1,12 95% CI 8,25 - 9,87
p	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05		

Примітка: p (p<0,05) достовірні відмінності між: p₁ – показниками II-A та II-B підгруп, p₂ – показниками II-A та II-C підгруп, p₃ – показниками II-B та II-C підгруп.

За результатами нашого дослідження, комбіноване застосування SAMe на фоні доксорубіцину дозволило попередити порушення аргінін/цитрулінового циклу у крові експериментальних тварин. Так, у крові щурів I-C підгрупи рівень цитруліну у 1,29 раза (p=0,0371) перевищував показник I-B підгрупи, які отримували доксорубіцин без корекції SAMe (табл. 4.9). Одночасно вміст аргініну у крові щурів I-C підгрупи знижувався у 1,5 раза (p=0,0488) порівняно із I-B підгрупою, якій застосовували плацебо на фоні доксорубіцину), і статистично значимо не відрізнявся від контрольної I-A підгрупи (p>0,05) (табл. 4.9). Паралельно на фоні комбінованого введення доксорубіцину і SAMe у крові щурів із НАСГ II-C підгрупи, що знаходились на висококалорійній дієті, рівень цитруліну плазми знижувався у 1,41 раза (p=0,002) порівняно із контрольною II-A підгрупою (табл. 4.10).

Показники аргінін/цитрулінового циклу у крові щурів, які отримували стандартний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	I-A (n=10)	I-B (n=10)	I-C(n=10)
Аргінін, мкмоль/л	0,06 ±0,02 95% CI 0,04-0,07	0,12±0,01 95% CI 0,12-0,12	0,08±0,04 95% CI 0,05-0,12
p	p ₁ =0,0371	p ₂ >0,05	p ₃ =0,0488
Цитрулін , мкмоль/л	627,8 ±163,6 95% CI 510,8-744,8	439,4 ± 41,12 95% CI 410,0-468,8	565,4 ±194,8 95% CI 426,0-704,7
p	p ₁ =0,0039	p ₂ >0,05	p ₃ =0,002

Примітка: p (p<0,05) достовірні відмінності між: p₁ –показниками I-A та I-B підгруп, p₂ – показниками I-A та I-C підгруп, p₃ – показниками I-B та I-C підгруп.

Одночасно вміст цитруліну у крові щурів II-C підгрупи у 1,32 раза (p=0,0195) перевищував показник щурів II-B підгрупи (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Показники аргінін/цитрулінового циклу у крові щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні доксорубіцину і його комбінації з SAME (M±m)

Показники	Підгрупи дослідних тварин		
	II-A (n=10)	II-B (n=10)	II-C (n=10)
Аргінін, мкмоль/л	0,13±0,03 95% CI 0,11- 0,16	0,14±0,11 95% CI 0,06- 0,22	0,09±0,06 95% CI 0,0429- 0,13
p	p ₁ =0,002	p ₂ =0,0039	p ₃ =0,0488
Цитрулін , мкмоль/л	596,7±160,1 95% CI 482,2-711,3	319,9±85,03 95% CI 259,0-380,7	423,4±70,83 95% CI 372,7- 474,0
p	p ₁ =0,0488	p ₂ =0,002	p ₃ =0,0195

Примітка: p ($p < 0,05$) достовірні відмінності між: p_1 – показниками II-A та II-B підгруп, p_2 – показниками II-A та II-C підгруп, p_3 – показниками II-B та II-C підгруп.

Таким чином, зростання концентрації цитруліну у крові щурів як I-C, так і II-C підгрупи порівняно із експериментальними тваринами I-B і II-B підгруп може свідчити ефективний вплив SAME на пригнічення процесів вільнорадикального окислення, що дозволяє отримати ентеропротективний ефект на фоні введення антрациклінового антибіотика доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг.

При вивченні гістологічних зрізів тонкої кишки щурів із НАСГ, яким на тлі доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг вводили 100 мг/кг SAME встановлено, що епітеліальний покрив ворсинок був суцільним (рис. 4.1).

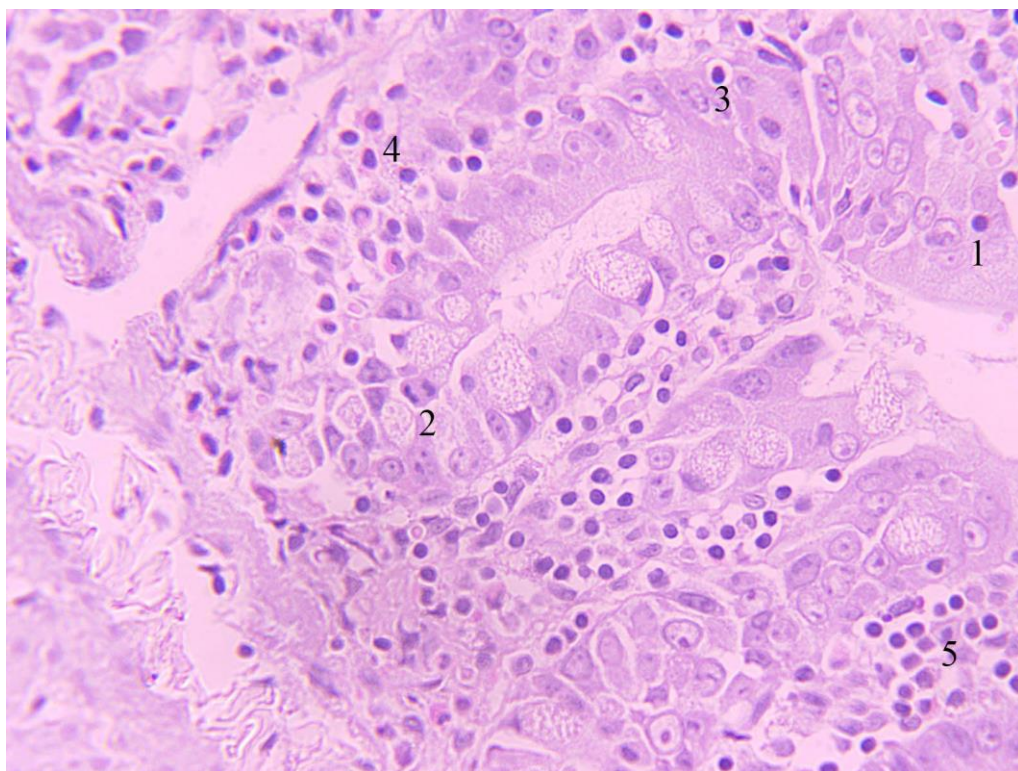


Рис. 4.1. Слизова оболонка тонкої кишки щура із НАСГ, якому на тлі доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг вводили 100 мг/кг SAME. Мікрофото. Забарвлення: гематоксилин – еозин. Збільшення: Ок. 10, Об. 40:

- 1- ворсина;
- 2- фігура мітозу;

- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- макрофаг;
- 5- лімфоцит.

Щіточкова облямівка епітеліоцитів мала структурований вигляд. Активність компенсаторно-відновлювальних процесів морфологічно підтверджувалась фігурами мітозу у епітелії.

Лейкоцитарна інфільтрація мала місце, але була значно меншою, ніж у групі порівняння. Нейтрофільні гранулоцити не визначались, малі лімфоцити візуалізувались у невеликій кількості. Основну масу мігрантних клітин складали макрофаги і плазмоцити (рис. 4.1.).

У криптах тонкої кишки спостерігалось відновлення диференційованого епітелію – екзокриноцитів, келихоподібних клітин та клітин Панета (рис. 4.2.).

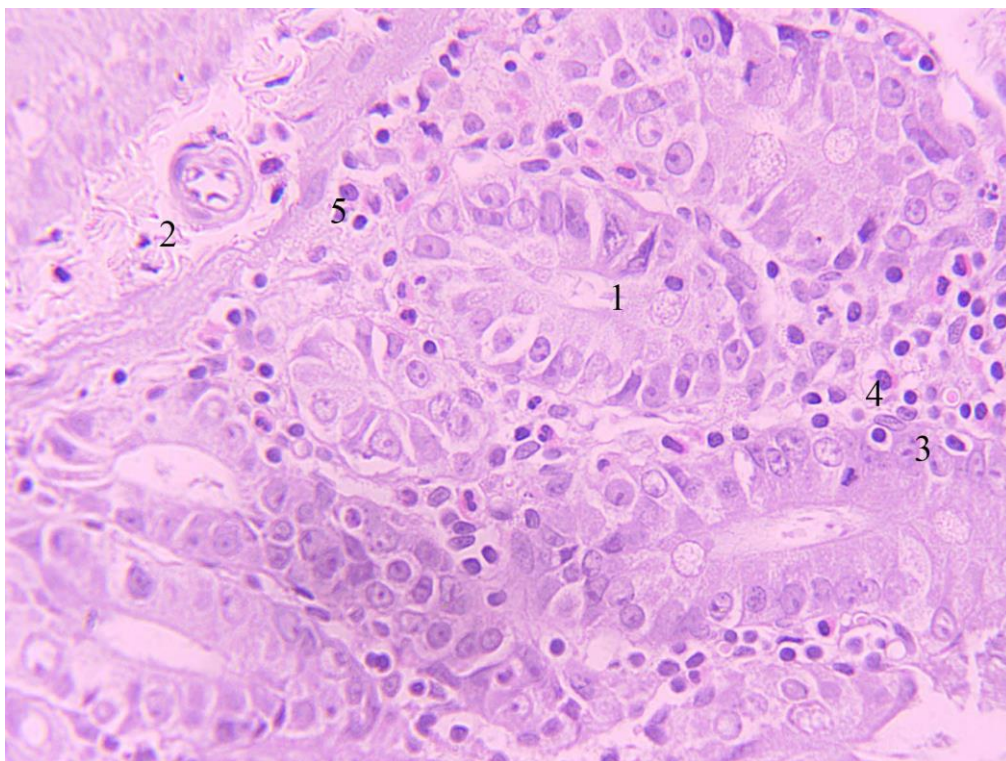


Рис. 4.2. Слизова оболонка тонкої кишки щура із НАСГ, якому на тлі доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг вводили 100 мг/кг SAMe
Мікрофото. Забарвлення: гематоксилин – еозин. Збільшення: Ок. 10, Об. 40:

- 1- крипта;
- 2- артеріола;

- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- макрофаг;
- 5- плазмоцит.

Перфузія крові у гемомікроциркуляторному руслі відновилася. Визначалась значна кількість інтраепітеліальних лімфоцитів.

Клітини лейкоцитарного ряду дифузно розміщувались у власній пластинці, кількість їх була меншою за групу порівняння, нейтрофільні гранулоцити не визначались (рис. 4.2).

У слизовій оболонці товстої кишки щурів, яким на тлі доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг вводили 100 мг/кг S-адеметіоніну покривний епітелій був безперервний і структурований. Локально відновилась структурна організація крипт. Цитоплазма келихоподібних клітин мала пінистий вигляд, ядро розміщувалось у базальних відділах клітин (рис. 4.3.). У судинах візуалізувались поодинокі формені елементи крові.

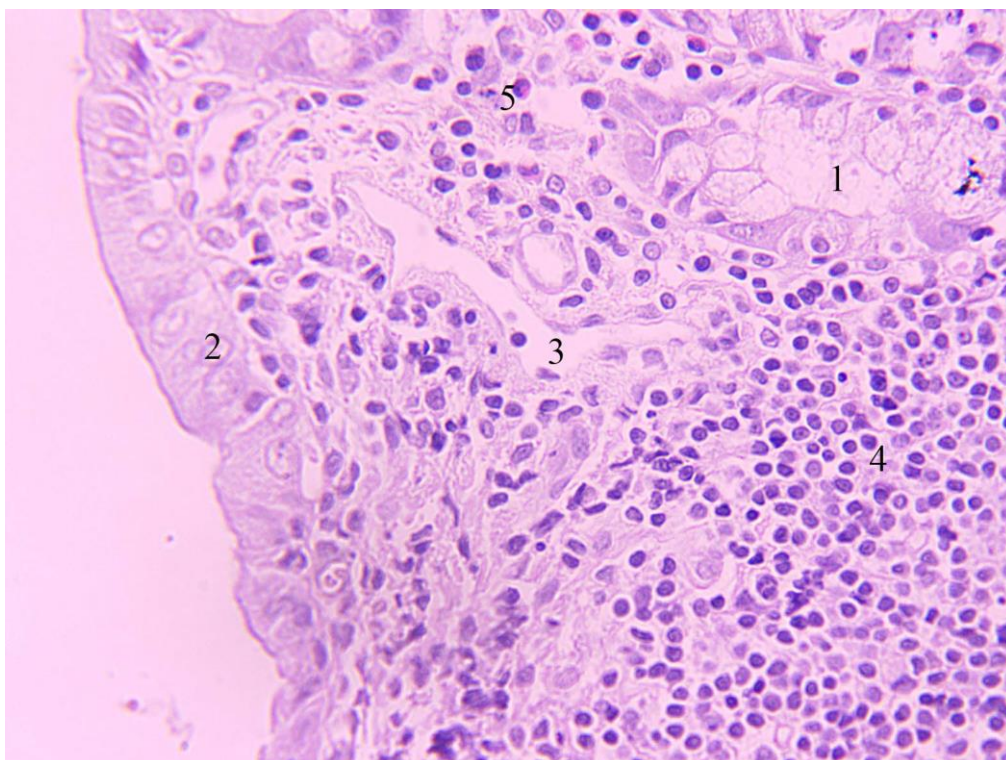


Рис. 4.3. Слизова оболонка товстої кишки щура із НАСГ, якому на тлі доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг вводили 100 мг/кг S-адеметіоніну. Мікрофото. Забарвлення: гематоксилин – еозин. Збільшення: Ок. 10, Об. 40:

- 1- крипта;
- 2- покривний епітелій;
- 3- венула;
- 4- макрофаг
- 5- плазмоцит.

Однак, локально виявлялись крипти із розширеними просвітами і виснаженими екзокриноцитами.

Визначення келихоподібних клітин у цих криптах викликало труднощі за рахунок повної екструзії секреторних гранул.

Досить часто візуалізувались інтраепітеліальні лімфоцити, що свідчило про напруженість місцевого захисного бар'єру (рис. 4.4.).

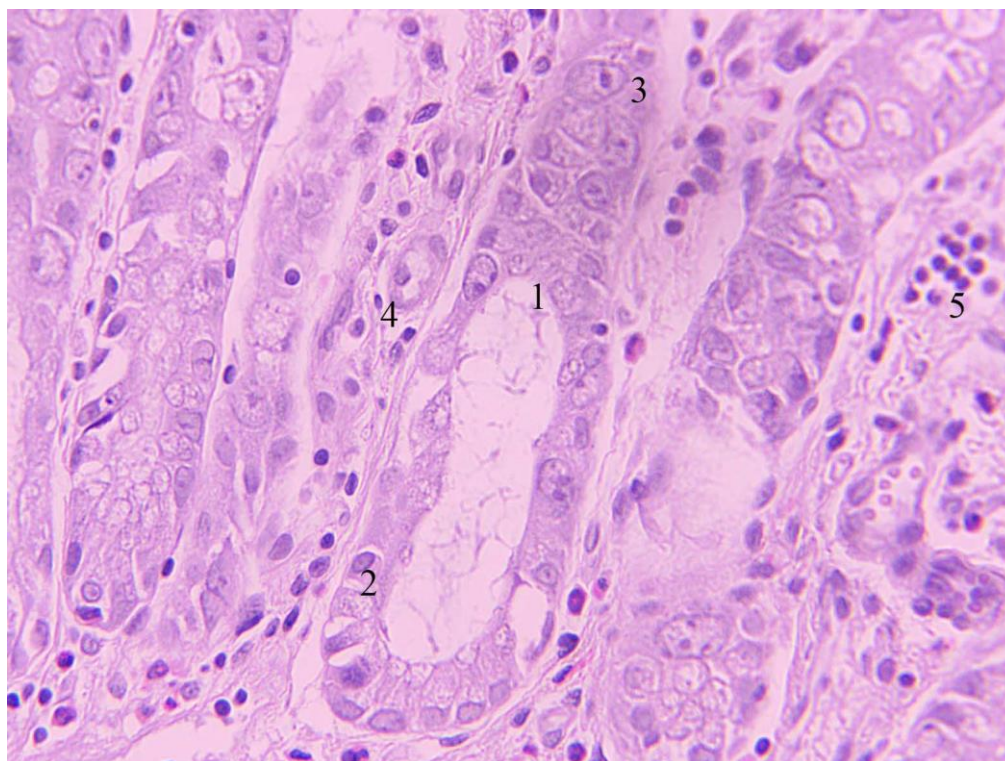


Рис. 4.4. Слизова оболонка товстої кишки щура із НАСГ, якому на тлі доксорубіцину у кумулятивній дозі 15 мг/кг вводили 100 мг/кг S-адеметіоніну. Мікрофото. Забарвлення: гематоксилин – еозин. Збільшення: Ок. 10, Об. 40:

- 1- крипта;
- 2- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 3- малодиференційований екзокриноцит;

- 4- артеріола;
- 5- лейкоцити.

Отже, формування оксидативного стресу на фоні введення доксорубіцину щурам не залежно від отриманого раціону харчування призводять до розвитку цитостатик-індукованого мукозиту із максимальною вираженістю змін у тонкому кишківнику, що безумовно має велике клінічне значення з урахуванням складності проведення їх діагностики. З цієї точки зору особливе значення має визначення неінвазивних тестів, які б характеризували порушення резистентності слизового бар'єру, цілісності і функціональної здатності слизової оболонки як тонкого, так і товстого кишківника. Відповідно до результатів нашого дослідження, комбіноване застосування концентрації цитруліну та NANA може бути запропоноване як маркер цитостатик-індукованого мукозиту.

Виражений антиоксидантний ефект SAME дозволяє використовувати даний препарат у онкогематологічній та онкологічній практиці з метою профілактики вторинних ускладнень ХТ, у тому числі і цитостатик-індукованого мукозиту.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Маслова ГС, Скрипник РІ, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин – індукованого ураження печінки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.2(70):156-61. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.156>

РОЗДІЛ V.

ПАТОГЕНЕНТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ І КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

(проспективне, відкрите, контрольоване дослідження)

Прогресія онкогематологічних захворювань часто супроводжується вторинними ураженнями органів і систем організму, які зумовлені виражений інтоксикаційним синдромом, інфільтрацією тканин пухлинними клітинами, анемією тяжкого ступеню, порушень тромбоцитарної і коагуляційної ланок гемостазу, приєднанням вторинних інфекцій [29, 43, 185]. Одночасно застосування специфічної ХТ призводить до масивного руйнування пухлини, формування синдрому пухлинного лізису, що може спричинити поглиблення поліорганної недостатності. Печінка належить до органів із високим ступенем ризику виникнення пухлинної інфільтрації, а також органом, який приймає участь у метаболічних перетвореннях препаратів цитостатичного ряду. Дані факти зумовлюють формування уражень печінки у хворих онкогематологічного профілю, у тому числі і пацієнтів із В-ХЛЛ, В-НЗЛ. Відповідно до даних сучасної літератури, значний відсоток уражень печінки на фоні прогресії хронічного лімфопрولیферативного захворювання перебігає безсимптомно і може маніфестувати у даної категорії пацієнтів у вигляді порушень біохімічних печінкових тестів під дією специфічної ХТ. Додатковим фактором ризику виникнення вторинних, цитостатик-індукованих уражень печінки може бути порушення цілісності та функціональної здатності слизової оболонки тонкого та товстого кишківника. Важливо, що ураження кишківника в залежності від ступеню тяжкості можуть перебігати безсимптомно, або мати мінімальні клінічні прояви у вигляді діареї, закрепів, здуття живота [34, 76]. Таки чином, своєчасна діагностика цитостатик-індукованих уражень тонкого і товстого кишківника представляє особливу складність. З метою оцінки

наявності уражень печінки та кишківника та оцінки диференційованого підходу до їх цитостатик-індукованих уражень нами було виділено три підгрупи: I-A підгрупа, що отримували програмну ХТ; I-B підгрупа, хворі якої на фоні програмної ХТ, отримували SAME, препарат який володіє потужними антиоксидантними властивостями і доведеним гепатопротекторним ефектом; I-C підгрупа, пацієнтам якої призначали комбінацію SAME і пробіотика *Bifidobacterium infantis* 35624. Важливим аспектом у проведенні дослідження було включення пацієнтів, що на фоні прогресії лімфопроліферативного захворювання мали ознаки ураження кишечника у вигляді діарейного синдрому і метеоризму. За результатами нашого дослідження, прогресія хронічних лімфопроліферативних захворювань супроводжувалась розвитком порушень біохімічних печінкових у 38,5% (5/13) хворих I-A підгрупи, у 25% (3/12) пацієнтів I-B підгрупи та у 38,5% (5/13) хворих I-C підгрупи, тобто під час первинного обстеження загальна частота уражень печінки склала 35,13% (13/37). Так, у сироватці крові хворих I-A підгрупи зафіксовано зростання активності АЛТ у 15,4% (2/13), АСТ – у 23,1 % (3/13), ГГТП – у 23,1 % (3/13), вмісту загального білірубину – у 23,1% (3/13) пацієнтів. Подібні зміни виявлені і у пацієнтів I-B підгрупи, а саме у сироватці крові підвищення активності АЛТ у 16,6% (2/12), АСТ – у 16,6% (2/12), ГГТП – у 16,6% (2/12), ЛФ – у 8,3% (1/12), вмісту загального білірубину – у 16,6% (2/12) хворих. У хворих I-C підгрупи зафіксовано зростання активності АЛТ у 7,7% (1/13), ГГТП – у 15,3 % (2/13), вмісту загального білірубину – у 23,1% (3/13) пацієнтів. Одночасно вміст креатиніну і сечовини зростав у 23,1% (3/13) пацієнтів I-A підгрупи, у 16,6% (2/12) хворих I-B підгрупи та у 23,1% (3/13) пацієнтів I-C групи. Порушення печінкових і ниркових тестів у хворих I-A, I-B та I-Спід груп до проведення ХТ знаходився у межах I ступінь за СТСАЕ.

Середні значення активності ГГТП у сироватці крові хворих I-A і I-B підгруп зростали у 1,93 раза ($p=0,003$) та 1,8 раза ($p=0,0049$) відповідно, без достовірних змін у пацієнтів I-C підгрупи (табл. 5.1; 5.2; 5.3).

Таблиця 5.1

Показники біохімічного аналізу крові у хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ I-A підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	I-A (n=13)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Загальний білок, г/л	69,16±6,35 95%CI 65,32-73,00	67,55± 7,73 95%CI 62,87- 72,22	73,10±5,17 95%CI 70,68-75,52	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Креатинін, мкмоль/л	103,0±22,80 95%CI 89,26-116,8	93,73±24,28 95%CI 79,06-108,4	59,00±6,43 95%CI 55,99-62,01	p ₁ >0,05; p ₂ = 0,0017; p ₃ =0,0017
АЛТ, Од/л	25,00±19,87 95%CI 12,99-37,01	37,31±17,98 95%CI 26,44- 48,17	14,65±4,60 95%CI 12,50-16,80	p ₁ = 0,0251; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0007
АСТ, Од/л	25,69±14,90 95%CI 16,69-34,69	35,92±16,46 95%CI 25,97- 45,87	18,75±3,71 95%CI 17,01-20,49	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0037
ГГТП, Од/л	40,77±19,47 95%CI 29,00-52,54	67,69± 33,17 95%CI 47,65- 87,74	21,10±2,12 95%CI 20,11-22,09	p ₁ = 0,0038; p ₂ = 0,0033; p ₃ = 0,0002
ЛФ, Од/л	54,50± 18,08 95%CI 43,58- 65,42	95,88± 50,40 95%CI 65,43-126,3	61,35±19,25 95%CI 52,34-70,36	p ₁ = 0,0017; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0215
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,91±11,49 95%CI 12,96-26,85	16,74± 6,80 95%CI 12,63- 20,85	9,800±2,82 95%CI 8,48-11,12	p ₁ >0,05;p ₂ = 0,0215; p ₃ = 0,0171
Сечовина, мкмоль/л	7,76±3,26 95%CI 5,79-9,73	6,16± 2,93 95%CI 4,38- 7,93	4,09±1,25 95%CI 3,50-4,67	p ₁ >0,05;p ₂ = 0,0025; p ₃ = 0,0463

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих I-A підгрупи, p₂ – V1 хворих I-A підгрупи та III контрольною групою, p₃ –V2 хворих I-A підгрупи та III контрольною групою.

Таблиця 5.2

Показники біохімічного аналізу крові у хворих I-B підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	I-B (n=12)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Загальний білок, г/л	71,17±10,25 95%CI 64,65-77,68	69,69±11,26 95%CI 62,54-76,84	73,10±5,17 95%CI 70,68-75,52	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Креатинін, мкмоль/л	83,42±14,99 95%CI 73,89 - 92,94	72,13±14,81 95%CI 62,72- 81,53	59,00±6,43 95%CI 55,99-62,01	p ₁ = 0,0085; p ₂ =0,001; p ₃ >0,05
АЛТ, Од/л	31,19±31,13 95%CI 11,41 - 50,97	20,17± 8,93 95%CI 14,49 - 25,84	14,65±4,60 95%CI 12,50-16,80	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
АСТ, Од/л	42,42±62,01 95%CI 3,02-81,82	21,33±8,18 95%CI 16,13- 26,53	18,75±3,71 95%CI 17,01-20,49	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ГГТП, Од/л	38,00±24,79 95%CI 22,25 - 53,75	31,67±7,46 95%CI 26,92 - 36,41	21,10±2,12 95%CI 20,11-22,09	p ₁ >0,05; p ₂ = 0,0049; p ₃ >0,05
ЛФ, Од/л	64,91±25,01 95%CI 49,02 - 80,8	55,75±10,16 95%CI 49,29 - 62,21	61,35±19,25 95%CI 52,34-70,36	p ₁ = 0,0017; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0215
Загальний білірубін, мкмоль/л	17,60±11,45 95%CI 10,32 - 24,88	14,43±7,12 95%CI 9,89 - 18,95	9,80±2,82 95%CI 8,48-11,12	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Сечовина, мкмоль/л	6,43±2,18 95%CI 5,07-7,82	5,36±1,57 95%CI 4,36- 6,37	4,09±1,25 95%CI 3,50-4,67	p ₁ = 0,0206; p ₂ = 0,0086; p ₃ >0,05

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих I-B підгрупи, p₂ – V1 хворих I-B підгрупи та III контрольною групою, p₃ –V2 хворих I-B підгрупи та III контрольною групою.

Таблиця 5.3

Показники біохімічного аналізу крові у хворих I-C підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	I-C (n=13)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Загальний білок, г/л	70,39±5,48 95%CI 67,08-73,71	69,59±8,75 95%CI 64,30-74,88	73,10±5,17 95%CI 70,68 - 75,52	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Креатинін, мкмоль/л	98,97±27,24 95%CI 82,51- 115,4	98,85±21,47 95%CI 85,87 - 111,8	59,00±6,43 95%CI 55,99 - 62,01	p ₁ >0,05; p ₂ =0,001; p ₃ >0,05
АЛТ, Од/л	24,27±23,23 95%CI 10,23-38,31	14,77±3,96 95%CI 12,38 - 17,16	14,65±4,60 95%CI 12,50 - 16,80	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
АСТ, Од/л	20,54± 7,80 95%CI 15,82- 25,26	18,15± 2,67 95%CI 16,54 - 19,77	18,75±3,71 95%CI 17,01 - 20,49	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ГГТП, Од/л	29,15± 14,22 95%CI 20,56 - 37,75	27,85± 9,89 95%CI 21,87 - 33,82	21,10±2,12 95%CI 20,11 - 22,09	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ЛФ, Од/л	47,27± 14,73 95%CI 38,37- 56,17	42,58± 11,76 95%CI 35,47- 49,68	61,35±19,25 95%CI 52,34 - 70,36	p ₁ = 0,0017; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0215
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,99±5,93 95%CI 12,41 - 19,58	13,64±6,95 95%CI 9,43 - 17,84	9,80±2,82 95%CI 8,48 - 11,12	p ₁ >0,05; p ₂ = 0,0134; p ₃ >0,05
Сечовина, мкмоль/л	7,03±2,35 95%CI 5,61 - 8,46	6,03±1,43 95%CI 5,16 - 6,89	4,09±1,25 95%CI 3,50 - 4,67	p ₁ >0,05; p ₂ = 0,0005; p ₃ >0,05

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих I-C підгрупи, p₂ – V1 хворих I-C підгрупи та III контрольною групою, p₃ –V2 хворих I-C підгрупи та III контрольною групою.

Одночасно у сироватці крові хворих I-A групи спостерігалось підвищення вмісту загального білірубину у 2,03 раза ($p=0,02$) порівняно із контрольною групою (табл. 5.1) Середні значення активності ГГТП у сироватці крові хворих I-A і I-B підгруп зростали у 1,93 раза ($p=0,003$) та 1,8 раза ($p=0,0049$) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 5.1; 5.2).

Порушення біохімічних печінкових тестів у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання супроводжувалось розвитком уражень нирок за рахунок підвищення рівня сечовини сироватки крові у межах I ступеню за СТСАЕ, яке виявляли у 8,1% (3/37) пацієнтів із В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів. Так, у сироватці крові пацієнтів I-A, I-B та I-C підгруп до початку специфічної ХТ вміст креатиніну зростав у 1,75 раза ($p=0,0017$), 1,41 раза ($p=0,001$) та 1,68 раза ($p=0,0017$) відповідно, вмісту сечовини – у 1,9 раза ($p=0,0025$), 1,6 раза ($p=0,0086$) та 1,72 раза ($p=0,0005$) відповідно порівняно з контрольною групою практично здорових осіб (табл. 5.1; 5.2; 5.3). Отже, на момент первинного огляду було виявлене первинне ураження печінки помірного ступеню переважно холестатичного типу, що характеризувалося зростанням у сироватці крові пацієнтів активності ГГТП та вмісту загального білірубину порівняно з практично здоровими особами. Наявність порушень біохімічних печінкових тестів може бути фактором ризику розвитку вторинних цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій із потенціюванням останніх за умов наявності уражень нирок.

З метою оцінки цілісності та функціональної здатності кишківника у нашому дослідженні застосовано оцінку вмісту цитруліну у сироватці крові пацієнтів. Під час первинного обстеження на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та наявності ознак уражень кишківника у вигляді діарейного синдрому у сироватці крові хворих I-A підгрупи концентрація цитруліну знижувалась у 1,2 рази ($p=0,0171$) порівняно із III групою практично здорових осіб із тенденцією до зниження його рівня у сироватці крові хворих I-B і I-C підгруп (табл. 5.4; 5.5; 5.6).

Таблиця 5.4

Показники вмісту аргініну, ТБК-реактантів, цитруліну, NANA, активності аргінази, каталази сироватки крові у хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ І-А підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	І-А (n=13)		ІІІ (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Аргінін, мкмоль/л	93,75±8,16 95%СІ 88,81 - 98,68	92,12±6,92 95%СІ 87,94 - 96,31	93,55±16,13 95%СІ 86,01-101,1	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Аргіназа ммоль/л	3,78±1,33 95%СІ 2,98-4,59	4,21±0,95 95%СІ 3,63- 4,78	3,05±1,85 95%СІ 2,18 - 3,92	p ₁ =0,0012; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0266
Каталаза, мккат/л	13,47±2,03 95%СІ 12,24 - 14,70	11,94±2,23 95%СІ 10,59 - 13,29	12,98±2,19 95%СІ 11,95 - 14,01	p ₁ =0,0144; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,56 ± 0,14 95%СІ 1,47 - 1,65	2,00±0,16 95%СІ 1,90 - 2,10	1,13±0,55 95%СІ 0,87 - 1,39	p ₁ =0,0002; p ₂ =0,0479; p ₃ = 0,0012
Цитрулін , мкмоль/л	47,39±3,86 95%СІ 45,06-49,73	28,58±3,41 95%СІ 26,51- 30,64	57,20±9,88 95%СІ 52,70 - 61,70	p ₁ =0,0002; p ₂ =0,0171; p ₃ = 0,0002
NANA, ммоль/л	2,42±0,19 95%СІ 2,30-2,53	2,99±0,19 95%СІ 2,88- 3,12	1,93±0,19 95%СІ 1,84 - 2,02	p ₁ =0,0002; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0002

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих І-А підгрупи, p₂ – V1 хворих І-А підгрупи та ІІІ контрольною групою, p₃ –V2 хворих І-А підгрупи та ІІІ контрольною групою.

Таблиця 5.5

Показники вмісту аргініну, ТБК-реактантів, цитруліну, NANA, активності аргінази, каталази сироватки крові у хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ I-B підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	I-B (n=12)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Аргінін, мкмоль/л	95,34±9,51 95%CI 89,29 - 101,4	95,48±9,26 95%CI 89,59 - 101,4	93,55±16,13 95%CI 86,01-101,1	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Аргіназа ммоль/л	3,83±0,82 95%CI 3,30-4,35	4,01±0,82 95%CI 3,49 - 4,53	3,05±1,85 95%CI 2,18 - 3,92	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0342
Каталаза, мккат/л	12,92±2,25 95%CI 11,49 - 14,35	11,80±1,68 95%CI 10,73 - 12,87	12,98±2,19 95%CI 11,95 - 14,01	p ₁ = 0,0107; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,47±0,22 95%CI 1,33 - 1,61	1,43±0,14 95%CI 1,34 - 1,52	1,13±0,55 95%CI 0,87 - 1,39	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0122; p ₃ = 0,0122
Цитрулін , мкмоль/л	49,85±5,22 95%CI 46,53 - 53,17	35,22± 2,08 95%CI 33,89 - 36,55	57,20±9,88 95%CI 52,70 - 61,70	p ₁ =0,0005; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0005
NANA, ммоль/л	2,44±0,26 95%CI 2,27 - 2,60	2,63±0,14 95%CI 2,54 - 2,72	1,93±0,19 95%CI 1,84 - 2,02	p ₁ =0,0002; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0002

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих I-B підгрупи, p₂ – V1 хворих I-B підгрупи та III контрольною групою, p₃ –V2 хворих I-B підгрупи та III контрольною групою.

Таблиця 5.6

Показники вмісту аргініну, ТБК-реактантів, цитруліну, NANA, активності аргінази, каталази сироватки крові у хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ І-С підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	І-С (n=13)		ІІІ (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Аргінін, мкмоль/л	95,76±12,09 95%СІ 88,46 - 103,1	96,10±11,42 95%СІ 89,20 - 103,0	93,55±16,13 95%СІ 86,01-101,1	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Аргіназа ммоль/л	3,86±1,03 95%СІ 3,23 - 4,48	4,05±0,85 95%СІ 3,53 - 4,57	3,05±1,85 95%СІ 2,18 - 3,92	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0479
Каталаза, мккат/л	13,22±2,84 95%СІ 11,50 - 14,94	12,41±2,03 95%СІ 11,18 - 13,63	12,98±2,19 95%СІ 11,95 - 14,01	p ₁ = 0,0134; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,57±0,06 95%СІ 1,54 - 1,61	1,37±0,15 95%СІ 1,28 - 1,46	1,13±0,55 95%СІ 0,87 - 1,39	p ₁ =0,0012; p ₂ =0,0266; p ₃ >0,05
Цитрулін , мкмоль/л	48,93±8,57 95%СІ 43,75 - 54,11	39,34±2,90 95%СІ 37,59 - 41,10	57,20±9,88 95%СІ 52,70 - 61,70	p ₁ =0,0007; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0002
NANA, ммоль/л	2,42±0,19 95%СІ 2,29 - 2,53	2,30±0,13 95%СІ 2,21 - 2,38	1,93±0,19 95%СІ 1,84 - 2,02	p ₁ =0,0002; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0002

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих І-С підгрупи, p₂ – V1 хворих І-С підгрупи та ІІІ контрольною групою, p₃ –V2 хворих І-С підгрупи та ІІІ контрольною групою.

Зниження рівня цитруліну у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ можна розглядати як прояв помірної функціональної дисфункції ентероцитів кишківника під впливом онкогематологічного захворювання.

Характеризуючи порушення аргінін/цитрулінового циклу у пацієнтів із прогресією В-ХЛЛ, В-НЗЛ із малих лімфоцитів, слід зазначити, що рівень аргініну у сироватці крові хворих I-A, I-B, I-C підгруп на момент первинного огляду не відрізнялись порівняно із нормою ($p > 0,05$) (табл. 5.4; 5.5; 5.6).

Важливим є факт, що зниження рівня цитруліну сироватки крові супроводжувалось підвищенням вмісту NANA, яка характеризує порушення захисних властивостей слизу на всьому протязі ГІТ. Так, під час первинного обстеження у сироватці крові хворих I-A, I-B та I-C підгруп концентрація NANA зростала у 1,25 раза ($p = 0,0025$), 1,26 раза ($p = 0,006$) та 1,25 раза ($p = 0,0025$) відповідно порівняно із III групою практично здорових осіб.

Важливим патогенетичним механізмом формування уражень печінки і кишківника у хворих із прогресією хронічних лімфопроліферативних захворювань є виникнення прооксидантного/антиоксидатного дисбалансу. Так, до проведення специфічної ХТ у сироватці крові хворих I-A, I-B та I-C підгруп концентрація ТБК-реактивних зростала у 1,38 раза ($p = 0,0479$), 1,3 раза ($p = 0,0122$) та 1,39 раза ($p = 0,0266$) відповідно порівняно із нормою без достовірної різниці між підгрупами порівняння (табл. 5.4; 5.5; 5.6). Даний факт свідчить про активацію оксидативного стресу на фоні прогресії онкогематологічного захворювання.

Таким чином, прогресія хронічних лімфопроліферативних захворювань, а саме В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів, призводить до формування вторинних уражень печінки холестатичного типу, що супроводжуються порушеннями резистентності слизового бар'єра, цілісності та функціональної здатності слизової оболонки кишківника. Вагомим патогенетичним механізмом виникнення вторинних поліорганичних ускладнень, індукованих активацією пухлинного процесу можна вважати розвиток масивного оксидативного стресу [70, 117, 184].

Повторну оцінку стану пацієнтів нами було проведено у динаміці ХТ на 56-й день спостереження. У пацієнтів I-A підгрупи, які отримували виключно ХТ без додаткового включення до складу терапії супроводу SAME і пробіотика, порушення біохімічних печінкових тестів діагностовано у 76,9% (10/13) хворих, яке характеризувалось зростанням активності АЛТ у сироватці крові у 53,8% (7/13) хворих, АСТ – у 30,7% (4/13), ГГТП – у 61,5% (8/13), ЛФ – у 15,4% (2/13), загального білірубину – у 15,4% (2/13) пацієнтів. Таким чином, у хворих на хронічні лімфопрліферативні захворювання проведення специфічної ХТ супроводжувалось підвищенням ризику формування цитостатик-індукованих уражень печінки $\chi^2 (1, N=26) = 3,9; p=0,047$.

Одночасно у хворих I-B підгрупи, яким до складу терапії супроводу включали SAME, комбіноване підвищення активності АЛТ, АСТ, ГГТП, загального білірубину виявлено у 1 (8,3%) хворого, котрий мав порушення біохімічних печінкових тестів під час первинного обстеження та у 1 (8,3%) пацієнта зафіксовано ізольоване зростання ГГТП. Отже, призначення SAME на фоні ХТ дозволило зменшити частоту розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій печінкових тестів (16,7% проти 76,9%, $\chi^2 (1, N=25) = 9,07; p=0,002$). До того ж після проведення ХТ нами не зафіксовано порушень біохімічних печінкових тестів у пацієнтів, які під час первинного обстеження мали показники функціонального стану печінки у межах нормальних значень.

На 56-й день спостереження в I-C підгрупі, що отримувала у складі терапії супроводу SAME та *Bifidobacterium infantis* 35624, у 15,4% (2/13) пацієнтів зберігався підвищений рівень білірубину. Комбінація SAME та *Bifidobacterium infantis* у складі терапії супроводу дозволила знизити ризик розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (15,4% проти 76,9%, $\chi^2 (1, N=26) = 9,07; p=0,002$).

У всіх пацієнтів I-A, I-B, I-C груп підвищення активності печінкових ферментів не перевищували I ступінь за СТСАЕ.

Отже, відсутність включення до складу терапії супроводу препаратів SAME та *Bifidobacterium infantis* 35624 у пацієнтів із прогресією хронічних лімфопрліферативних захворювань призводить до зростання ризику виникнення цитостатик-індукованих уражень печінки.

Середні значення активності ГГТП та ЛФ у сироватці крові хворих I-A підгрупи підвищувались у 1,6 раза ($p=0,016$) та 1,8 раза ($p=0,0096$) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 5.1). Крім цього, під час другого обстеження у сироватці крові хворих I-A підгрупи активність ГГТП і ЛФ зростала у 3,2 раза ($p=0,0005$) та 1,6 раза ($p=0,0049$) відповідно відносно показників III групи практично здорових осіб (табл. 5.1). Одночасно у сироватці крові пацієнтів I-A підгрупи, яким не проводили профілактику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, діагностовано зростання активності АЛТ у 1,49 раза ($p=0,0251$) порівняно з первинним обстеженням (табл. 5.1).

У хворих I-B групи, до складу терапії супроводу котрих було включено SAME, у динаміці специфічної ХТ на 56-й день спостереження активність АЛТ у сироватці крові знижувалась у 2,07 раза ($p=0,0128$), АсАТ у 1,74 раза ($p=0,0093$), ГГТП у 2,13 раза ($p=0,0195$), ЛФ у 1,5 раза ($p=0,0128$) порівняно із показниками хворих I-A підгрупи (табл. 5.1; 5.2).

У хворих I-C підгрупи на 56-й день спостереження активність АЛТ у сироватці крові знижувалась у 2,52 раза ($p=0,046$), АсАТ – у 1,98 раза ($p=0,0037$), ГГТП – у 2,43 раза ($p=0,0021$), ЛФ – у 2,25 раза ($p=0,0012$) порівняно з показниками I-A групи (табл. 5.1; 5.3). Одночасно сироватці крові пацієнтів I-C підгрупи активність ЛФ знижувалась у 1,3 раза ($p=0,0149$) порівняно з I-B підгрупою (табл. 5.2; 5.3). Інші показники біохімічного аналізу крові у хворих I-C та I-B після підгруп достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$) (табл. 5.2; 5.3).

Таким чином, проведення ХТ, зменшення об'єму пухлинної маси, вираженості явищ інтоксикації привело до покращення показників креатиніну і сечовини порівняно із первинним обстеженням. До того ж у пацієнтів I-B та I-

С підгруп, до складу терапії супроводу яких було включено SAME та його комбінацію з *Bifidobacterium infantis* 35624, після ХТ вміст креатиніну і сечовини у сироватці крові достовірно не відрізнявся від практично здорових осіб ($p > 0,05$) (табл. 5.2; 5.3).

Профілактичне застосування SAME та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні програмної ХТ у хворих на лімфопроліферативні захворювання сприяє ефективній профілактиці порушень функціонального стану печінки та нирок.

Проте під час другого обстеження у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання вміст цитруліну у сироватці крові зменшився порівняно із первинним обстеженням, що є свідченням ентеротоксичного впливу ХТ з розвитком хіміотерапевтично-індукованого мукозиту. Так, на 56-й день спостереження у сироватці крові пацієнтів I-A, I-B та I-C підгруп рівень цитруліну знизився у 2 рази ($p = 0,0002$), 1,62 рази ($p = 0,0005$) та 1,45 рази ($p = 0,0002$) відповідно порівняно з III групою практично здорових осіб (табл. 5.4; 5.5; 5.6). При цьому концентрація цитруліну сироватки крові у хворих I-A I-B та I-C підгруп після проведення ХТ зменшувалась у 1,66 рази ($p = 0,0002$), 1,42 рази ($p = 0,0005$) та 1,24 рази ($p = 0,0007$) відповідно порівняно з первинним обстеженням (табл. 5.4; 5.5; 5.6). Оскільки цитрулін продукується практично виключно ентероцитами кишківника, зниження рівня цитруліну є свідченням розвитку функціональної дисфункції ентероцитів кишківника на фоні ентеротоксичного впливу ХТ з розвитком хіміотерапевтично-індукованого мукозиту, вагомим фактором ризику виникнення якого є первинне ураження кишківника до початку специфічного лікування [52, 88]. До того ж після проведення ХТ рівень цитруліну у хворих I-B підгрупи, що отримували SAME зростав у 1,23 рази ($p = 0,0025$) порівняно із хворими I-A підгрупи (табл. 5.4; 5.5), що може свідчити про ентеропротективні якості SAME. У хворих I-C групи, що отримували у якості терапії супроводу SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624, у динаміці ХТ вміст цитруліну у сироватці крові підвищився у 1,38 рази

($p=0,0002$) порівняно з хворими I-A підгрупи, та у 1,12 раза ($p=0,001$) порівняно із пацієнтами I-B підгрупи (табл. 5.4; 5.5). Показник цитруліну у хворих I-C підгрупи під час другого обстеження може свідчити про більшу ефективність комбінації SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624 у профілактиці цитостатик-індукованого мукозиту порівняно з прийомом лише SAME.

Важливо, що включення до складу терапії супроводу хронічних лімфопроліферативних захворювань SAME та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 у динаміці ХТ не викликало зміни рівня аргініну у сироватці крові пацієнтів I-A, I-B та I-C підгруп (табл. 5.4; 5.5; 5.6). До того ж у хворих I-A підгрупи проведення специфічної терапії призводило до зростання активності аргінази сироватки крові у 1,4 раза ($p=0,026$) відносно норми і у 1,1 раза ($p=0,0012$) – порівняно із первинним обстеженням (табл. 5.4). У пацієнтів I-B і I-C підгруп під час другого обстеження активність аргінази у сироватці крові підвищувалась у 1,3 раза ($p=0,034$) та 1,3 раза ($p=0,049$) відповідно у порівнянні із показником практично здорових осіб (табл. 5.5; 5.6). Отримані результати можуть свідчити про активацію аргіназного шляху метаболізму аргініну під дією препаратів цитостатичного ряду.

Проведення специфічної терапії у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ із малих лімфоцитів призводило до порушення резистентності слизового бар'єру кишківника. Так, під час другого обстеження у сироватці крові хворих I-A підгрупи рівень NANA зростав у 1,24 раза ($p=0,0025$) порівняно із первинним оглядом та у 1,55 раза ($p=0,0017$) порівняно із III контрольною групою (табл. 5.4). Даний факт підтверджує думку, що під дією ХТ формуються вторинні ураження слизової оболонки ГІТ, важливим патогенетичним механізмом якого є порушення захисних властивостей слизу. Значне підвищення концентрації NANA у сироватці крові може бути свідченням хіміотерапевтично-індукованого мукозиту, розвиток якого обумовлений хіміотерапевтично-індукованим оксидативним стресом ентероцитів [16, 17].

У хворих I-B підгрупи, що отримували SAME в якості супровідної терапії, на фоні ХТ рівень NANA підвищувався у 1,36 раза ($p=0,0025$)

порівняно із нормою (табл. 5.5), проте, одночасно знижувався у 1,14 раза ($p=0,0059$) порівняно із хворими I-A підгрупи (табл. 5.4), що може бути свідченням помірного ентеропротективного ефекту SAME. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем цитруліну та концентрацією NANA сироватки крові хворих I-C групи ($r=-0,725$; $p=0,008$ за Пірсоном).

У хворих I-C підгрупи, що отримували у якості супровідної терапії комбінацію SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624, у динаміці ХТ на 56-й день спостереження, вміст NANA зростав у 1,2 раза ($p=0,0026$) порівняно із практично здоровими (табл. 5.6). При цьому рівень NANA у хворих I-C підгрупи зменшувався у 1,3 раза ($p=0,0002$) та у 1,14 раза ($p=0,0038$) порівняно із хворими I-A та I-B підгруп, відповідно. Мінімальний рівень NANA у сироватці хворих I-C підгрупи відносно пацієнтів I-A і I-B підгруп може свідчити про найвищу ефективність, саме комбінації SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624 у протекції слизової оболонки кишківника при проведенні ХТ.

За результатами нашого дослідження зафіксовано потенціювання вираженості оксидативного стресу під дією специфічного лікування. Так, під час повторного обстеження у хворих I-A підгруп, що отримували лише ХТ, концентрація ТБК-реактивних зростала у 1,28 раза ($p=0,0002$) порівняно із первинним обстеженням та у 1,77 рази ($p=0,0012$) відносно норми (табл. 5.4). Підвищення рівня ТБК-реактивних на фоні проведення ХТ може бути пов'язано з розвитком хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу. У хворих I-B підгрупи, яким у якості супровідної терапії призначали SAME, на 56-й день спостереження рівень ТБК-реактивних збільшувався у 1,27 раза ($p=0,0122$) порівняно із показником практично здорових осіб (табл. 5.5). На 56-й день спостереження у хворих I-C підгрупи, що отримували комбінацію SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624, вміст ТБК-реактивних знижувався у 1,15 раза ($p=0,0012$) порівняно з первинним обстеженням (табл. 5.5). Причому у хворих I-B підгрупи, що отримували SAME, та пацієнтів I-C підгрупи, яким призначали комбінацію SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624, після

проведення ХТ рівень ТБК-реактивів зменшувався у 1,39 рази ($p=0,0005$) та 1,46 рази ($p=0,0002$) відповідно порівняно з хворими I-A підгрупи (табл. 5.4; 5.5; 5.6), що може свідчити про помірну ефективність супровідної терапії у превенції хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем цитруліну та концентрацією ТБК-реактивів сироватки крові хворих I-C підгрупи ($r=-0,571$; $p=0,041$ за Пірсоном).

У хворих I-A підгрупи, у динаміці ХТ активність каталази знижувалась у 1,13 рази ($p=0,0144$) порівняно із первинним обстеженням (табл. 5.4), що може бути свідченням виснаження антиоксидатної системи на фоні хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу. При цьому після проведення ХТ у хворих I-B підгрупи, що отримували SAME та хворих I-C груп, яким призначали у якості супровідної терапії SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624 рівень, активність каталази у сироватці крові знижувалась у 1,1 рази ($p=0,0107$) та 1,1 рази ($p=0,0134$) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 5.5; 5,6). Більш помірне зниження активності каталази у сироватці хворих I-B та I-C підгруп на фоні супровідної терапії може бути пов'язано із ефективним антиоксидантним ефектом терапії супроводу.

Таким чином, у хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів, які мають клінічні ознаки ураження кишечника до початку ХТ, часто спостерігається розвиток вторинних уражень печінки та нирок, які потенціюються онкогематологічним захворюванням. Методом оцінки порушення резистентності та структурної цілісності кишківника може бути комбінована оцінка показників цитруліну та NANA у сироватці крові пацієнтів [16, 17, 88, 107, 175].

Єдиним ефективним методом лікування лімфопроліферативних захворювань та, асоційованих з ними, ускладнень є інтенсивна програмна ХТ. Тому, на теперішній час, надзвичайно актуальним є створення умов для проведення ефективної програмної цитостатиної терапії. Причому основною умовою проведення адекватної ХТ є індивідуальний підхід до супровідної

терапії, що дозволяє зменшити частоту виникнення потенційно небезпечних побічних ефектів. SAME та його комбінація з *Bifidobacterium infantis* 35624 дозволяють зменшити ризик формування гепатотоксичних реакцій та попереджує виникнення хіміотерапевтично-індукованих мукозитів.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Скрипник РІ, Маслова ГС. Роль s-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтичноіндукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 21 (4), 63-68. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.63>.

2. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of s-ademetionine on plasma citrulline level during chemotherapy-induced oxidative stress in patients with chronic lymphoproliferative disorders. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1553-1557.

3. 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;1:41-56. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2024-1-49>

РОЗДІЛ VI

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ І КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

(проспективне, відкрите, контрольоване дослідження)

ММ належить до захворювань, на фоні прогресії яких часто розвиваються вторинні поліорганні ураження, у тому числі печінки і кишківника, що пов'язано із високим інфільтративним потенціалом пухлини, а також розвитком тяжких порушень мікроциркуляції. За результатами нашого дослідження активація ММ супроводжувалась високим відсотком формування уражень печінки. Під час первинного обстеження хворих на ММ виявлено порушення біохімічних печінкових тестів у 91,6% (11/12) пацієнтів II-A підгрупи, у 75% (9/12) пацієнтів II-B підгрупи та у 84,6% (11/13) хворих II-C підгрупи. Отже, первинні ураження печінки до проведення ХТ виявлені у 86,8% (33/38) пацієнтів із ММ, що достовірно частіше, ніж у хворих із прогресією В-ХЛЛ і В-НЗЛ із малих лімфоцитів $\chi^2(1, N=75)=21,13$; $p<0,00001$).

Так, у хворих II-A групи зафіксовано у сироватці крові зростання активності АЛТ у 58,3% (7/12), ГГТП – у 50 % (6/12), вмісту загального білірубіну – у 25% (3/12) пацієнтів. Подібні зміни виявлені і у пацієнтів II-B групи, а саме у сироватці крові підвищення активності АЛТ у 25% (3/12) хворих, АСТ – у 8,3% (1/12), ГГТП – у 58,3% (7/12), вмісту загального білірубіну – у 16,7% (2/12) хворих. У хворих II-C групи зафіксовано зростання активності АЛТ у 23% (3/13), АСТ – у 15,4% (2/13), ГГТП – у 46,15% (6/13) пацієнтів. Порушення печінкових тестів у хворих II-A, II-B та II-C груп до проведення ХТ знаходились у межах I ступеню за СТСАЕ без достовірної різниці за частотою порушень окремих біохімічних печінкових тестів у групах порівняння.

Середні значення активності ГГТП у сироватці крові хворих II-A та II-B підгруп зростали у 1,96 раза ($p=0,0025$) та 1,73 раза ($p=0,0024$) відповідно порівняно із практично здоровими особами. Одночасно у сироватці крові пацієнтів II-A і II-B підгруп активність АЛТ підвищувалась у 2,58 раза ($p=0,0087$) та 1,55 раза ($p=0,0309$) відповідно порівняно із нормою (табл. 6.1; 6.2). У сироватці пацієнтів II-C підгрупи зафіксована тенденція до зростання активності АЛТ в 1,63 раза ($p>0,05$), ГГТП – у 1,33 раза ($p>0,05$) (табл. 6.3),

Важливою особливістю MM є висока ймовірність ураження нирок, яке зумовлено саме прогресією даного онкогематологічного захворювання, що безумовно може потенціювати розвиток вторинних уражень печінки та кишківника. До початку ХТ у хворих на MM було зафіксовано підвищену концентрацію креатиніну і сечовини у 50% (6/12) пацієнтів II-A підгрупи, у 50% (6/12) хворих II-B підгрупи та у 38,4% (5/13) пацієнтів II-C підгрупи. Порушення ниркових тестів у хворих II-A, II-B та II-C груп до проведення ХТ знаходились у межах I ступеню за СТСАЕ. Такти чином, у пацієнтів із MM вторинні ураження печінки під дією онкогематологічного процесу зустрічались значно частіше, ніж у пацієнтів із у В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів (48,57% (17/35) проти 8,1% (3/37), $\chi^2(1, N=75) = 12,86$; $p=0,0003$).

Середні значення креатиніну у сироватці крові хворих II-A, II-B, II-C підгруп зростали у 1,94 раза ($p=0,0005$), 2,23 раза ($p=0,0025$) та 2,3 раза ($p=0,0037$) раза відповідно порівняно із III групою практично здорових осіб (табл. 6.1; 6.2; 6.3). У той же час рівень сечовини у сироватці крові хворих II-A, II-B та II-C підгруп підвищувався у 2,02 раза ($p=0,0034$), 2,52 раза ($p=0,0034$) та 1,78 раза ($p=0,0231$) відповідно порівняно із нормою без достовірної різниці між підгрупами порівняння (табл. 6.1; 6.2; 6.3).

Прогресія MM асоціювалась із розвитком гіперкальціємії. Так, до початку специфічної ХТ підвищений рівень кальцію зафіксовано у 41,6% (5/12) пацієнтів II-A підгрупи, у 25% (3/12) хворих II-B підгрупи та у 23% (5/13) пацієнтів II-C підгрупи порівняно із практично здоровими особами без достовірної різниці між підгрупами порівняння (табл. 6.; 6,2; 6,3).

Таблиця 6.1

Показники біохімічного аналізу крові у хворих II-A підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	II-A (n=12)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Загальний білок, г/л	89,32±16,20 95%CI 79,02 - 99,61	76,16±12,84 95%CI 68,00 - 84,32	73,10±5,17 95%CI 70,68 - 75,52	p ₁ =0,0033; p ₂ =0,0137; p ₃ =0,0342
Креатинін, мкмоль/л	114,2±50,71 95%CI 81,98 - 146,4	111,2±80,38 95%CI 60,17- 162,3	59,00±6,43 95%CI 55,99 - 62,01	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0342
АЛТ, Од/л	37,83±19,09 95%CI 25,71 - 49,96	42,09±14,64 95%CI 32,79- 51,40	14,65±4,60 95%CI 12,50 - 16,80	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0342
АСТ, Од/л	26,75±12,40 95%CI 18,87-34,63	29,28±8,79 95%CI 23,68- 34,87	18,75±3,71 95%CI 17,01 - 20,49	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0342
ГГТП, Од/л	41,42±10,73 95%CI 34,60 - 48,24	75,75±27,84 95%CI 58,06-93,44	21,10±2,12 95%CI 20,11 - 22,09	p ₁ =0,0002; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0342
ЛФ, Од/л	55,75±14,53 95%CI 46,52 - 64,98	110,0±38,21 95%CI 85,72 - 134,3	61,35±19,25 95%CI 52,34 - 70,36	p ₁ = 0,0002; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0342
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,00±5,01 95%CI 7,82 - 14,18	10,72±4,05 95%CI 8,14 - 13,29	9,80±2,82 95%CI 8,48 - 11,12	p ₁ >0,05; p ₂ = 0,0134; p ₃ >0,05
Сечовина, мкмоль/л	8,27±4,04 95%CI 5,70 - 10,85	8,32±5,31 95%CI 4,94 - 11,70	4,09±1,25 95%CI 3,50 - 4,67	p ₁ >0,05; p ₂ = p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0342
Кальцій загальний, мкмоль/л	2,50±0,44 95%CI 2,21 - 2,78	2,39± 0,16 95%CI 4,13 - 7,16	2,26±0,06 95%CI 2,23 - 2,29	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0342

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих II-A підгрупи, p₂ – V1 хворих II-A підгрупи та III контрольною групою, p₃ – V2 хворих II-A підгрупи та III контрольною групою.

Таблиця 6.2

Показники біохімічного аналізу крові у хворих II-B підгрупи на фоні призначення SАМе на фоні ХТ (M±m)

Показники	II-B (n=12)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Загальний білок, г/л	81,56±19,37 95%CI 64,65 - 77,68	69,93±5,81 95%CI 66,24 - 73,63	73,10±5,17 95%CI 70,68 - 75,52	p ₁ = 0,0107; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Креатинін, мкмоль/л	131,3±98,84 95%CI 68,47 - 194,1	83,33± 20,93 95%CI 70,04 - 96,63	59,00±6,43 95%CI 55,99 - 62,01	p ₁ =0,0107; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0002
АЛТ, Од/л	22,67±10,85 95%CI 15,77 - 29,56	21,25±5,24 95%CI 17,92 - 24,58	14,65±4,60 95%CI 12,50 - 16,80	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0002
АСТ, Од/л	20,92±4,52 95%CI 18,04-23,79	19,58±2,87 95%CI 17,76 - 21,41	18,75±3,71 95%CI 17,01 - 20,49	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ГГТП, Од/л	36,58±12,28 95%CI 28,78 - 44,39	36,25±8,29 95%CI 30,98 - 41,52	21,10±2,12 95%CI 20,11 - 22,09	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0002
ЛФ, Од/л	52,33±18,04 95%CI 40,87- 63,79	67,08±21,01 95%CI 53,74- 80,43	61,35±19,25 95%CI 52,34 - 70,36	p ₁ = 0,0002; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0002
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,81±7,72 95%CI 6,90 - 16,71	10,65±3,88 95%CI 8,18 - 13,12	9,80±2,82 95%CI 8,48 - 11,12	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0002
Сечовина, мкмоль/л	10,30±9,62 95%CI 4,18 - 16,42	6,71±3,07 95%CI 4,76- 8,67	4,09±1,25 95%CI 3,50 - 4,67	p ₁ >0,05; p ₂ = 0,0171; p ₃ =0,0002
Кальцій загальний, мкмоль/л	2,58±0,60 95%CI 2,20 - 2,97	2,35±0,13 95%CI 2,27 - 2,44	2,26±0,06 95%CI 2,23 - 2,29	p ₁ >0,05; p ₂ =0,0171; p ₃ =0,0002

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих II-B підгрупи, p₂ – V1 хворих II-B підгрупи та III контрольною групою, p₃ –V2 хворих II-B підгрупи та III контрольною групою.

Таблиця 6.3

Показники біохімічного аналізу крові у хворих II-C підгрупи на фоні призначення SAMe на фоні ХТ (M±m)

Показники	II-C (n=13)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Загальний білок, г/л	92,24±12,53 95%CI 84,67 - 99,81	73,33±11,01 95%CI 66,68 - 79,98	73,10±5,17 95%CI 70,68 - 75,52	p ₁ = 0,0005; p ₂ =0,0002; p ₃ >0,05
Креатинін, мкмоль/л	135,9±162,2 95%CI 37,88 - 233,9	72,08±16,25 95%CI 62,26 - 81,90	59,00±6,43 95%CI 55,99 - 62,01	p ₁ = 0,0209; p ₂ =0,0037; p ₃ >0,05
АЛТ, Од/л	23,97±26,82 95%CI 7,76 - 40,18	22,92±13,11 95%CI 15,00 - 30,85	14,65±4,60 95%CI 12,50 - 16,80	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
АСТ, Од/л	21,99 ±13,16 95%CI 14,04 - 29,95	20,54±5,92 95%CI 16,96 - 24,12	18,75±3,71 95%CI 17,01 - 20,49	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ГГТП, Од/л	28,08±13,54 95%CI 19,89 - 36,26	22,77±4,81 95%CI 19,86 - 25,68	21,10±2,12 95%CI 20,11 - 22,09	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ЛФ, Од/л	48,85±13,68 95%CI 40,58 - 57,11	48,54±18,82 95%CI 37,17 - 59,91	61,35±19,25 95%CI 52,34 - 70,36	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	8,81±2,47 95%CI 7,32 - 10,31	9,24±2,11 95%CI 7,96 - 10,53	9,80±2,82 95%CI 8,48 - 11,12	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0002
Сечовина, мкмоль/л	7,26±5,89 95%CI 3,70 - 10,83	4,90± 2,41 95%CI 3,44 - 6,36	4,09±1,25 95%CI 3,50 - 4,67	p ₁ = 0,0068; p ₂ =0,0231; p ₃ >0,05
Кальцій загальний, мкмоль/л	2,53±0,36 95%CI 2,31 - 2,75	2,33± 0,16 95%CI 2,24 - 2,43	2,26±0,06 95%CI 2,23 - 2,29	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих II-B підгрупи, p₂ – V1 хворих II-B підгрупи та III контрольною групою, p₃ –V2 хворих II-B підгрупи та III контрольною групою.

Одночасно у сироватці крові хворих II-A, II-B та II-C підгруп спостерігалось зростанням вмісту кальцію у 1,1 раза ($p=0,00376$), 1,14 раза ($p=0,0498$) та 1,12 раза ($p=0,0105$) відповідно порівняно із практично здоровими особами без достовірної різниці між підгрупами порівняння (табл. 6.; 6,2; 6,3).

Прогресія MM супроводжується розвитком гіперпротеїнемії, яка була виявлена під первинного обстеження у 66,6% (8/12) пацієнтів II-A групи, у 50% (6/12) хворих II-B групи та у 76,9% (10/13) пацієнтів II-C групи без достовірної різниці у групах порівняння. До початку специфічної терапії середні значення вмісту загального білку у сироватці крові хворих II-A та II-C підгруп збільшувались у 1,22 раза ($p=0,0137$) та 1,12 раза ($p=0,0105$) відповідно порівняно із практично здоровими особами (табл. 6.1; 6.3). У сироватці крові пацієнтів II-B підгрупи під час первинного обстеження спостерігалась тенденція до зростання рівня загального білку ($p>0,05$) (табл. 6.2).

Отже, на момент первинного огляду, до початку ХТ, у хворих на тлі розгорнутої клінічної картини MM та клінічних симптомів ураження кишківника у вигляді діарейного синдрому, було виявлене первинне ураження печінки помірного ступеню переважно за гепатоцелюлярним типом, що характеризувалося зростанням у сироватці крові пацієнтів активності АЛТ та ГГТП. Наявність порушень біохімічних печінкових тестів може бути фактором ризику розвитку вторинних цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, що у свою чергу можуть потенціювати розвиток цитостатик-індукованої нефротоксичності. У той же час у хворих усіх груп при первинному обстеженні було виявлено порушення ниркових тестів, що характеризувались підвищенням рівня креатиніну та сечовини. Наявність ураження нирок до початку ХТ може розглядатися як фактор ризику подальшого розвитку цитостатик-індукованих нефротоксичних реакцій. З огляду на те, що ураження печінки і нирок мають взаємообтяжуючий перебіг, у хворих на MM під час проходження ХТ є високий ризик розвитку тяжких гепатотоксичних та нефротоксичних реакцій, що може призвести до

гепаторенального синдрому [40, 50]. Підвищення рівня кальцію крові та білку крові також може розглядатися як додатковий фактор ризику розвитку цитостатик-індукованої нефротоксичності [41].

Прогресія ММ у обстежених хворих із клінічними ознаками ураження кишківника супроводжувалась формуванням порушень аргінін/цитрулінового циклу за рахунок зниження концентрації цитруліну у сироватці крові. Так, під час первинного обстеження у хворих II-A підгрупи рівень цитруліну у сироватці крові II-A, II-B та II-C підгруп знижувався у 1,22 раза ($p=0,0342$), 1,22 раза ($p=0,0161$) та 1,23 раза ($p=0,0105$) порівняно із III групою практично здорових осіб. Зменшення концентрації цитруліну у сироватці крові хворих із прогресією ММ є проявом помірної функціональної дисфункції ентероцитів кишківника на фоні онкогематологічного захворювання. Одночасно рівень аргініну у сироватці крові хворих II-A, II-B та II-C підгруп на момент первинного огляду достовірно не відрізнявся від норми ($p>0,05$).

Формування дисфункції ентероцитів на фоні прогресії ММ у пацієнтів II-A, II-B та II-C підгруп не супроводжувалось порушеннями резистентності слизового бар'єру ГІТ, що підтверджувалось відсутністю достовірних відмінностей концентрації NANA у сироватці крові обстежених хворих порівняно із практично здоровими особами ($p>0,05$) (табл. 6.1; 6.2; 6.3).

За результатами нашого дослідження, на фоні розгорнутої клінічної картини ММ виявлено розвиток оксидативного стресу за рахунок підвищення продукції агресивних вільних радикалів. Так, у сироватці крові хворих II-A та II-B підгруп при первинному обстеженні концентрація ТБК-реактантів зростала у 1,19 раза ($p=0,0342$) та у 1,3 раза ($p=0,021$) відповідно порівняно із показником практично здорових осіб (табл. 6.1; 6.2). У сироватці крові пацієнтів II-C підгрупи зафіксована тенденція до зростання вмісту ТБК-реактантів відносно норми ($p>0,05$) (табл. 6.3). Одночасно активність каталази у сироватці крові хворих II-A, II-B та II-C підгруп під час первинного обстеження статистично значимо не відрізнялась від показника норми ($p>0,05$) (табл. 6.1; 6.2; 6.3).

Таблиця 6.4

Показники вмісту аргініну, ТБК-реактантів, цитруліну, NANA, активності аргінази, каталази сироватки крові у хворих на ММ II-A підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	II-A (n=12)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Аргінін, мкмоль/л	91,96±5,52 95%CI 88,44 - 95,47	87,97±4,21 95%CI 85,29- 90,65	93,55±16,13 95%CI 86,01-101,1	p ₁ =0,0005; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Аргіназа ммоль/л	3,91±0,55 95%CI 3,55-4,26	4,23± 0,45 95%CI 3,94-4,52	3,05±1,85 95%CI 2,18 - 3,92	p ₁ =0,0005; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0425
Каталаза, мккат/л	12,55±0,53 95%CI 11,38 - 13,73	11,14±0,63 95%CI 9,74 - 12,54	12,98±2,19 95%CI 11,95 - 14,01	p ₁ = 0,0167; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0093
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,34± 0,04 95%CI 1,26-1,44	2,12± 0,03 95%CI 2,06- 2,18	1,13±0,55 95%CI 0,87 - 1,39	p ₁ = 0,0025; p ₂ = 0,0342; p ₃ = 0,001
Цитрулін , мкмоль/л	46,92± 3,37 95%CI 44,78 - 49,07	27,90± 2,24 95%CI 26,47 - 29,32	57,20±9,88 95%CI 52,70 - 61,70	p ₁ = 0,0005; p ₂ = 0,0342; p ₃ = 0,0005
NANA, ммоль/л	2,17±0,23 95%CI 2,02 - 2,32	3,11±0,11 95%CI 3,04 - 3,18	1,93±0,19 95%CI 1,84 - 2,02	p ₁ = 0,0025; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0024

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих II-A підгрупи, p₂ – V1 хворих II-A підгрупи та III контрольною групою, p₃ – V2 хворих II-A підгрупи та III контрольною групою.

Таблиця 6.5

Показники вмісту аргініну, ТБК-реактантів, цитруліну, NANA, активності аргінази, каталази сироватки крові у хворих на ММ II-B підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	II-B (n=12)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Аргінін, мкмоль/л	93,54±6,14 95%CI 89,64 - 97,44	91,95±5,71 95%CI 88,32 - 95,59	93,55±16,13 95%CI 86,01-101,1	p ₁ = 0,0005; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Аргіназа ммоль/л	3,87± 0,43 95%CI 3,59- 4,15	4,16±0,67 95%CI 3,73 - 4,59	3,05±1,85 95%CI 2,18 - 3,92	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0161
Каталаза, мккат/л	12,63±0,42 95%CI 11,72 - 13,55	11,46± 0,35 95%CI 10,69 - 12,22	12,98±2,19 95%CI 11,95 - 14,01	p ₁ = 0,0042; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0121
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,35±0,03 95%CI 1,28 - 1,42	1,59± 0,03 95%CI 1,52 - 1,66	1,13±0,55 95%CI 0,87 - 1,39	p ₁ = 0,0005; p ₂ =0,021; p ₃ = 0,0034
Цитрулін , мкмоль/л	46,91±2,30 95%CI 45,45 - 48,38	37,00±2,52 95%CI 35,40- 38,61	57,20±9,88 95%CI 52,70 - 61,70	p ₁ =0,0005; p ₂ =0,0161; p ₃ = 0,0005
NANA, ммоль/л	2,18±0,16 95%CI 2,07 - 2,28	2,83± 0,12 95%CI 2,75 -2 ,91	1,93±0,19 95%CI 1,84 - 2,02	p ₁ = 0,0025; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0025

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих II-B підгрупи, p₂ – V1 хворих II-B підгрупи та III контрольною групою, p₃ –V2 хворих II-B підгрупи та III контрольною групою.

Таблиця 6.6

Показники вмісту аргініну, ТБК-реактивів, цитруліну, NANA, активності аргінази, каталази сироватки крові у хворих на ММ II-C підгрупи у динаміці ХТ (M±m)

Показники	II-C (n=13)		III (n=20)	p
	Візит 1 (V1)	Візит 2 (V2)		
Аргінін, мкмоль/л	91,02±5,73 95%CI 87,55 - 94,48	89,98±5,96 95%CI 86,38 - 93,58	93,55±16,13 95%CI 86,01-101,1	p ₁ = 0,0007; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Аргіназа ммоль/л	3,80±0,37 95%CI 3,57 - 4,02	4,04±0,36 95%CI 3,82 - 4,26	3,05±1,85 95%CI 2,18 - 3,92	p ₁ = 0,0002; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0479
Каталаза, мккат/л	12,57±1,72 95%CI 11,53 - 13,61	12,08± 1,27 95%CI 11,31 - 12,85	12,98±2,19 95%CI 11,95 - 14,01	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
ТБК-реактанти, ммоль/л	1,36±0,07 95%CI 1,32 - 1,41	1,46±0,07 95%CI 1,42 - 1,50	1,13±0,55 95%CI 0,87 - 1,39	p ₁ =0,0002; p ₂ >0,05; p ₃ = 0,0034
Цитрулін , мкмоль/л	46,53± 3,43 95%CI 44,46 - 48,61	43,23±2,23 95%CI 41,88 - 44,58	57,20±9,88 95%CI 52,70 - 61,70	p ₁ =0,0002; p ₂ =0,0105; p ₃ = 0,0007
NANA, ммоль/л	2,09±0,16 95%CI 1,99 - 2,19	2,61±0,16 95%CI 2,51 - 2,71	1,93±0,19 95%CI 1,84 - 2,02	p ₁ = 0,0021; p ₂ >0,05; p ₃ =0,0017

Примітка: p (p>0,05) – достовірна різниця між: p₁ – V1 та V2 у хворих II-C підгрупи, p₂ – V1 хворих II-C підгрупи та III контрольною групою, p₃ –V2 хворих II-C підгрупи та III контрольною групою.

Дисбаланс прооксидантно-антиоксидантного стану на фоні прогресії на ММ характеризується зростанням продукції вільних радикалів із відсутністю у відповідь значущого підвищення синтезу ферментів антиоксидантного захисту, що можна розглядати як важливий патогенетичний механізм формування вторинних уражень органів і систем організму під дією онкогематологічного процесу. Враховуючи частоту та патогенетичні механізми розвитку вторинних уражень органів і систем організму на фоні прогресії ММ нами запропоновано проведення профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки і кишківника із застосуванням LOLA та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624.

Після проведення ХТ на 56-й день спостереження у II-A підгрупі, яка отримувала ХТ без додаткового включення до складу терапії супроводу LOLA та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624, порушення біохімічних печінкових тестів зафіксовано у 91,6% (11/12) пацієнтів, а саме зростання вище верхньої межі норми активності АЛТ у 16,6% (2/12), АСТ – у 8,3% (1/12), ЛФ – у 41,6% (5/12), ГГТП – у 66,6 % (8/12), вмісту загального білірубину – у 8,3% (1/12) хворих. Порушення функціональних печінкових тестів у пацієнтів II-A підгрупи знаходились у межах I ступеню за СТСАЕ. Важливо, що у сироватці крові хворих II-A підгрупи середні значення активності АЛТ зростали у 2,87 раза ($p=0,001$), АСТ – у 1,56 раза ($p=0,0057$), ГГТП – у 3,59 раза ($p=0,0025$) та ЛФ – у 1,79 раза ($p=0,001$) порівняно із III групою практично здорових осіб (табл. 6.1). Крім цього після проведення трьох курсів ХТ у сироватці крові пацієнтів II-A підгрупи активність ГГТП та ЛФ підвищувалась у 1,8 ($p=0,0002$) та 2 рази ($p=0,0002$) відповідно порівняно із первинним обстеженням (табл. 6.1). Таким чином, можна думати, що цитостатичні препарати викликають формування гепатотоксичних реакцій холестатичного типу.

У пацієнтів II-B підгрупи, що отримували у якості супровідної терапії LOLA, порушення біохімічних печінкових тестів зафіксовано у 8,3% (1/12) хворих за рахунок зростання активності ГГТП у межах I ступеню за СТСАЕ.

Тобто призначення LOLA на фоні ХТ пацієнтам II-B підгрупи дозволило достовірно зменшити частоту порушень біохімічних печінкових тестів порівняно із первинним обстеженням хворих даної підгрупи $\chi^2(1, N=24)=10,97$; $p=0,0009$) та пацієнтами II-A підгрупи, які не отримували LOLA у якості терапії супроводу $\chi^2(1, N=25)=17,63$; $p=0,00002$). При цьому на фоні проведення ХТ у сироватці крові хворих II-B підгрупи активність АЛТ знижувалась у 1,98 раза ($p=0,0051$), АСТ – у 1,49 раза ($p=0,0085$), ГГТП – у 2,09 раза ($p=0,0005$), ЛФ – у 1,64 раза ($p=0,0049$) порівняно з II-A підгрупою (табл. 6.2).

За умов комбінованого призначення LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 під час другого обстеження порушення біохімічних печінкових тестів виявлено у 8,3% (1/12) хворих за рахунок зростання активності АЛТ у межах I ступеню за СТСАЕ. не перевищували верхню межу норми. Отже, комбіноване призначення LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 привело до достовірного зменшення порушень біохімічних печінкових тестів порівняно із первинним обстеженням хворих даної групи $\chi^2(1, N=24)=15,47$; $p=0,00008$) та пацієнтами, які не отримували корекції терапії супроводу $\chi^2(1, N=25)=17,63$; $p=0,00002$).

До того ж у сироватці крові хворих II-C підгрупи після проведення ХТ активність АЛТ зменшувалась у 1,84 раза ($p=0,0122$), АСТ – у 1,43 раза ($p=0,0497$), ГГТП – у 3,33 раза ($p=0,0025$), ЛФ – у 2,26 раза ($p=0,0015$) порівняно із пацієнтами II-A підгрупи, а також активність ГГТП знижувалась у 1,59 раза ($p=0,0053$), ЛФ – у 1,38 раза ($p=0,0454$) відносно хворих II-B підгрупи (табл. 6.1; 6.2; 6.3). Отже, максимальною ефективністю у профілактиці гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ володіє комбінація LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624, про що свідчить усунення первинних порушень функціонального стану печінки, зумовленого впливом пухлини, та превенція формування уражень печінки холестатичного типу під дією препаратів цитостатичного ряду.

Проведення програмної ХТ у хворих на ММ приводило до зниження рівня загального білку у сироватці крові хворих II-A, II-B та II-C підгруп у 1,17 раза ($p=0,0033$), у 1,17 раза ($p=0,0107$) та у 1,26 раза ($p=0,0005$) відповідно з первинним обстеженням (табл. 6.1; 6.2; 6.3), що зумовлено зменшенням об'єму пухлинної маси, що у свою чергу зменшило продукцію моноклональних імуноглобулінів.

За результатами нашого дослідження проведення специфічної ХТ, зменшення пухлинної маси, вираженості інтоксикації спостерігалось зменшення кількості пацієнтів із підвищеним рівнем креатиніну та сечовини. Так, під час другого обстеження у II-A підгрупі підвищення рівня креатиніну було виявлено у 16,6 % (2/12) хворих, сечовини – у 33,3 % (4/12) хворих, що має тенденцію до зниження порівняно із первинним обстеженням. При цьому рівень креатиніну крові, рівень сечовини та кальцію у сироватці крові пацієнтів II-A підгрупи зростав у 1,88 раза ($p=0,0025$), у 2,03 раза ($p=0,0096$), у 1,05 раза ($p=0,0309$) відповідно порівняно із нормою (табл. 6.2).

У всіх хворих II-B підгрупи на момент вторинного огляду рівень креатиніну крові не перевищував верхню межу норми. Підвищений рівень сечовини був зафіксований у 25 % (3/12) хворих II-B підгрупи. На фоні ХТ у сироватці крові хворих II-B підгрупи рівень креатиніну підвищувався у 1,41 раза ($p=0,0032$), сечовини – у 1,64 раза ($p=0,021$), кальцію – у 1,04 раза ($p=0,028$) порівняно із III групою практично здорових осіб (табл. 6.2). У той же час у хворих II-B групи, що отримували LOLA у якості супровідної терапії, після проведення ХТ рівень креатиніну знижувався у 1,58 раза ($p=0,0137$) відносно даних первинного огляду (табл. 6.2).

У хворих II-C групи на 56-й день спостереження рівень креатиніну сироватки крові не перевищував верхню межу норми. Підвищення показника сечовини сироватки крові зафіксовано у 15,38 % (2/13) хворих II-C підгрупи. У хворих II-C підгрупи, що отримували комбінацію LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624, під час другого обстеження концентрація креатиніну зменшувалась у 1,89 раза ($p=0,0209$), сечовини – у 1,48 раза ($p=0,0068$)

порівняно з первинним обстеженням. Зниження рівня креатиніну та сечовини на фоні ХТ у хворих на ММ у першу чергу можна пояснити ефективністю цитостатичної терапії. Додатковим фактором у покращення функціональної здатності нирок можна вважати позитивний вплив LOLA на ниркову тканину.

Проте проведення специфічної ХТ призводило до поглиблення порушень функціональної здатності та цілісності слизової оболонки кишківника, що було зафіксовано під час оцінки стану аргінін/цитрулінового циклу на фоні програмної цитостатичної терапії. Після проведення специфічної ХТ у сироватці крові хворих II-A, II-B та II-C підгруп концентрація цитруліну знижувалась у 2,05 рази ($p=0,005$), у 1,55 рази ($p=0,0005$) та у 1,32 рази ($p=0,0007$) відповідно у порівнянні із показником норми (табл. 6.4; 6.5; 6.6), що може бути свідченням ентеротоксичного впливу ХТ з розвитком хіміоотерапевтично-індукованого мукозиту. При цьому рівень цитруліну сироватки крові у хворих II-A II-B та II-C підгруп після проведення трьох курсів ХТ зменшувався був у 1,68 рази ($p=0,0005$), у 1,27 рази ($p=0,0005$) та у 1,08 рази ($p=0,0002$) відносно первинного обстеження (табл. 6.4; 6.5; 6.6).

У сироватці крові хворих II-B підгрупи, що отримували у якості супровідної терапії LOLA, на 56-й день спостереження концентрація цитруліну зростала у 1,33 рази ($p=0,0005$) порівняно з хворими II-A підгрупи, що може свідчити про помірну ентеропротективну дію LOLA ймовірно за рахунок антиоксидантних його властивостей.

У хворих II-C підгрупи, яким призначали у якості терапії супроводу комбінацію LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624, після проведення специфічної ХТ рівень цитруліну у сироватці крові зростав у 1,55 рази ($p=0,0005$) та у 1,17 рази ($p=0,0005$) у порівнянні із показниками пацієнтів II-A та II-B підгруп відповідно (табл. 6.4; 6.5; 6.6). Дані результати можуть свідчити про найвищу ефективність саме комбінації LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 у профілактиці цитостатик-індукованого мукозиту, що можна пояснити антиоксидантними властивостями LOLA та підтримкою нормального

мікробіоценозу кишківника за допомогою *Bifidobacterium infantis* 35624 [27, 35, 42, 45, 101, 102, 116].

Після проведення трьох курсів ХТ у сироватці крові хворих II-A, II-B та II-C підгруп рівень аргініну крові знижувався у 1,05 рази ($p=0,0005$), у 1,02 рази ($p=0,0005$) та у 1,02 рази ($p=0,0007$) відповідно відносно даних первинного обстеження (табл. 6.4; 6.5; 6.6). Причому вміст аргініну у сироватці крові хворих II-B підгрупи зменшувався у 1,05 рази ($p=0,021$) порівняно із пацієнтами II-A підгрупою (табл. 6.4; 6.5). Зниження рівня аргініну можна пояснити дією специфічної ХТ, одним із важливих механізмів протипухлинного ефекту якої є саме створення аргінін-дефіцитного середовища [49, 59, 69, 84, 167].

На 56-й день спостереження у пацієнтів II-A і II-C підгруп активність аргінази у сироватці крові підвищувалась у 1,1 ($p=0,0005$) та 1,15 рази (0,0002) порівняно із первинним обстеженням (табл. 6.4; 6.6). До того ж у хворих II-A, II-B та II-C підгруп активність аргінази у сироватці крові зростала у 1,4 ($p=0,42$), 1,4 ($p=0,16$) та 1,3 (0,047) рази відносно практично здорових осіб (табл. 6.4; 6.5; 6.6). Отримані нами результати свідчать, що проведення специфічної терапії, зменшення об'єму пухлинної маси, зменшення вираженості явищ інтоксикації приводять до активації аргінізного механізму перетворення аргініну із покращенням детоксикаційної функції печінки.

Повторне проведення оцінки стану слизового бар'єру ГІТ у хворих на ММ після проведення специфічної терапії показало, що накопичення кумулятивної дози препаратів цитостатичного ряду супроводжується у хворих II-A підгрупи зростанням концентрації NANA у сироватці крові у 1,43 рази ($p=0,0025$) порівняно з первинним обстеженням пацієнтів даної підгрупи та у 1,6 рази ($p=0,0024$) відносно норми (табл. 6.4). Значне підвищення NANA на фоні проведення ХТ може свідчити про порушення резистентності слизового бар'єру та наявність гострої фази запалення, що дозволяє використовувати даний показник як непрямий маркер хіміотерапевтично-індукованого мукозиту. Причому основним механізмом цитостатично-індукованого

ураження слизових оболонок у даному випадку може бути оксидативний стрес [184 -186].

У хворих II-B підгрупи, які отримували у якості супровідної терапії LOLA, під час другого обстеження рівень NANA у сироватці крові підвищувався у 1,3 раза ($p=0,0025$) порівняно з первинним оглядом, але знижувався у 1,2 раза ($p=0,0025$) відносно II-A підгрупою (табл. 6.4; 6.5). Даний факт може свідчити про помірний протективний ефект LOLA на слизову оболонку ГІТ у динаміці ХТ хворих на ММ .

У хворих II-C групи, які отримували у якості супровідної терапії LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624, під час другого обстеження вміст NANA зростав у 1,24 раза ($p=0,0021$) у порівнянні з первинним обстеженням, але зменшувався у 1,2 раза ($p=0,0038$) та 1,08 раза ($p=0,006$) відносно показників пацієнтів II-A та II-B підгруп відповідно (табл. 6.4; 6.5; 6.6). Отже, комбінація LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 має найвищу ефективність у превенції ураження слизової оболонки кишківника у динаміці ХТ хворих на ММ.

Проведення ХТ зумовило значне зростання рівня ТБК-реактивних у сироватці крові пацієнтів усіх підгруп. Так, у хворих II-A підгрупи, що отримували виключно ХТ, на 56-й день лікування, вміст ТБК-реактивних у сироватці крові збільшувався у 1,58 раза ($p=0,0025$) порівняно з первинним обстеженням та у 1,88 раза ($p=0,001$) відносно показника практично здорових осіб (табл. 6.4).

У хворих II-B підгрупи, що отримували у якості супровідної терапії LOLA, під час другого обстеження концентрація ТБК-реактивних у сироватці крові підвищувалась у 1,18 раза ($p=0,0005$) у порівнянні з первинним обстеженням а у 1,41 раза ($p=0,0034$) відносно показника III групи практично здорових осіб (табл. 6.4; 6.5).

Під час другого обстеження у сироватці крові хворих II-C групи, що отримували у якості супровідної терапії комбінацію LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624, вміст ТБК-реактивних збільшувався у 1,07 раза ($p=0,0002$) порівняно із первинним обстеженням та у 1,29 раза ($p=0,0034$) відносно норми

(табл. 6.6). Отримані нами дані свідчать, що введення цитостатичних препаратів створює прооксидантний стан, який характеризується підвищеною продукцією РСК. Останні виявляють пряму ушкоджуючу цитостатик-індуковану дію на слизову оболонку ГТТ. Необхідно зазначити, що після на 56-й день спостереження у хворих II-B підгрупи рівень ТБК-реактивних речовин знижувався у 1,33 рази ($p=0,0005$) порівняно із хворими II-A підгрупи (табл. 6.4; 6.5). При цьому у хворих II-C групи, що отримували у якості супровідної терапії комбінацію LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624, вміст ТБК-реактивних речовин у сироватці крові зменшувався у 1,56 рази ($p=0,0002$) та 1,17 рази ($p=0,0053$) відносно II-A і II-B підгрупи відповідно (табл. 6.4; 6.5; 6.6). Отримані нами результати можна пояснити наявністю антиоксидантного впливу LOLA, що дозволило зменшити тяжкість хіміотерапевтично-індукованого оксидативного ураження. Призначення *Bifidobacterium infantis* 35624 за рахунок відновлення стану мікробіоценозу кишківника приводить до зменшення порушень резистентності, цілісності та функціональної здатності слизової оболонки ГТТ.

Активация процесів вільнорадикального окислення на фоні ХТ у хворих на ММ призводила до зниження активності каталази у сироватці крові пацієнтів II-A та II-B підгруп у 1,13 рази ($p=0,0167$) і у 1,1 рази ($p=0,0042$) відповідно порівняно з первинним обстеженням та у 1,17 рази ($p=0,0093$) і у 1,13 рази ($p=0,021$) відповідно відносно практично здорових осіб (табл. 6.4; 6.5). Отже, у обстежених пацієнтів на фоні проведення специфічної ХТ спостерігалось виснаження активності ферментів антиоксидантного захисту, що може бути передумовою формування вторинних уражень з боку органів і систем організму, у тому числі печінки та кишківника.

Таким чином, за результатами нашого дослідження прогресія ММ супроводжувалась розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, який призводив до порушення функціонального стану печінки та кишківника. На фоні проведення трьох курсів ХТ ми спостерігали поглиблення вираженості оксидативного стресу, виснаження системи антиоксидантного

захисту, що супроводжувалось зростанням активності амінотрансфераз, зниженням концентрації цитруліну, зростанням показника NANA. Дані зміни ми оцінили як вторинні цитостатик-індуковані ураження печінки і кишечника. Проте можна думати, що специфічна ХТ у більшості випадків провокує цитостатик-індуковані ускладнення з боку органів, які первинно у тому, чи іншому ступеню були уражені. Даний факт необхідно враховувати під час розробки терапію супроводу пацієнтів із ММ. Призначення комбінації LOLA з *Vifidobacterium infantis* 35624 у пацієнтів із ММ, які мали первинні ураження кишківника, можна вважати найбільш ефективним методом профілактики вторинних уражень кишківника та цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Підтвердженням даної думки можуть бути дані клінічні випадки.

Клінічний випадок 1

Хворий В, 54 років, на момент розвитку прогресії ММ скаржився на наявність загальної слабкості, задишки під час фізичного навантаження, наявність вираженого болю у кістках, особливо у поперековому відділі хребта, наявність здуття живота та м'яких випорожнень до трьох разів на добу. Діагноз ММ пацієнту вперше встановлено у березні 2019 року. На момент встановлення діагнозу ММ у пацієнта були ознаки активної ММ і показання до призначення специфічної терапії. У мієлограмі хворого виявлено 26% плазматичних клітин. Одночасно у пацієнта виявлено наявність моноклонального парапротеїну класу IgG-Lambda в сироватці крові у γ -зоні електрофореграми в концентрації 39,3 г/л, а також протеїн класу Lambda в сечі в концентрації 0,120 г/л. До проведення ХТ у гемограмі хворого спостерігалось зниження гемоглобіну до 115 г/л.

На краніограмі в боковій проекції виявлено ділянку локального розрідження структури кісткової тканини в лобній кістці без чітких контурів. На спонділограмах шийного відділу хребта в 2-х проекціях зафіксовано ущільнення структури кісткової тканини в тілах С3, С4 хребців, ретролістез тіла С3 хребця, ділянка розрідження в основі остистого відростка тіла С2 з

переходом на С3 хребець, полісегментарний остеохондроз II-III ст., деформуючий спондилоз, задні остеофіти на рівні С4-С5, С5-С6, С6-С7 хребців.

В біохімічному аналізі крові пацієнта спостерігались зміни, характерні для прогресії ММ, а саме зростання рівня загального білку до 108 г/л та кальцію до 2,98 ммоль/л. Показники загального білірубіну (11,6 мкмоль/л), активності АЛАТ (32 Од/л), АсАТ (45 Од/л), креатиніну (99 мкмоль/л), сечовини (3,9 ммоль/л), ГГТП (34 Од/л), ЛФ (64 Од/л) знаходились у межах нормальних значень. Рівень β 2-мікроглобуліну до ХТ склав 4,01 мг/л.

Хворому встановлено клінічний діагноз: С90.0 Множинна мієлома IgG-Lambda із ураженням кісток черепа, шийного відділу хребта (тіл С₂, С₃ хребців), ІА ст. (Durie, Salmon), ІІ ст. (ISS), вперше встановлена.

У рамках дисертаційного дослідження нами проведено визначення показників прооксидантно-антиоксидантного стану (активність каталази у сироватці крові склала 11,58 мккат/л, рівень ТБК-реактивних – 1,44 ммоль/л), аргінін/цитрулінового циклу (цитруліну склала 48,25 мкмоль/л, рівень аргініну – 89,46 мкмоль/л, аргінази – 4,17 ммоль/л) та резистентності слизового бар'єру кишківника (концентрація NANA у сироватці крові становила 2,12 ммоль/л). Отже, у пацієнта В. прогресія ММ супроводжувалась формуванням оксидативного стресу за рахунок активації продукції агресивних вільних радикалів, порушень аргінін/цитрулінового циклу із зниженням концентрації цитруліну і активацією аргіназного шляху перетворення аргініну та порушенням резистентності слизового бар'єру.

З 23.03 2019 р. хворому В. призначено цитостатичну терапію згідно з режимом VTD (талідомід 100 мг на добу з 1-го по 28-й дні, сумарна доза бортезомібу 9,6 мг, дексаметазону 320 мг). В якості супровідної терапії було призначено: золедронову кислоту 4 мг 1 раз в 4 тижні (з метою профілактики літичних деструкцій кісток); алопурінол 300 мг на добу (з метою попередження синдрому лізису пухлини); пантопразол 40 мг/добу вранці (з метою превенції ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони під

дією дексаметазону), кардіомагніл 75 мг на добу (з метою профілактики тромботичних ускладнень на фоні прийому талідоміду); неовітам (зادля попередження розвитку вторинної нейропатії на фоні талідоміду).

На 56-й день спостереження перед початком третього курсу ХТ проведено повторну оцінку стану пацієнта. Хворий відмічав загальне покращення самопочуття, зменшення проявів загальної слабкості і задишки при фізичному навантаженні, проте, частота дуже м'яких випорожнень зросла до 4-6 разів на день.

В біохімічному аналізі крові спостерігалось зниження рівня загального білку у 1,6 раза (67,4 г/л), кальцію у 1,2 раза (2,46 ммоль/л) та креатиніну у 1,3 раза (69 мкмоль/л) порівняно із первинним обстеженням, що зумовлено ефективністю специфічного лікування. Проте цитостатичні препарати викликали ряд порушень у біохімічних печінкових тестах, а саме зростання у сироватці активності ГГТП у 1,9 раза (66 Од/л) і ЛФ – у 1,5 раза (99 Од/л), що супроводжувалось підвищенням рівня сечовини у 1,3 раза (5,1 ммоль/л). Одночасно нами не було виявлено змін показників активності АлАТ (35 Од/л), АсАТ (22 Од/л), вмісту загального білірубіну (11,7 мкмоль/л). Отже, незважаючи на зменшення об'єму пухлинної маси, усунення явищ інтоксикації у даного пацієнта спостерігалось виникнення гепатотоксичної реакції холестатичного типу.

Виникнення цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій асоціювалось із потенціюванням оксидативного стресу, а саме підвищенням у сироватці концентрації ТБК-реактивів у 1,42 раза (2,05 ммоль/л) за одночасного зменшення активності каталази у 1,34 раза (8,65 мккат/л). Одночасно у обстеженого пацієнта спостерігались порушення аргіні/цитрулінового циклу, які характеризувались, у сироватці крові зниженням рівня цитруліну у 1,98 раза (24,4 мкмоль/л) із збереженням аргініну (85,76 мкмоль/л) і активності аргінази (4,24 ммоль/л), що можна розцінити як цитостатик-індукований мукозит кишківника. Паралельно спостерігалось зниження резистентності слизового бар'єра кишечника, яке

характеризувалось зростанням у сироватці крові пацієнта концентрації NANA у 1,46 рази (3,09 ммоль/л).

Таким чином, проведення специфічної ХТ у хворих на ММ, які мають супутні ураження кишківника, супроводжується виникненням гепатотоксичних реакцій холестатичного типу та порушеннями структурної цілісності та функціональної здатності слизової оболонки кишечника. Остання можуть бути ефективно діагностовані за рахунок комплексного застосування вмісту цитруліну та NANA у сироватці крові пацієнтів.

Клінічний випадок 2.

Хвора Д, 71 років під час первинної госпіталізації на фоні активної ММ скаржилась на розвиток вираженої загальної слабкості, задишки при фізичному навантаженні, наявність болю у грудному і шийному відділі хребта, правій нозі та правому кульшовому суглобі, що заважають життєдіяльності, виконанню фізичних побутових навантажень, наявність вираженого метеоризму, який супроводжувався абдомінальним болем у навколупупкової ділянці живота, чергування діареї та закріпів.

Під час первинного обстеження у мієлограмі пацієнтки виявлено 42% плазматичних клітин. Одночасно у сироватці крові у хворої зафіксована наявність моноклонального парапротеїну класу IgG-Lambda у γ -зоні електрофореграми в концентрації 42,43 г/л. М-протеїн сечі класу Lambda сягав концентрації 2,98 г/л. До проведення ХТ у гемограмі хворої було виявлено анемію тяжкого ступеню (гемоглобін 72 г/л) та тромбоцитопенію легкого ступеню (тромбоцити 137×10^9 /л), всі інші показники загального аналізу крові знаходились у межах нормальних значень.

На краніограмі пацієнтки під час первинного обстеження виявлено округлі дефекти деструкції кісткової тканини на всьому видимому протязі (розміром від 0,1 до 0,6 см). На спонділограмах шийного та грудного відділу хребта: розповсюджений остеохондроз II-III ст. Ознаки порушення кісткової структури тіл С₆-С₇, Th₆-Th₇ хребців. На спонділограмі попереково-крижового

відділу хребта виявлено полісегментарний остеохондроз II ст., деформуючий спондильоз.

Зміни біохімічного аналізу крові під час первинного обстеження характеризувались типовими ознаками прогресії ММ, а саме розвитком гіпепротейнемії (загальний білок 94,7 г/л). Одночасно зафіксовано помірне підвищення активності амінотрансфераз (АЛАТ 42 Од/л, АсАТ – 46 Од/л). Інші показники біохімічного аналізу крові знаходились у межах нормальних коливань: активність ГГТП – 28 Од/л, ЛФ – 54 Од/л, вміст загального білірубину 6,3 мкмоль/л, креатиніну – 78 мкмоль/л, сечовини – 4,9 ммоль/л, кальцію – 2,39 ммоль/л у сироватці крові.

Одночасно концентрація NANA у сироватці крові становила 1,98 ммоль/л, цитруліну 50,18 мкмоль/л, рівень аргініну 93,86 мкмоль/л, аргінази 3,56 ммоль/л, активність каталази 15,05 мккат/л, рівень ТБК-реактантів – 1,44 ммоль/л.

Хворій встановлено клінічний діагноз: С90.0 Множинна міелома IgG-Lambda, III А стадія (Durie, Salmon), вперше виявлена, з ураженням кісток черепа, шийного та грудного відділів хребта (порушення кісткової структури тіл С₆-С₇, Th₆-Th₇ хребців), тазової кістки справа, правої стегнової кістки.

Пацієнтці відповідно до стандартів curaції хворих на ММ призначено і проведено ХТ відповідно до режиму VCD: ендоксан 1000 мг на добу, бортезоміб 9,2 мг підшкірно, дексаметазон 160 мг. В якості супровідної терапії хворій було призначено: золедронову кислоту 4 мг 1 раз в 4 тижні (з метою профілактики літичних деструкцій кісток); алопурінол 300 мг на добу (зادля превенції синдрому лізису пухлини); пантопразол 40 мг/добу вранці (з метою профілактики ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони на фоні дексаметазону), кардіомагніл 75 мг на добу (з метою превенції тромботичних ускладнень); неовітам (з метою профілактики нейропатії).

Відповідно до рекомендацій нашого дослідження пацієнтка отримувала додатково з метою профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки та кишківника LOLA 40 г/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 5 г 3

рази на день, розчинивши вміст саше у 200 мл води, 20 днів та альфлорекс 1 капс на добу.

На 56-й день спостереження відмічалось значне покращення загального самопочуття пацієнтки, зменшилась загальна слабкість, задишка при фізичному навантаженні, вираженість болю у кістках. Одночасно пацієнтка зазначала зменшення абдомінального болю, явищ метеоризму, нормалізацію консистенції випорожнень.

В загальному аналізі пацієнтки зберігалась анемія середнього ступеня (гемоглобін 108 г/л), всі інші показники знаходились у межах нормальних значень. В біохімічному аналізі крові під дією специфічного лікування спостерігалась нормалізація рівня загального білку (загальний білок 79,5 г/л) та активності амінотрансфераз (активність АлАТ – 17 Од/л, АсАТ – 27 Од/л, ГГТП – 30 Од/л, ЛФ – 43 Од/л у сироватці крові). Спостерігався стабільний рівень загального білірубіну (6,9 мкмоль/л), креатиніну (57 мкмоль/л), сечовини (4,7 ммоль/л), кальцію (2,39 ммоль/л).

На фоні проведення ХТ спостерігалось помірний оксидативний стрес, який характеризувався зменшенням активності каталази у 1,2 раза (12,38 мккат/л), рівня у ТБК-реактивних у 1,05 раза (1,51 ммоль/л). Відмічено відсутність значущих змін рівня цитруліну (48,2 мкмоль/л проти 50,18 мкмоль/л) та NANA (2,08 ммоль/л проти 1,98 ммоль/л) у сироватці крові пацієнтки, що свідчить про ефективну профілактику цитотоксичного впливу специфічної ХТ на ентероцити кишківника за умов профілактичного призначення комбінації LOLA та *Bifidobacterium infantis* 35624.

Спостерігався стабільний рівень аргініну (92,7 мкмоль/л проти аргініну 93,86 мкмоль/л) із помірним підвищенням активності аргінази (3,67 ммоль/л проти 3,56 ммоль/л).

Отже, даний клінічний випадок підтверджує отримані нами результати дослідження. Враховуючи високий ризик розвитку вторинних цитостаїк-індукованих уражень печінки і кишківника пацієнтам даної категорії доцільно до складу терапії супроводу включати LOLA та *Bifidobacterium infantis* 35624.

Даний підхід дозволяє знизити прояви оксидативного стресу як провідного патогенетичного механізму формування гепатотоксичних реакцій та ушкодження структурних елементів кишківника із вторинною дисфункцією ентероцитів.

На сьогоднішній день добре відомо, що LOLA володіє потужним антиоксидатним ефектом. LOLA здатен підвищувати рівень глутаміну та глутатіону, таким чином забезпечуючи відновлення та підтримання антиоксидатного захисту. Згідно з сучасними дослідженнями пробіотики, а саме *Bifidobacterium infantis* 35624 також мають значну антиоксидантну дію та здатні підвищувати рівень каталази та супероксид дисмутази [35, 45, 65, 151, 165]. Оскільки основним патогенетичним механізмом хіміотерапевтично-індукованого ураження кишківника є оксидативний стрес, призначення LOLA та *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ у пацієнтів із ММ дозволяє ефективно попереджувати розвиток вторинних цитостатиик-індукованих порушень резистентності слизової оболонки ГТ та уражень ентероцитів.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The role of L-ornithine-L-aspartate in prophylaxis of cytostatic-induced liver injury in patients with multiple myeloma. *Світ медицини та біології*. 2021;4(78):100-104. doi: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-100-104.
2. 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. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;LXXIII(Issue6):1087-92.
3. Скрипник РІ, Маслова ГС. L-орнітин-l-аспаратат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(2.1), 78-82.
4. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці

цитостатичної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2018;6(104):29-33.
DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29>

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведення специфічної ХТ у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання продовжує залишатись складною проблемою, оскільки введення хімотерапевтичних препаратів асоціюється з високим ризиком розвитку ураження органів та систем організму, у тому числі кишківника та печінки [24, 34, 51, 57, 77, 103, 148]. На сьогоднішній день доведено, що більшість хімотерапевтичних препаратів здатні призводити до ураження ШКТ [61, 76, 77, 121]. Хімотерапевтично-індукований мукозит уражує ГІТ на всьому протязі та може бути поділений на оральний мукозит та інтестинальний мукозит [33, 53, 77]. У більшість хворих, які отримують ХТ можна очікувати розвиток мукозиту, що робить мукозит прогнозованим і потенційно превентивним ускладненням ХТ [76, 77]. На теперішній час наявні лише поодинокі дослідження, що присвячені патогенезу та клінічним проявам інтестинального мукозиту, що обумовлено тяжкістю прямої оцінки уражень нижніх відділів ГІТ у онкологічних хворих [88, 137, 210]. Одним з основних механізмів розвитку цитостатик-індукованого мукозиту є оксидативний стрес. Останній відіграє провідну роль у розвитку власне гематологічних пухлин. Підвищення продукції РСК може стимулювати ріст пухлини, впливати на її хіміорезистентність та індукувати активацію процесів загибелі клітини, що лежить в основі лікування онкологічних захворювань [141, 145, 176, 213]. На імовірність розвитку ускладнень ХТ впливає наявність супутніх захворювань у пацієнта. З цієї точки зору особливого значення має дослідження ролі надмірної маси тіла і ожиріння у формуванні цитостатик-індукованих уражень ГІТ. На сьогоднішній день оксидативному стресу приділяють вагому роль у патофізіологічних механізмах розвитку НАСГ. Так, за даними численних досліджень проведених як на людській популяції так і на моделях тварин, показаний сильний зв'язок між рівнем оксидативного ураження та тяжкістю НАСГ [7, 47]. Також доведено, що НАСГ належить до факторів ризику виникнення медикаментозно-індукованих гепатотоксичних реакцій незалежно від природи ксенобіотика [7, 8, 139, 162, 183].

З метою дослідження патогенетичних і гістоморфологічних особливостей формування цитостатик-індукованих ентеротоксичних та гепатотоксичних реакцій на фоні НАСГ, нами було проведено експериментальне дослідження, в якому на першому етапі виконували моделювання НАСГ за власно розробленим способом. Щури дослідної групи на протязі 63 днів споживали висококалорійну дієту, що містила 42,8% суміші олій (вершкової 72,5% 0,01 кг, олії соняшnikової рафінованої 0,01 кг, олії пальмової 0,01 кг). В якості єдиного джерела рідини для експериментальних тварин застосовували 4% водний розчин фруктози [9]. Даний метод моделювання НАСГ максимально наближений до типової західної дієти, що переважно складається з висококалорійних продуктів та напоїв, що містять високу кількість моносахаридів. Висококалорійна дієта дозволяє у повній мірі відтворити патогенетичні механізми формування НАСГ у експериментальних тварин, які б були максимально наближені до таких у людській популяції. Даний спосіб моделювання НАСГ може застосовуватись у експериментальних дослідженнях на щурах, оскільки не викликає тяжких пошкоджень тканин печінки та відповідає основним вимогам, а саме є простим у відтворенні, не потребує великої затрати коштів і часу та є максимально наближеним до перебігу НАСГ у людини [9].

З метою відтворення цитостатик-індукованого ураження кишківника на другому етапі експериментальної частини дослідження був застосований доксорубіцин. Доксорубіцин належить до антрациклінових антибіотиків і є одним із найефективніших цитотоксичних препаратів у лікуванні як солідних так і гематологічних злоякісних пухлин, у тому числі і Ходжкінської і неходжкінських злоякісних лімфом, гострих та хронічних лейкемій [55, 118, 188]. На даний час встановлено два основних протипухлинних механізмів дії доксорубіцину. Один із них пов'язаний із властивістю доксорубіцину спричинювати деградацію топоізомерази II, таким чином порушуючи процес репарації ДНК, та спричинюючи її деградацію [76, 117]. Другий механізм дії пов'язаний з індукцією оксидативного стресу, що вражає як клітинну

мембрану та ДНК клітини, так і численні протеїни, а саме НАДН-дегідрогеназу, синтазу оксиду азота, ксантин оксидазу, глутатіонпероксидазу, каталазу та супероксиддисмутази [188, 198]. Так НАДФН-цитохром P-450 конвертує доксорубіцин до семіхінонового радикалу, що у свою чергу ініціює продукцію супероксид аніону та гідроксильних радикалів, які і спричинюють перекисне окиснення ліпідів [72, 186, 198]. Проте поряд з високою ефективністю доксорубіцин володіє і високою токсичністю [111, 198]. Відтворення доксорубіцин-індукованого ураження кишківника у щурів із НАСГ та інтактною печінкою дозволило дослідити у порівняльному аспекті головні патогенетичні та гістоморфологічні особливості ентеротоксичності.

Введення доксорубіцину щурам, що знаходились на стандартному раціоні в кумулятивній дозі 15 мг/кг призводило до підвищення процесів вільнорадикального окиснення. На фоні введення доксорубіцину у щурів було зафіксовано підвищенням концентрації ТБК-реактивів у 2,1 раза ($p < 0,05$) з одночасним зниженням активності каталази у 3,48 раза ($p < 0,05$) у гомогенаті тонкого кишківника та підвищений рівень ТБК-реактивів у 1,76 раза ($p = 0,0004$) у гомогенаті товстого кишківника порівняно з контрольною групою. При цьому у щурів, що знаходились на висококалорійній дієті, введення доксорубіцину також призвело до підвищення рівня ТБК-реактивів у 1,67 раза ($p < 0,05$) з одночасним зниженням активності каталази у 3,62 раза ($p < 0,05$) у гомогенаті тонкого кишківника порівняно з щурами, що отримували висококалорійний раціон. Підвищення рівня ТБК-реактивів може бути пов'язано з доксорубіцин-індукованим оксидативним стресом. ТБК-реактанти або малоновий діальдегід є високореактивною сполукою, що має дві альдегідні групи. Альдегідні групи МДА здатні реагувати зі сполуками, що містять аміногрупи, у тому числі із антиоксидантними ферментами, що призводить до зниження їх антиоксидантної активності. [110, 187]. Відомо, що доксорубіцин індукує продукцію вільних радикалів, що спричинюють пошкодження ДНК. Більше того, доксорубіцин здатний напряму уражати клітинну мембрану шляхом приєднання до протеїнів плазми крові, що

спричинює ензимну електронну редукцію доксорубіцину та стимулює формування РСК з вільними гідроксильними радикалами. Причому вільні радикали спричиняють небезпечні побічні ефекти пов'язані з прийомом препарату, через ті ж механізми, що роблять доксорубіцин сильним протираковим препаратом [110, 117, 188].

Подібні результати були отримані і у моделях, що вивчали кардіотоксичність, нефротоксичність та гепатотоксичність доксорубіцину. Інфузія доксорубіцину призводила до підвищення рівня МДА та зниження рівня антиоксидантних ферментів, як каталаза, супероксид дисмутази та глутатіону у міокарді серцевої тканини та печінковій тканині [72, 111, 117, 138, 166]. Аналогічні зміни були зафіксовані і у нирковій тканині, інфузія доксорубіцину характеризувалась підвищенням рівня оксидативного стресу про що свідчило підвищення рівня МДА та виснаженням антиоксидантного захисту, свідченням чого було зниження рівня каталази, супероксид дисмутази та глутатіону [110, 198].

Підвищення продукції вільних радикалів з часом призводить до виснаження антиоксидантного захисту, свідченням чого є зниження рівня каталази. Необхідно зазначити, що на сьогоднішній день відсутні дослідження впливу доксорубіцину на стан антиоксидатної системи у тканинах тонкого та товстого кишківника. Однак доведено, що розвиток оксидативного стресу в тканинах кишківника супроводжується підвищенням концентрації МДА та зниженням рівня каталази [112, 184, 203]. Введення доксорубіцину щурам з нормальною масою тіла супроводжувалося підвищенням рівня NANA у 1,66 раза ($p < 0,05$) в тканинах тонкого кишківника порівняно з контролем. Аналогічні зміни спостерігали і у щурів, які отримували висококалорійний раціон, на фоні введення доксорубіцину концентрація NANA підвищувалась у 1,23 раза ($p < 0,05$) у гомогенаті тонкого кишківника та у 1,66 раза ($p < 0,05$) – у гомогенаті товстого кишківника порівняно з щурами із надмірною масою тіла, яким не вводили доксорубіцин. Підвищення рівня NANA є свідченням пошкодження слизової оболонки тонкого кишківника на фоні доксорубіцин-

індукованого оксидативного стресу, що може бути ознакою розвитку мукозиту кишківника [184-186].

На фоні введення доксорубіцину розвивалась дисфункція кишківника свідченням чого було зниження рівня цитруліну у крові експериментальних тварин. Цитрулін – це амінокислота, що синтезується з глютаміну. При цьому 95% усього цитруліну плазми крові синтезується ентероцитами кишківника [52]. З огляду на дані особливості метаболізму цитруліну він може розглядатися як біомаркер інтестинального ураження, оскільки він дозволяє неінвазивним шляхом оцінити ступінь зменшення маси функціонуючих ентероцитів [88, 107, 175, 210]. У щурів, які отримували стандартний раціон віварію, введення доксорубіцину призводило до зниження рівня цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника у 2,76 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем, а у щурів, що знаходились на висококалорійному раціоні – у 1,45 раза ($p < 0,05$) відносно контрольної групи експериментальних тварин із надмірною масою тіла. При цьому не залежно від отриманого раціону харчування введення доксорубіцину супроводжувалось зниженням концентрації цитруліну у крові експериментальних тварин. У щурів з нормальною масою тіла на фоні введення доксорубіцину рівень цитруліну плазми зменшувався у 1,43 раза ($p < 0,05$), а у щурів із надмірною масою тіла – у 1,32 раза ($p < 0,05$) порівняно із відповідним контролем. Зниження рівня цитруліну крові можна пояснити ентеротоксичною дією доксорубіцину. Оскільки цитрулін продукується в мітохондріях ентероцитів, рівень цитруліну в гомогенаті тонкого кишківника залежить від функціональної здатності мітохондрій синтезувати цитрулін. Введення доксорубіцину індукує тяжкий оксидативний стрес, що супроводжується продукцією ТБК-реактивних речовин, РСК та виснаженням антиоксидантних систем. Дисбаланс між збільшенням продукції прооксидативних сполук та прогресивним зменшення антиоксидантів призводить до надлишкового накопичення РСК у клітині. Збільшення концентрації РСК призводить до розвитку мітохондріальної дисфункції [111, 130, 210], яка спричинює підвищення продукції мітохондріальних РСК, що у

свою чергу порушує електронний транспортний ланцюг мітоходнрії та призводить до надлишкової продукції супероксид аніону [70, 117, 126]. Підвищення продукції мітохондріальних РСК та супероксид аніону посилює оксидативний стрес, тим самим утворюючи порочне коло [130]. Більше того, доксорубіцин має прямий токсичний вплив на мітоходрії клітин. Одразу декілька досліджень продемонстрували механізми розвитку доксорубіцин-індукованих порушень мітохондріального клітинного дихання у експериментальних тварин [72, 78, 111, 117]. Також доксорубіцин призводить до накопичення заліза в мітохондріях, що може призвести до реакції Фентона з гіперпродукцією РСК та порушенням мітохондріальної проникності [72, 111, 117]. Розвиток мітохондріальної дисфункції на фоні введення доксорубіцину може призводити до зниження продукції цитруліну, свідченням чого було зниження концентрації цитруліну у ентероцитах тонкого кишківника та плазмі крові. Зниження цитруліну у плазмі крові може бути обумовлене дисфункцією ентероцитів без розвитку їх некрозу. Так, у дослідженні на критичних хворих, було показано, що патологічні зміни у тонкому кишківнику можуть призводити до підвищення парацелюлярної проникності без прямого ураження ентероцитів. Таким чином, у даних хворих розвивалася дисфункція ентероцитів без зменшення загальної ентероцитарної маси [88].

Патогенез доксорубіцин-індукованої дисфункції ентероцитів може бути пов'язаний саме із розвитком мітохондріальної дисфункції на фоні оксидативного стресу. Відомо, що цитрулін продукується у мітохондріях ентероцитів, відповідно доксорубіцин-індукована мітохондріальна дисфункція призводить до зниження синтезу і секреції цитруліну [52]. На сьогоднішній день немає клінічних досліджень, які б вивчали зміну рівня цитруліну на фоні введення доксорубіцину. Проте існують експериментальні на моделях щурів та собак, які демонструють дозо-залежне зниження цитруліну під дією доксорубіцину, що підтверджує отримані нами результати [88, 107].

Протягом останніх десятиліть були проведені експериментальні і клінічні дослідження, спрямовані на розробку методів профілактики токсичних ефектів доксорубіцину [111, 121, 166, 198]. Оскільки одним із основних патогенетичних механізмів доксорубіцин-індукованого ураження є оксидативний стрес, введення сполук із антиоксидантними властивостями може знизити частоту розвитку ентеротоксичних та гепатотоксичних реакцій. З метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень кишківника нами був застосований SAME, що має виражені антиоксидантні властивості.

З результатами нашого дослідження у щурів, які отримували стандартний раціон віварію, введення SAME на фоні доксорубіцину дозволило зменшити тяжкість доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу, що характеризувалось у гомогенаті тонкого кишківника зниженням рівня ТБК-реактантів у 1,52 раза ($p < 0,05$) за одночасного зростання активності каталази у 1,68 раза ($p < 0,05$) порівняно з щурами, які на фоні доксорубіцину отримували плацебо. Аналогічні результати були отримані і у гомогенаті тонкого кишківника щурів, які знаходились на висококалорійному раціоні, а саме введення SAME на фоні доксорубіцину знижувало рівень ТБК-реактантів у 1,3 раза ($p < 0,05$) та приводило до зростання активності каталази у 2,29 раза ($p < 0,05$) порівняно із щурами, які на фоні доксорубіцину отримували плацебо.

Проведення корекції SAME на фоні введення доксорубіцину не залежно від раціону харчування щурів дозволяло ефективно пригнітити оксидативний стрес, що підтверджувалось у гомогенаті товстого кишківника зниженням вмісту ТБК-реактантів у щурів із нормальною масою тіла у 1,67 раза ($p < 0,05$), а у щурів із надмірною масою тіла – у 1,16 раза ($p < 0,05$) порівняно із відповідною групою експериментальних тварин, яким вводили тільки антрацикліновий антибіотик. Отримані нами результати співпадають із результатами інших досліджень, які підтверджують зменшення продукції РСК під дією SAME [115, 129, 214, 216].

Пригнічення доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу на фоні дії SAME у щурів з нормальною масою тіла дозволило зменшити тяжкість

ураження слизової оболонки тонкого кишківника, свідченням чого було зниження у гомогенаті тонкого кишківника щурів із нормальною і підвищеною масою тіла концентрації NANA у 1,58 раза ($p < 0,05$) та 1,21 раза ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні із відповідною групою щурів, яким вводили тільки антрацикліновий антибіотик. Роль оксидативного стресу в ураженні слизової оболонки кишківника підтверджувалась наявністю прямого кореляційного зв'язку між рівнем NANA та концентрацією ТБК-реактивів у гомогенаті тонкого кишківника щурів із НАСГ ($r = +0,87$; $p = 0,001$). Отримані нами результати співпали із результатами інших досліджень, що демонструють роль оксидативного стресу у виникненні уражень слизової оболонки ГІТ [37, 61, 135, 204]. Антиоксидантні властивості SAME дозволили у щурів, які отримували висококалорійний раціон, знизити рівень NANA у гомогенаті товстого кишківника у 1,79 раза ($p < 0,05$) порівняно із щурами, яким на фоні доксорубіцину вводили плацебо.

До того ж у щурів, яким вводили SAME на фоні доксорубіцину, спостерігалось зростання вмісту цитруліну у гомогенаті тонкого кишківника за умов нормальної маси тіла експериментальних тварин – у 1,54 раза ($p < 0,05$) та підвищеної маси тіла – у 1,22 раза ($p < 0,05$) порівняно з відповідною групою щурів, що отримували на фоні антрациклінового антибіотику плацебо. Доказом впливу оксидативного стресу ураження ентероцитів може бути зворотній кореляційний зв'язок між рівнем цитруліну та концентрацією ТБК-реактивів у гомогенаті тонкого кишківника щурів, які отримували висококалорійний раціон ($r = -0,598$; $p = 0,068$). У щурів, що знаходились на стандартному та висококалорійному раціоні, введення SAME на фоні доксорубіцину приводило до зростання концентрації цитруліну крові 1,29 раза ($p < 0,05$) та 1,41 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із експериментальними щурами із нормальною і підвищеною масою тіла, які отримували на тлі антрациклінового антибіотику плацебо.

Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників, які підтверджують провідну роль оксидативного стресу у формуванні

доксорубіцин-індукованих уражень органів і систем організму та засвічують виражений антиоксидантний ефект SAME, який дозволяє використовувати його у клінічній практиці з метою попередження цитотоксичної дії препаратів програмної ХТ [154, 161, 201, 216].

Таким чином, за результатами експериментальної частини нашого дослідження провідним патогенетичним механізмом формування уражень тонкого і товстого кишківника є прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, що зафіксований як у щурів, що знаходились на стандартному раціоні, так і у щурів, яким проводили моделювання НАСГ. До того ж максимальної вираженості оксидативний стрес сягає у тонкому кишківнику, що супроводжується порушеннями резистентності його слизової оболонки та ознаками змін структурної цілісності та функціональної здатності ентероцитів. Нами було підтверджено значення показників рівня цитруліну і NANA сироватки крові як маркерів цитотоксичного пошкодження тонкого та товстого кишківника. Доведено, що застосування SAME на фоні доксорубіцину приводить до зменшення токсичної дії доксорубіцину .

На першому етапі клінічної частини дослідження нами було проведено визначення частоти і характеру уражень печінки на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань, а саме В-ХЛЛ, В-НЗЛ, ММ із клінічними ознаками ураження кишечника у вигляді діарейного синдрому та метеоризму. Під час первинного обстеження нами виявлено, що ураження біохімічних печінкових тестів на фоні ММ спостерігались частіше, ніж на тлі В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів (86,8% проти 35,13%, $\chi^2(1, N=75) = 21,13$; $p < 0,00001$), даний факт може бути зумовлений інтоксикаційним, гіпервіскозним синдромом із тяжкими порушеннями мікроциркуляції, а також частим ураженням нирок під час прогресії ММ. На фоні В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів спостерігався холестатичний тип ураження печінки, що характеризувалось зростанням у сироватці крові пацієнтів активності ГГТП у 1,93 раза ($p < 0,05$) та вмісту загального білірубіну – у 2,03 раза ($p < 0,05$) порівняно із нормою. Одночасно на фоні прогресії ММ зафіксовано ураження

печінки цитолітичного типу, що підтверджувалось підвищенням активності АЛТ та ГГТП у сироватці крові пацієнтів у 2,58 рази ($p < 0,05$) та у 1,96 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно із показниками практично здорових осіб. Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників, які фіксують розвиток вторинних уражень печінки як у хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ із малих лімфоцитів, так і на фоні активної ММ. Так, прогресія хронічних лімфопроліферативних захворювань супроводжується порушенням структури та функціонального стану печінки у 15-40% пацієнтів, що переважно характеризується змінами у печінкових біохімічних тестах. Особливістю уражень печінки у пацієнтів даного профілю відсутність чіткої клінічної симптоматики [157, 164, 202].

Супутнє ураження нирок діагностовано у 8,1% (3/37) хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів. Виявлено зростанням рівня сечовини сироватки крові у пацієнтів даної категорії у межах I ступеню за СТСАЕ. Проте середні значення рівня креатиніну підвищувались у 1,75 рази ($p < 0,05$), а сечовини – у 1,9 рази ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами.

Одночасно ураження нирок зафіксовано у 48,57% (17/35) хворих активною ММ, що достовірно частіше, ніж у пацієнтів із на В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів ($\chi^2(1, N=75)=12,86; p=0,0003$). Під час первинного обстеження концентрація креатиніну і сечовини у сироватці крові хворих на ММ зростала у 1,94 та 2,02 рази ($p < 0,05$) порівняно із нормою. Отримані нами результати співпали із даними інших дослідників, які засвідчують високу частоту вторинної нефропатії на фоні ММ і її значення у прогнозі відповіді на ХТ та виживаності пацієнтів [40, 41, 68, 84, 140, 143].

Ураження печінки і нирок у пацієнтів із ММ може бути також зумовленим розвитком гіперпротеїнемії та гіперкальціємії. За результатами нашого дослідження у сироватці крові пацієнтів даної категорії рівень загального білку і кальцію зростав у 1,22 та 1,1 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно із нормою, що співпадає з даними інших дослідників, які демонструють високу частоту гіперкальціємії на фоні прогресії ММ та

відмічають її значення як маркера виживаності [46, 50, 59, 68, 140, 163, 167]. Наявність ураження нирок до початку ХТ, гіперкальціємії, гіперпротеїнемії також можна розглядати як фактор ризику подальшого розвитку цитостатик-індукованих нефротоксичних реакцій. З огляду на те, що ураження печінки може потенціювати ураження нирок, у хворих на ММ під час проходження ХТ є високий ризик розвитку тяжких гепатотоксичних та нефротоксичних реакцій, що може призвести до гепаторенального синдрому.

Нами було проведено визначення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у хворих із прогресією хронічних лімфопроліферативних захворювань. У нашому дослідженні при первинному обстеженні хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів та ММ концентрація ТБК-реактивних зростала у 1,38 та 1,9 рази ($p < 0,05$) порівняно із нормою, отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників, які свідчать про активацію оксидативного стресу на фоні онкологічних та онкогематологічних захворювань та зазначають їх значення у прогресуванні пухлин, формуванні резистентності до ХТ [208, 215].

За даними нашого дослідження до ХТ не зафіксовано статистично значущих змін активності каталази у сироватці крові хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Проте за даними більшості досліджень зростання продукції агресивних вільних радикалів на фоні канцерогенезу супроводжується виснаженням антиоксидантних систем, у тому числі і каталази [124, 176, 208, 211, 213, 215].

Формування оксидативного стресу на фоні прогресії В-ХЛЛ та В-НЗЛ призводило до порушення резистентності слизового бар'єру кишечника, яке характеризувалось зростанням у сироватці крові концентрації NANA у 1,25 рази ($p < 0,05$) порівняно із нормою. Одночасно у сироватці крові пацієнтів із симптоматичною ММ не зафіксовано достовірного підвищення вмісту NANA ($p > 0,05$) відносно практично здорових осіб. Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників, які демонструють порушення захисних властивостей слизової оболонки ГІТ під дією онкогематологічного

процесу Оскільки NANA є вуглеводним компонентом протективних білків слизового бар'єру, підвищення концентрації NANA у плазмі крові може бути свідченням ушкодження слизової оболонки кишківника [172, 184-186].

При первинному обстеженні у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ та ММ концентрація цитруліну у сироватці крові зменшувалась у 1,2 раза ($p < 0,05$), тобто можна думати про появу дисфункції ентероцитів кишківника на фоні розгорнутої клінічної картини гемобластозу.

Отже, прогресія В-ХЛЛ, В-НЗЛ та ММ призводила до формування поліорганних уражень, що зумовлено як інфільтрацією органів і тканин організму пухлиною, явищами інтоксикації, а також рядом специфічних порушень, а саме гіперпротеїнемією, гіперкальціємією та іншими. У обстежених пацієнтів нами зафіксовано виникнення уражень печінки, нирок та кишківника, важливим патогенетичним механізмом розвитку яких було формування оксидативного стресу. Отримані нами дані співпадають з даними інших дослідників [109, 130, 192, 215].

На 56-й день спостереження накопичення кумулятивної дози препаратів цитостатичного ряду приводило до порушень біохімічних печінкових тестів у 76,9% (10/13) хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ, а за умов включення за умов включення до складу терапії супроводу SAME та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 порушення функціонального стану печінки фіксували у 16,7% та 15,4% відповідно. Отже, призначення SAME (16,7% проти 76,9%, $\chi^2(1, N=25) = 9,07$; $p=0,002$). та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 (15,4% проти 76,9%, $\chi^2(1, N=26) = 9,07$; $p=0,002$) дозволяє знизити частоту розвитку цитостаик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Важливо, що у даному випадку порушення біохімічних печінкових тестів спостерігались у пацієнтів і до проведення специфічної терапії. Отже, на нашу думку первинні порушення функціонального стану печінки є важливим фактором ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій у пацієнтів із В-ХЛЛ та В-НЗЛ. Важливо, що цитостатик-індуковані гепатотоксичні реакції характеризувались змішаним типом ураження печінки,

зростанням активності ГГТП, ЛФ та АЛТ у 1,6, 1,8 та 1,5 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно із первинним обстеження пацієнтів даної підгрупи. Отримані нами результати співпали із даними інших дослідників [24, 51, 142, 148, 194, 202].

Проведення ХТ, зменшення об'єму пухлинної маси, вираженості явищ інтоксикації привело до нормалізації показників креатиніну і сечовини у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ порівняно, до складу терапії супроводу яких було включено комбінацію SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624. Отже, застосування профілактичної терапії у вигляді SAME та комбінації SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624 сприяє ефективній профілактиці порушень функціонального стану печінки та нирок у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання при проведенні ХТ [93, 115, 154, 155, 165].

На 56-й день спостереження у хворих на ММ порушення біохімічних печінкових тестів холестатичного типу зареєстровано у 91,6% (11/12) пацієнтів, що характеризувалось підвищенням у сироватці крові активності ГГТП та ЛФ у 1,8 та 2 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно з первинним обстеженням. Підвищення рівня печінкових ферментів у пацієнтів даної категорії є свідченням гепатотоксичного ефекту цитостатичних препаратів, що входять до програмної ХТ ММ. Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників. На сьогоднішній час у лікуванні хворих з ММ найбільш часто застосовують наступні препарати: бортезоміб, карфлізоміб, талідомід та його аналоги, леналідомід, циклофосфамід, дексаметазон та доксорубіцин. Більшість із них гепатотоксичну побічну дію [83, 163, 181, 190]. Бортезоміб-індуковане ураження печінки у більшості випадків призводить до холестатичного типу ураження печінки, що характеризується підвищенням рівня ЛФ [103, 154, 202].

На 56-й день лікування зафіксовано, що призначення LOLA на фоні ХТ пацієнтам із ММ дозволило зменшити частоту порушень біохімічних печінкових тестів порівняно із первинним обстеженням хворих даної підгрупи

($\chi^2(1, N=24)=10,97$; $p=0,0009$) та пацієнтами, які не отримували LOLA ($\chi^2(1, N=25)=17,63$; $p=0,00002$). Одночасно комбіноване призначення LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 у хворих на ММ привело ефективно зменшити ризик розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій порівняно із первинним обстеженням хворих даної групи ($\chi^2(1, N=24)=15,47$; $p=0,00008$) та пацієнтами, які не отримували корекції терапії супроводу ($\chi^2(1, N=25)=17,63$; $p=0,00002$). До того ж на фоні LOLA та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 активність АЛТ знижувалась у 1,98 та 1,8 рази ($p<0,05$) відповідно, АСТ – у 1,49 та 1,43 рази ($p<0,05$) відповідно, ГГТП – у 2,09 та 3,3 рази ($p<0,05$) відповідно, ЛФ – у 1,64 та 1,38 рази ($p<0,05$) порівняно із пацієнтами, які отримували ХТ без включення LOLA та його комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624.

Отримані нами результати співпадають із даними інших авторів, які доводять роль препаратів пробіотичного ряду у превенції цитостатик-індукованих уражень слизової оболонки ГТ. Враховуючи доведену роль порушень мікробіоценозу кишківника у виникненні вторинних уражень печінки, включення *Bifidobacterium infantis* 35624 до складу лікувального комплексу дозволяє посилити метаболічний ефект SAME та LOLA [27, 42, 135, 144, 195].

За результатами нашого дослідження проведення ХТ у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ та ММ асоціювалось із посиленням оксидативного стресу, що характеризувалось зростанням у сироватці крові концентрації ТБК-реактивів у 1,28 та 1,58 рази ($p<0,05$) відповідно, за одночасного зниження активності каталази у 1,13 рази ($p<0,05$) порівняно із первинним обстеженням пацієнтів даних підгруп. Отримані нами результати співпали із даними інших дослідників, які підтверджують індукцію оксидативного стресу під дією цитостатичних препаратів, а саме бортезомібу, доксорубіцину [111, 117, 213, 215]. Більше того, нові цитостатичні препарати, що розробляються для удосконалення ХТ, направленні на локальне посилення оксидативного стресу,

що має потенціювати протипухлинні властивості інших протипухлинних агентів [130].

Додаткове введення сполук з антиоксидативними властивостями може знизити тяжкість оксидативного стресу, що дозволить зменшити продукцію PCK та знизити швидкість прогресії онкогематологічного процесу, особливо у випадках з рефрактерними неоплазіями. [92, 109, 129, 154, 197]. У хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ, що отримували SAME на фоні ХТ, рівень ТБК-реактивів знижувався у 1,39 раза ($p < 0,05$) порівняно із хворими, яким не призначали SAME у якості терапії супроводу. У хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ, що отримували комбінацію SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624 рівень ТБК-реактивів при вторинному обстеженні знижувався у 1,15 раза ($p < 0,05$) порівняно з первинним обстеженням пацієнтів даної підгрупи та у 1,46 раза ($p < 0,05$) відносно показників хворих на ММ, які отримували лише ХТ.

Одночасно у пацієнтів із ММ включення LOLA у складі комплексної терапії дозволило досягти зменшення рівня ТБК-реактивів у 1,33 раза ($p < 0,05$) порівняно із підгрупою хворих, яким не вводили LOLA на фоні ХТ. Результати нашого дослідження співпали із даними інших авторів, які підтверджують ефективність прийому антиоксидантних препаратів у попередженні хіміотерапевтично-індукованих ускладнень органів і систем організму [45, 102, 116].

За умов комбінованого застосування LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 рівень ТБК-реактивів у сироватці крові хворих на ММ знижувався у 1,56 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, яким призначали тільки ХТ, та у 1,17 рази ($p < 0,05$) відносно хворих, до складу терапії супроводу котрих включали тільки LOLA.

Отримані нами данні співпадають із результатами інших дослідників, які підтверджують роль пробіотиків у попередженні розвитку і вираженості оксидативного стресу за рахунок нормалізації складу мікробіоти. Показано, що *Lactobacillus fermentum*, *L. Plantarum* приводять до покращення стану антиоксидантного захисту шляхом підвищення рівня супероксид дисмутази,

глутатіон пероксидази, каталази [28, 135, 144, 152, 195]. Пробиотики знижують доксорубіцин-індукований оксидативний стрес та підвищують загальну антиоксидантну активність плазми крові [101, 135]. Пробиотики здатні продукувати різноманітні метаболіти, що володіють антиоксидантною дією, а саме глутатіон, бутират та фолат [58, 160, 217]

Розвиток хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ та ММ супроводжувався ураженням слизової оболонки кишківника, про що свідчило зростання у сироватці крові концентрації NANA у 1,24 та 1,43 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із первинним обстеженням.

Зменшення тяжкості оксидативного стресу на фоні SAME супроводжувалось у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ зниженням концентрації NANA у 1,14 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими, яким не призначали SAME. Аналогічні зміни були виявлені у хворих на ММ, що отримували LOLA, а саме рівень NANA зменшувався у 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, котрим не вводили LOLA на фоні ХТ. Антиоксидантні властивості SAME та LOLA доведені численними експериментальними та клінічними дослідженнями [45, 92, 102, 116, 129, 154, 197].

Комбіноване застосування SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ у хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ приводило до зниження концентрації NANA у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, що отримували тільки ХТ, та у 1,14 раза ($p < 0,05$) відносно хворих, яким до складу терапії супроводу включали SAME без пробіотика. Аналогічні зміни були відмічені і у хворих на ММ. За умов комбінованого застосування LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ рівень NANA у сироватці крові хворих на ММ знижувався у 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, котрі отримували тільки ХТ, та у 1,08 раза ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, яким до складу терапії супроводу включали LOLA без *Bifidobacterium infantis* 35624. Отримані нами дані співпадають із

результатами інших дослідників, які зазначають протективні властивості препаратів пробіотичного ряду [27, 28, 35, 42, 47, 82]

Ураження слизової оболонки кишківника супроводжувалось розвитком хіміотерапевтично-індукованої дисфункції ентероцитів, свідченням чого було зниження рівня цитруліну у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ та ММ у 1,66 та 1,68 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з первинним обстеженням. Отримані нами результати співпали із даними інших дослідників, які демонстрували розвиток цитостатик-індукованих поліорганичних уражень у вигляді уражень кишківника. Порушення цілісності ентероцитів можна діагностувати шляхом визначення концентрації цитруліну у сироватці крові [64, 88, 107, 137, 174].

Свідченням ентеропротективного ефекту антиоксидантів на фоні ХТ може бути у хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ під дією SAME зростання рівня цитруліну сироватки крові у 1,23 рази ($p < 0,05$) з пацієнтами, яким до складу терапії супроводу не включали SAME. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем цитруліну та концентрацією NANA сироватки крові у пацієнтів, яким призначали SAME на фоні ХТ ($r = -0,725$; $p = 0,008$ за Пірсоном). У хворих на ММ спостерігали аналогічні зміни. На 56-й день спостереження у хворих на ММ, яким у якості супровідної терапії призначали LOLA, концентрація цитруліну сироватки крові зростала у 1,33 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, яким не вводили LOLA на фоні ХТ. Отримані нами дані співпадають із результатами інших дослідників, які зазначають особливе значення включення препаратів антиоксидантної дії до складу терапії супроводу онкологічних та онкогематологічних захворювань [45, 102, 116].

Одночасно комбіноване застосування SAME та *Bifidobacterium infantis* 35624 у хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ дозволило підвищити концентрацію цитруліну сироватки крові у 1,38 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, котрі на отримували у складі терапії супроводу, розробленого нами комплексу препаратів, та у 1,12 раза ($p = 0,001$) відносно хворих, яким призначали SAME

без пробіотики ($p < 0,05$). Подібні зміни спостерігали і у хворих на ММ. Так, за умов комплексного застосування LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 у динаміці ХТ на 56-й день лікування рівень цитруліну у сироватці крові хворих на ММ зростав у 1,55 раза ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами, що отримували ХТ, та у 1,17 раза ($p < 0,05$) відносно хворих, яким до складу терапії супроводу включали LOLA.

Важливо, що як проведення специфічної ХТ, так і застосування запропонованих нами комплексів терапії супроводу не призводили до зростання рівня аргініну у сироватці крові хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, що має особливе значення у ориманні відповіді на лікування та збереженні детоксикаційної функції печінки. Отримані у нашому дослідженні результати співпадають із даними інших дослідників, які зазначають зниження концентрації аргініну під дією цитостатиків [84, 140, 153, 167, 191, 206, 207, 212]

Таким чином, на підставі нашого дослідження, яке складалось із експериментальної частини та клінічного фрагментів. Нами були визначені основні патогенетичні механізми, фактори ризику, клінічні і лабораторні прояви уражень печінки та кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Показано, що прогресія В-ХЛЛ, В-НЗЛ та ММ супроводжується розвитком прооксидантного стану, який створює передумову розвитку цитостатик індукованих уражень органів і систем організму, у тому числі і слизової оболонки ГІТ та тканини печінки. За нашою думкою, провідним патогенетичним механізмом цитостатик-індукованих ентеротоксичних та гепатотоксичних реакцій є хіміотерапевтично-індукована активація оксидативного стресу.

В експериментальній частині роботи було продемонстровано значення комбінації визначення цитруліну та NANA як маркерів ураження слизової оболонки кишківника. Дану комбінацію було застосовано у клінічному дослідженні з метою визначення порушень резистентності та функціональної здатності слизової оболонки кишківника.

Нами обґрунтований диференційований підхід до профілактики вторинних цитостатик-індукованих уражень печінки і кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Пацієнтам із В-ХЛЛ та В-НЗЛ запропоновано включати до складу терапії супроводу SAME з *Bifidobacterium infantis* 35624. Хворим на ММ рекомендовано застосування комбінації LOLA з *Bifidobacterium infantis* 35624 у якості превенції цитостатик-індукованих ентеропатоксичних та гепатотоксичних реакцій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає в обґрунтуванні диференційованого підходу до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишківника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування.

1. Введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно щурам із модельованим НАСГ, які знаходились на висококалорійному раціоні, призводило до розвитку прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті тонкого кишківника (підвищення вмісту ТБК-реактивних у 1,7 раза ($p < 0,05$) за одночасного зниження активності каталази у 3,6 раза ($p < 0,05$)), порушень аргінін/цитрулінового циклу (зниження вмісту цитруліну у 1,5 раза ($p < 0,05$)) та резистентності слизового бар'єру (зростання рівня NANA у 1,2 раза ($p < 0,05$)) порівняно з контролем), що супроводжувалось вираженою лейкоцитарною інфільтрацією власної пластинки ворсин макрофагами, лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, локальною десквамацією епітелію ворсин слизової оболонки тонкої кишки.

2. У гомогенаті товстого кишківника на фоні введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно щурам із модельованим НАСГ, які отримували висококалорійний раціон, спостерігалось виснаження ферментів антиоксидантного захисту у гомогенаті товстого кишківника (зменшення активності каталази у 1,4 раза ($p < 0,05$)), що потенціювало зниження резистентності слизового бар'єра (зростання рівня NANA у 1,2 раза ($p < 0,05$)) та супроводжувалось зменшенням висоти екзокриноцитів крипт, вираженою дифузною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки товстої кишки макрофагами та лімфоцитами порівняно із інтактними.

3. Введення SAME в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно на фоні доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг щурам із модельованим НАСГ, які отримували висококалорійний раціон, приводило до зменшення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті тонкого кишківника за рахунок зниження вмісту ТБК-реактивних у 1,3 раза ($p < 0,05$) на фоні зростання активності каталази у 2,3 раза ($p < 0,05$), що попереджувало розвиток цитостатик-індукованого мукозиту (збільшився рівень цитруліну у 1,2 раза ($p < 0,05$), знизилась концентрація NANA у 1,2 раза ($p < 0,05$) та відновився епітелій ворсин, з'явилися мітози в екзокриноцитах слизової оболонки тонкої кишки порівняно із щурами, які на фоні доксорубіцину отримували плацебо).

4. Введення SAME в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно на фоні доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг щурам, які отримували висококалорійний раціон, дозволило зменшити прояви оксидативного стресу у гомогенаті товстого кишківника за рахунок зниження концентрації ТБК-реактивних у 1,2 раза ($p < 0,05$), що супроводжувалось зростанням резистентності слизового бар'єру із зменшенням вмісту NANA у 1,8 раза ($p < 0,05$), помірною інфільтрацією власної пластинки крипт, зменшенням об'єму ділянок виснажених екзокриноцитів порівняно із щурами, які отримували плацебо.

5. У хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ з малих лімфоцитів, які мали первинні клінічні ознаки ураження кишківника у вигляді діарейного синдрому, прогресія захворювання асоціювалась з розвитком уражень печінки у 35,1% випадків, що супроводжувалось активацією оксидативного стресу (зростанням концентрації ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,4 раза ($p < 0,05$)), порушення аргінін/цитрулінового циклу (зниження вмісту цитруліну у сироватці крові у 1,2 раза ($p < 0,05$)), порушенням резистентності слизового бар'єру гастроінтестинального тракту (зростання концентрації NANA у сироватці крові у 1,25 раза ($p < 0,05$) порівняно із нормою).

6. У 86,8% хворих на ММ, які мали первинні клінічні ознаки ураження кишківника у вигляді діарейного синдрому, прогресія захворювання супроводжувалась ураженнями печінки, що 2,3 рази вище, ніж у хворих із прогресією В-ХЛЛ і В-НЗЛ із малих лімфоцитів (86,8% проти 37,14%, $\chi^2(1, N=75)=21,13$; $p<0,00001$). Ураження печінки у хворих на ММ характеризувались розвитком синдрому цитолізу (зростанням у сироватці крові активності АЛТ у 2,6 рази ($p<0,05$), ГГТП – у 2 рази ($p<0,05$)), ураженням нирок (підвищенням концентрації креатиніну у сироватці крові у 1,9 рази ($p<0,05$), сечовини – у 2 рази ($p<0,05$)), а також зростанням вмісту кальцію у 1,1 рази ($p<0,05$) та загального білку – у 1,2 рази ($p<0,05$) на фоні порушень аргінін/цитрулінового циклу (зниження концентрації цитруліну у сироватці крові у 1,2 рази ($p<0,05$)) та активації оксидативного стресу (зростання у сироватці крові вмісту ТБК-реактивних у 1,2 рази) без порушень резистентності слизового бар'єру кишківника порівняно із практично здоровими особами.

7. У хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів проведення ХТ супроводжувалось зростанням частоти порушень біохімічних печінкових тестів (76,9% проти 38,5%, $\chi^2(1, N=26) = 3,9$; $p=0,047$), що характеризувалось формуванням холестатичного синдрому (зростання у сироватці крові активності ГГТП у 1,6 рази ($p<0,05$) та ЛФ у 1,8 рази ($p<0,05$)), прогресуванням оксидативного стресу (підвищення концентрації ТБК-реактивних у сироватці у 1,3 рази ($p<0,05$)), змінами аргінін/цитрулінового циклу (зниженням вмісту цитруліну у 1,7 рази ($p<0,05$), зростанням активності аргінази у 1,1 рази ($p<0,05$) із збереженням стабільного рівня аргініну у сироватці крові) та зниженням резистентності слизового бар'єру кишківника (зростанням рівня NANA у сироватці крові у 1,24 рази ($p<0,05$)) порівняно із первинним обстеженням.

8. Під впливом специфічної ХТ у 91,6% хворих на ММ зафіксовано розвиток порушень біохімічних печінкових тестів холестатичного типу (підвищення активності у сироватці крові ГГТП та ЛФ у 1,8 та 2 рази ($p<0,05$) відповідно), що супроводжувалось поглибленням прооксидантно-

антиоксидантного дисбалансу (у сироватці крові зростанням концентрації ТБК-реактивів у 1,6 рази ($p < 0,05$) за одночасного пригнічення активності каталази у 1,1 рази ($p < 0,05$)) і змінами аргінін/цитрулінового циклу (зменшенням у сироватці крові концентрації цитруліну у 1,7 рази ($p < 0,05$), аргініну – у 1,1 рази ($p < 0,05$), зростанням активності аргінази у 1,1 рази ($p < 0,05$)), зниженням резистентності слизового бар'єра кишківника (зростанням у сироватці крові вмісту NANA у 1,43 рази ($p < 0,05$)).

9. Комбіноване призначення S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ у хворих на В-ХЛЛ і В-НЗЛ із малих лімфоцитів дозволило зменшити ризик розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (15,4% проти 76,9%, $\chi^2 (1, N=25) = 9,07$; $p = 0,002$), що характеризувалось зменшенням активності печінкових ферментів у сироватці крові (зниженням активності АЛТ у 2,5 рази ($p < 0,05$), АсАТ – у 2 рази ($p < 0,05$), ГГТП – у 2,4 рази ($p < 0,05$), ЛФ – у 2,25 рази ($p < 0,05$)) і супроводжувалось пригніченням оксидативного стресу (зниженням у сироватці крові рівня ТБК-реактивів у 1,5 рази ($p < 0,05$)), усуненням змін аргінін/цитрулінового циклу (зростанням концентрації цитруліну у 1,4 рази ($p < 0,05$)) із збереженням стабільного рівня аргініну у сироватці крові) та підвищенням резистентності слизового бар'єру кишківника (зменшенням вмісту NANA у сироватці крові у 1,3 рази ($p < 0,05$)) порівняно із пацієнтами, які отримували ХТ. Важливу роль у розвитку цитостатик-індукованого мукозиту має оксидативний стрес, що підтверджує зворотний кореляційний зв'язок між рівнем цитруліну та ТБК-реактивів у сироватці крові ($r = -0,571$; $p = 0,041$ за Пірсоном).

10. Комбіноване призначення L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ у хворих на ММ дозволило зменшити ймовірність розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (8,3% проти 76,9%, $\chi^2 (1, N=25) = 17,63$; $p = 0,00002$), що характеризувалось зменшенням порушень біохімічних печінкових тестів (зниженням активності АЛТ у 1,8 рази ($p < 0,05$), АСТ – у 1,4 рази ($p < 0,05$), ГГТП – у 3,3 рази ($p < 0,05$), ЛФ – у 2,3 рази ($p < 0,05$)) і супроводжувалось пригніченням оксидативного стресу (зниженням у

сироватці крові рівня ТБК-реактивів у 1,6 раза ($p < 0,05$)), усуненням порушень аргінін/цитрулінового циклу (зростанням концентрації цитруліну у 1,6 раза ($p < 0,05$), активності аргінази у 1,2 раза ($p < 0,05$) без достовірних змін рівня аргініну у сироватці крові) та покращенням резистентності слизового бар'єру кишківника (зменшенням вмісту NANA у сироватці крові у 1,2 раза ($p < 0,05$)) порівняно із пацієнтами, які отримували ХТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою неінвазивної діагностики цитостатик-індукованих уражень кишківника у хворих онкогематологічного профілю доцільно використовувати комбіноване визначення концентрації цитруліну та NANA у сироватці крові.

2. Хворим на В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів з метою профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки і кишківника рекомендовано до складу терапії супроводу включати SAME 1000 мг на добу внутрішньовенно крапельно 10 днів з наступним прийомом перорально по 500 мг 2 рази на день 20 днів та *Bifidobacterium infantis* 35624 по 1 капсулі на день впродовж 30 днів.

3. Пацієнтам із ММ схема профілактики розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки і кишківника повинна включати комбіноване застосування LOLA в дозі 40 г/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів з наступним переходом на пероральний прийом по 15 г на добу у три прийоми, розчинивши вміст пакету у 200 мл води, впродовж 20 днів та *Bifidobacterium infantis* 35624 по 1 капсулі на день впродовж 30 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Мединформ, 2018. 579 с
2. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики гістологічних досліджень. Вінниця: Нова книга; 2016. 328с.
3. Гріднєв О, Фадєєнко Г, Кушнір І, Гріднєва С. Кишкова проникність та її роль у патогенезі та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки. Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія. 2023; (1):55-67. <https://doi.org/10.30978/MG-2023-1-55>
4. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3rd ed. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 896 с.
5. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-8.
6. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Роль оксидативного стресу в патогенезі формування уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. Сучасна гастроентерологія. 2020;1(111):11-6. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-1-11>
7. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту у щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;Том19,2(72):11-8. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.2>
8. Маслова ГС, Скрипник РІ, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин – індукованого ураження печінки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.2(70):156-61. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.156/>

9. Маслова ГС, Скрипник РІ, Щербак ОВ, Скрипник ІМ. Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):11-7. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11>

10. Маслова ГС. Роль оксидативного стресу у формуванні доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із неалкогольним стеатогепатитом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):128-32. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-128-132

11. Наказ МОЗ України від 30.07.2010 № 647 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія""].

12. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ, Скрипник РІ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №117-2020. Випуск 3 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.,

13. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2018;6(104):29-33. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29>

14. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Вплив S-адеметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії. Сімейна медицина. 2020;3(89):20-3.

15. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Роль S-адеметіоніну у супровідній терапії гострих мієлобластних лейкемій. Світ медицини та біології. 2019;4(70):159-63. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-159-163

16. Скрипник РІ, Маслова ГС. L-орнітин-l-аспартат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української

медичної стоматологічної академії, 23(2.1), 78-82.

DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29>

17.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;1:41-56. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2024-1-49>

18.Скрипник РІ, Маслова, ГС. Роль s-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтичноіндукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 21 (4), 63-68. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.63>.

19.Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Москва: Медицина; 1977;66-68 с.

20.Стюарт Дж, Янг Дж. Швачкина ЮП, редактор. Перевод с англ. Мишина ГП. Твердофазный синтез пептидов. Москва:Мир;1971. с. 129-130

21.Храмов ВА, Листопад ГГ. Модификация метода определения орнитина по CHINARD и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973;10:591–592

22.Akbarali HI, Muchhala KH, Jessup DK, Cheatham S. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. Adv Cancer Res. 2022;155:131-166. doi:10.1016/bs.acr.2022.02.007

23.Allegria A, Petrarca C, Di Gioacchino M, Casciaro M, Musolino C, Gangemi S. Modulation of Cellular Redox Parameters for Improving Therapeutic Responses in Multiple Myeloma. Antioxidants (Basel). 2022;11(3):455. doi:10.3390/antiox11030455

24.Andrade RJ, Robles-Díaz M. Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice. Liver Int. 2020;40(1):6-17. doi:10.1111/liv.14271

25. Ardeshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Qorbani M, Larijani B, Baradar Jalili R. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru*. 2019;27(2):827-837. doi:10.1007/s40199-019-00302-2
26. Averill-Bates DA. The antioxidant glutathione. *Vitam Horm*. 2023;121:109-141. doi:10.1016/bs.vh.2022.09.002
27. Averina OV, Poluektova EU, Marsova MV, Danilenko VN. Biomarkers and Utility of the Antioxidant Potential of Probiotic Lactobacilli and Bifidobacteria as Representatives of the Human Gut Microbiota. *Biomedicines*. 2021;9(10):1340. doi:10.3390/biomedicines9101340
28. Badgeley A, Anwar H, Modi K, Murphy P, Lakshmikuttyamma A. Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: Mechanistic perspectives. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1875(1):188494. doi:10.1016/j.bbcan.2020.188494
29. Baumhoer D, Tzankov A, Dirnhofer S, Tornillo L, Terracciano LM. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease. *Histopathology*. 2008;53(1):81-90. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03069.x
30. Bhandari MS, Mazumder A, Vesole DH. Liver involvement in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7(8):538-540. doi:10.3816/clm.2007.n.039
31. Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders ME, et al. Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. *Front Microbiol*. 2020;11:1662. doi:10.3389/fmicb.2020.01662
32. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(6):a034819. doi:10.1101/cshperspect.a034819
33. Blijlevens N, de Château M, Krivan G, Rabitsch W, Szomor A, Pytlik R, et al. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(7):966-971. doi:10.1038/bmt.2012.257

34. Blijlevens NMA, de Mooij CEM. Mucositis and Infection in Hematology Patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9592. doi:10.3390/ijms24119592
35. Bohlouli J, Namjoo I, Borzoo-Isfahani M, Hojjati Kermani MA, Balouch Zehi Z, Moravejolahkami AR. Effect of probiotics on oxidative stress and inflammatory status in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Heliyon.* 2021;7(1):e05925. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e05925
36. Bostankolu Değirmenci B, Yegin ZA, Akdemir ÜÖ, Dede A, Gündem GG, Özkurt ZN, et al. Clinical factors associated with autologous stem cell transplantation outcomes in multiple myeloma: upfront transplant with MEL200 remains the standard of care. *Ann Hematol.* 2024;103(1):269-283. doi:10.1007/s00277-023-05511-z
37. Bowen JM, Gibson RJ, Collier JK, Blijlevens N, Bossi P, Al-Dasooqi N, et al. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):4011-4022. doi:10.1007/s00520-019-04892-0
38. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, using Diacetyl Monoxime. *Analytical Biochemistry.* 1980;107:424-31. DOI: 10.1016/0003-2697(80)90404-2
39. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
40. Bridoux F, Cockwell P, Glezerman I, Gutgarts V, Hogan JJ, Jhaveri KD, et al. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(6):386-401. doi:10.1038/s41581-021-00405-7
41. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int.* 2021;99(3):570-580. doi:10.1016/j.kint.2020.11.010

42. Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function?. *Br J Nutr.* 2017;117(1):93-107. doi:10.1017/S0007114516004037
43. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Hepatic Manifestations of Lymphoproliferative Disorders. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):293-308. doi:10.1016/j.cld.2018.12.010
44. Bustany S, Bourgeais J, Tchakarska G, Body S, Hérault O, Gouilleux F, et al. Cyclin D1 unbalances the redox status controlling cell adhesion, migration, and drug resistance in myeloma cells. *Oncotarget.* 2016;7(29):45214-45224. doi:10.18632/oncotarget.9901
45. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2019;37(1):63-68. doi:10.1159/000491429
46. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(1):8-19. doi:10.6004/jnccn.2022.0002
47. Carpi RZ, Barbalho SM, Sloan KP, Laurindo LF, Gonzaga HF, Grippa PC, et al. The Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Non-Alcoholic Fat Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8805.
48. Chang Y, Jeong SW, Jang JY. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Therapeutic Interventions. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:770124. doi:10.3389/fmed.2021.770124
49. Chiu M, Toscani D, Marchica V, Taurino G, Costa F, Bianchi MG, et al. Myeloma Cells Deplete Bone Marrow Glutamine and Inhibit Osteoblast Differentiation Limiting Asparagine Availability. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3267. doi:10.3390/cancers12113267
50. Choi T, Ahn W, Shin DW, Han K, Kim D, Chun S. Association between Kidney Function, Proteinuria and the Risk of Multiple Myeloma: A Population-

Based Retrospective Cohort Study in South Korea. *Cancer Res Treat.* 2022;54(3):926-936. doi:10.4143/crt.2021.951

51. Clinton JW, Kiparizoska S, Aggarwal S, Woo S, Davis W, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights and Controversies in the Recent Literature. *Drug Saf.* 2021;44(11):1125-1149. doi:10.1007/s40264-021-01109-4

52. Couchet M, Pestour S, Breuillard C, Corne C, Rendu J, Fontaine E, et al. Regulation of citrulline synthesis in human enterocytes: Role of hypoxia and inflammation. *Biofactors.* 2022;48(1):181-189. doi:10.1002/biof.1810

53. Coutsouvelis J, Corallo C, Spencer A, Avery S, Dooley M, Kirkpatrick CM. A meta-analysis of palifermin efficacy for the management of oral mucositis in patients with solid tumours and haematological malignancy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Apr;172:103606. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103606.

54. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128

55. Cray P, Sheahan BJ, Cortes JE, Dekaney CM. Doxorubicin increases permeability of murine small intestinal epithelium and cultured T84 monolayers. *Sci Rep.* 2020;10(1):21486. doi:10.1038/s41598-020-78473-1

56. Cull S, Westrich DJ Jr, Bhatia R, Lai J, Befeler AS. Multiple Myeloma Presenting as Acute Liver Failure. *ACG Case Rep J.* 2017;4:e85. doi:10.14309/crj.2017.85

57. da Silva Ferreira AR, Märtson AG, de Boer A, Wardill HR, Alffenaar JW, Harmsen HJM, et al. Does Chemotherapy-Induced Gastrointestinal Mucositis Affect the Bioavailability and Efficacy of Anti-Infective Drugs?. *Biomedicines.* 2021;9(10):1389. doi:10.3390/biomedicines9101389

58. da Silva Ferreira AR, van der Aa SAJ, Wehkamp T, Wardill HR, Ten Klooster JP, Garssen J, et al. Development of a self-limiting model of methotrexate-induced mucositis reinforces butyrate as a potential therapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):22911. doi:10.1038/s41598-021-02308-w

59.da Silva IDC, de Castro Levatti EV, Pedrosa AP, Marchioni DML, Carioca AAF, Colleoni GWB. Biochemical phenotyping of multiple myeloma patients at diagnosis reveals a disorder of mitochondrial complexes I and II and a Hartnup-like disturbance as underlying conditions, also influencing different stages of the disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):21836. doi:10.1038/s41598-020-75862-4

60.Dahlgren D, Lennernäs H. Review on the effect of chemotherapy on the intestinal barrier: Epithelial permeability, mucus and bacterial translocation. *Biomed Pharmacother.* 2023;162:114644. doi:10.1016/j.biopha.2023.114644

61.Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström PM, Lennernäs H. Chemotherapeutics-Induced Intestinal Mucositis: Pathophysiology and Potential Treatment Strategies. *Front Pharmacol.* 2021;12:681417. doi:10.3389/fphar.2021.681417

62.D'Aimmo MR, Satti M, Scarafilo D, Modesto M, Pascarelli S, Biagini SA, et al. Folate-producing bifidobacteria: metabolism, genetics, and relevance. *Microbiome Res Rep.* 2023;3(1):11. doi:10.20517/mrr.2023.59

63.de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer J.* 2020;26(3):176-185. doi:10.1097/PPO.0000000000000451

64.de Mooij CEM, van der Velden WJFM, de Haan AFJ, Fazel S, van Groningen LFJ, Blijlevens NMA. Grading bloodstream infection risk using citrulline as a biomarker of intestinal mucositis in patients receiving intensive therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(9):1373-1381. doi:10.1038/s41409-022-01719-1

65.de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG, Perdigon G, Miyoshi A, Langella P, Azevedo V, et al. Oral administration of a catalase-producing *Lactococcus lactis* can prevent a chemically induced colon cancer in mice. *J Med Microbiol.* 2008;57(Pt 1):100-105. doi:10.1099/jmm.0.47403-0

66.De Pietri S, Weischendorff S, Rathe M, Frandsen TL, Hasle H, Nersting J, et al. Gastrointestinal barrier integrity and mucosal inflammation as risk factors of blood stream infections in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Cancer.* 2023;153(9):1635-1642. doi:10.1002/ijc.34639

67.Dhanasekaran R, Deutzmann A, Mahauad-Fernandez WD, Hansen AS, Gouw AM, Felsher DW. The MYC oncogene - the grand orchestrator of cancer growth

and immune evasion. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(1):23-36. doi:10.1038/s41571-021-00549-2

68. Di Martino L, Tosello V, Peroni E, Piovan E. Insights on Metabolic Reprogramming and Its Therapeutic Potential in Acute Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8738. doi:10.3390/ijms22168738

69. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014

70. Dong C, Zhang NJ, Zhang LJ. Oxidative stress in leukemia and antioxidant treatment. *Chin Med J.* 2021;134(16):1897-1907. doi:10.1097/CM9.0000000000001628

71. Dong Y, Shi O, Zeng Q, Lu X, Wang W, Li Y, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9:14. doi:10.1186/s40164-020-00170-6

72. Doroshov JH, Esworthy RS, Chu FF. Control of doxorubicin-induced, reactive oxygen-related apoptosis by glutathione peroxidase 1 in cardiac fibroblasts. *Biochem Biophys Rep.* 2019;21:100709. doi:10.1016/j.bbrep.2019.100709

73. Dudek-Wicher R, Junka A, Paleczny J, Bartoszewicz M. Clinical Trials of Probiotic Strains in Selected Disease Entities. *Int J Microbiol.* 2020;2020:8854119. doi:10.1155/2020/8854119

74. Duffy MJ, O'Grady S, Tang M, Crown J. MYC as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2021;94:102154. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102154

75. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):22-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019

76. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis

secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-4431. doi:10.1002/cncr.33100

77.Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):57-77. doi:10.3322/caac.21704

78.Elfadadny A, Ragab RF, Hamada R, Al Jaouni SK, Fu J, Mousa SA, et al. Natural bioactive compounds-doxorubicin combinations targeting topoisomerase II-alpha: Anticancer efficacy and safety. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023;461:116405. doi:10.1016/j.taap.2023.116405

79.Elkrief A, El Raichani L, Richard C, Messaoudene M, Belkaid W, Malo J, et al. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2019;8(4):e1568812. doi:10.1080/2162402X.2019.1568812

80.Ethical Guidelines for the Use of Animals in Research. Given by the National Committee for Research Ethics in Science and Technology (NENT). 2018; Available from <https://www.forskningsetikk.no/en/guidelines/science-and-technology/ethical-guidelines-for-the-use-of-animals-in-research/>.

81. Ethical Principles and Guidelines for Experiments on Animals (2005). Codes of ethics collection. 2005; Available from <http://ethics.iit.edu/ecodes/node/4554>].

82.Fabian E, Elmadfa I. The effect of daily consumption of probiotic and conventional yoghurt on oxidant and anti-oxidant parameters in plasma of young healthy women. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007;77(2):79-88. doi:10.1024/0300-9831.77.2.79

83.Fazio F, Franceschini L, Tomarchio V, Rago A, Garzia MG, Cupelli L, et al. Daratumumab combined with dexamethasone and lenalidomide or bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: Report from the multiple myeloma GIMEMA Lazio group. *EJHaem*. 2022;3(1):121-128. doi:10.1002/jha2.359

84. Fei F, Ma T, Zhou X, Zheng M, Cao B, Li J. Metabolic markers for diagnosis and risk-prediction of multiple myeloma. *Life Sci.* 2021;265:118852. doi:10.1016/j.lfs.2020.118852
85. Feng T, Wang J. Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: a systematic review. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1801944. doi:10.1080/19490976.2020.1801944
86. Fijan S, Kocbek P, Steyer A, Vodičar PM, Strauss M. The Antimicrobial Effect of Various Single-Strain and Multi-Strain Probiotics, Dietary Supplements or Other Beneficial Microbes against Common Clinical Wound Pathogens. *Microorganisms.* 2022;10(12):2518. doi:10.3390/microorganisms10122518
87. Flohé L, Toppo S, Orian L. The glutathione peroxidase family: Discoveries and mechanism. *Free Radic Biol Med.* 2022;187:113-122. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.003
88. Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(2):181-191. doi:10.1177/2050640617737632
89. Fujimoto Y, Ueno S, Oda K, Gunda N, Shimomura Y, Nishimura Y, et al. Relationship between Serum Bortezomib Concentration and Emergence of Diarrhea in Patients with Multiple Myeloma and/or AL Amyloidosis. *Cancers.* 2021;13(22):5674. doi:10.3390/cancers13225674
90. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leypoldt LB. Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncol Res Treat.* 2021;44(12):690-699. doi:10.1159/000520504
91. Gordon MJ, Ferrajoli A. Unusual complications in the management of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2022;97 Suppl 2:S26-S34. doi:10.1002/ajh.26585
92. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122124. doi:10.1371/journal.pone.0122124

93. Haghshenas B, Kiani A, Nami Y. Probiotic potential and safety evaluation of lactic acid bacteria isolated from colostrum. *J Biosafety*. (2021) 14:37–60
94. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1679-1705. doi:10.1002/ajh.26367
95. Hampel PJ, Chaffee KG, King RL, Simonetto D, Larson MC, Achenbach S, et al. Liver dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: Prevalence, outcomes, and pathological findings. *Am J Hematol*. 2017;92(12):1362-1369. doi:10.1002/ajh.24915
96. Harding T, Baughn L, Kumar S, Van Ness B. The future of myeloma precision medicine: integrating the compendium of known drug resistance mechanisms with emerging tumor profiling technologies. *Leukemia*. 2019;33(4):863-883. doi:10.1038/s41375-018-0362-z
97. Herb M, Schramm M. Functions of ROS in Macrophages and Antimicrobial Immunity. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):313. doi:10.3390/antiox10020313
98. Herbers AH, Feuth T, Donnelly JP, Blijlevens NM. Citrulline-based assessment score: first choice for measuring and monitoring intestinal failure after high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1706-1711. doi:10.1093/annonc/mdp596
99. Hilaluddin, Mondal S, Rakhshit S, Pal K, Santra S, Goswami D, et al. Production of glutathione from probiotic *Bacillus amyloliquefaciens* KMH10 using banana peel extract. *Bioresour Technol*. 2023;376:128910. doi:10.1016/j.biortech.2023.128910
100. Hindosh Z, Potharaju A. A Case of Concomitant Multiple Myeloma and Cirrhosis. *Cureus*. 2023;15(8):e44286. doi:10.7759/cureus.44286
101. Hoffmann A, Kleniewska P, Pawliczak R. Antioxidative activity of probiotics. *Arch Med Sci*. 2019;17(3):792-804. Published 2019 Nov 21. doi:10.5114/aoms.2019.89894
102. Horvath A, Traub J, Aliwa B, Bourgeois B, Madl T, Stadlbauer V. Oral Intake of L-Ornithine-L-Aspartate Is Associated with Distinct Microbiome and

Metabolome Changes in Cirrhosis. *Nutrients*. 2022;14(4):748.
doi:10.3390/nu14040748

103. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231163410.
doi:10.1177/17562848231163410

104. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/

105. Hueso T, Ekpe K, Mayeur C, Gatse A, Joncquel-Chevallier Curt M, Gricourt G, et al. Impact and consequences of intensive chemotherapy on intestinal barrier and microbiota in acute myeloid leukemia: the role of mucosal strengthening. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1800897.
doi:10.1080/19490976.2020.1800897

106. Isoyama S, Mori S, Sugiyama D, Kojima Y, Tada Y, Shitara K, et al. Cancer immunotherapy with PI3K and PD-1 dual-blockade via optimal modulation of T cell activation signal. *J Immunother Cancer*. 2021;9(8):e002279.
doi:10.1136/jitc-2020-002279

107. Jäckel S, Pipp FC, Emde B, Weigt S, Vigna E, Hanschke B, et al. l-citrulline: A preclinical safety biomarker for the small intestine in rats and dogs in repeat dose toxicity studies. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2021;110:107068.
doi:10.1016/j.vascn.2021.107068

108. Jain N, Thompson P, Burger J, Ferrajoli A, Takahashi K, Estrov Z, et al. Ibrutinib, fludarabine, cyclophosphamide, and obinutuzumab (iFCG) regimen for chronic lymphocytic leukemia (CLL) with mutated IGHV and without TP53 aberrations. *Leukemia*. 2021;35(12):3421-3429. doi:10.1038/s41375-021-01280-8

109. Jansen AME, Muilwijk EW, van der Velden WJFM, Maertens JA, Aerts R, Colbers A, et al. Posaconazole bioavailability of the solid oral tablet is reduced during severe intestinal mucositis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(7):1003-1009. doi:10.1016/j.cmi.2022.01.029

110. Ji LL, Yeo D. Oxidative stress: an evolving definition. *Fac Rev.* 2021;10:13. doi:10.12703/r/10-13
111. Jones IC, Dass CR. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: causative factors and possible interventions. *J Pharm Pharmacol.* 2022;74(12):1677-1688. doi:10.1093/jpp/rgac063
112. Kaczmarek A, Brinkman BM, Heyndrickx L, Vandenabeele P, Krysko DV. Severity of doxorubicin-induced small intestinal mucositis is regulated by the TLR-2 and TLR-9 pathways. *J Pathol.* 2012;226(4):598-608. doi:10.1002/path.3009
113. Kay NE, Hampel PJ, Van Dyke DL, Parikh SA. CLL update 2022: A continuing evolution in care. *Blood Rev.* 2022;54:100930. doi:10.1016/j.blre.2022.100930
114. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules.* 2020;10(10):1429. doi:10.3390/biom10101429
115. Kilanczyk, E., Banales, J. M., Wunsch, E., Barbier, O., Avila, M. A., Mato, J. M et al. S-adenosyl-L-methionine (SAME) halts the autoimmune response in patients with primary biliary cholangitis (PBC) via antioxidant and S-glutathionylation processes in cholangiocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(11):165895. doi:10.1016/j.bbadis.2020.165895
116. Kircheis G, Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs.* 2019;79(Suppl 1):23-29. doi:10.1007/s40265-018-1023-2
117. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, et al. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *Int J Biol Sci.* 2022;18(2):760-770. doi:10.7150/ijbs.65258
118. Kostrzewa-Nowak D, Tarasiuk J. Bioreductive Activation of Antitumour Drugs, Doxorubicin and Pirarubicin, Does Not Affect Their Ability to Induce Apoptosis of Sensitive and Multidrug Resistant Leukaemia HL60 Cells. *Anticancer Res.* 2021;41(3):1429-1438. doi:10.21873/anticancer.14900

119. Kouzu K, Tsujimoto H, Kishi Y, Ueno H, Shinomiya N. Bacterial Translocation in Gastrointestinal Cancers and Cancer Treatment. *Biomedicines*. 2022;10(2):380. Published 2022 Feb 4. doi:10.3390/biomedicines10020380
120. Kreiniz N, Beyar Katz O, Polliack A, Tadmor T. The Clinical Spectrum of Hepatic Manifestations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):863-869. doi:10.1016/j.clml.2017.07.008
121. Kullenberg F, Peters K, Luna-Marco C, Salomonsson A, Kopsida M, Degerstedt O, Sjöblom M, et al. The progression of doxorubicin-induced intestinal mucositis in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023;396(2):247-260. doi:10.1007/s00210-022-02311-6
122. Kvakova M, Kamlarova A, Stofilova J, Benetinova V, Bertkova I. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3370-3382. doi:10.3748/wjg.v28.i27.3370
123. Ladas EJ, Blonquist TM, Puligandla M, Orjuela M, Stevenson K, Cole PD, et al. Protective Effects of Dietary Intake of Antioxidants and Treatment-Related Toxicity in Childhood Leukemia: A Report From the DALLT Cohort. *J Clin Oncol*. 2020;38(19):2151-2159. doi:10.1200/JCO.19.02555
124. Lam PL, Wong RS, Lam KH, Hung LK, Wong MM, Yung LH, et al. The role of reactive oxygen species in the biological activity of antimicrobial agents: An updated mini review. *Chem Biol Interact*. 2020;320:109023. doi:10.1016/j.cbi.2020.109023
125. Lan TY, Lin YC, Tseng TC, Yang HC, Kao JH, Cheng CF, et al. Risk of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBsAg-Negative, Anti-HBc-Negative Patients Receiving Rituximab for Autoimmune Diseases in HBV Endemic Areas. *Gut Liver*. 2023;17(2):288-298. doi:10.5009/gnl210551
126. Lee JY, Kang CH. Probiotics Alleviate Oxidative Stress in H₂O₂-Exposed Hepatocytes and t-BHP-Induced C57BL/6 Mice. *Microorganisms*. 2022;10(2):234. Published 2022 Jan 21. doi:10.3390/microorganisms10020234

127. Levit R, Savoy de Giori G, de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG. Recent update on lactic acid bacteria producing riboflavin and folates: application for food fortification and treatment of intestinal inflammation. *J Appl Microbiol.* 2021;130(5):1412-1424. doi:10.1111/jam.14854
128. Li C, Duan S, Li Y, Pan X, Han L. Polysaccharides in natural products that repair the damage to intestinal mucosa caused by cyclophosphamide and their mechanisms: A review. *Carbohydr Polym.* 2021;261:117876. doi:10.1016/j.carbpol.2021.117876
129. Li ML, Cao SY, Qu J, Zhang L, Gao Q, Wang X, et al. S-adenosyl-L-methionine supplementation alleviates damaged intestinal epithelium and inflammatory infiltration caused by Mat2a deficiency. *Development.* 2023;150(20):dev201135. doi:10.1242/dev.201135
130. Li X, Hou Y, Zhao J, Li J, Wang S, Fang J. Combination of chemotherapy and oxidative stress to enhance cancer cell apoptosis. *Chem Sci.* 2020;11(12):3215-3222. doi:10.1039/c9sc05997k
131. Li, Z., Wang, F., Liang, B., Su, Y., Sun, S., Xia, S., et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):280. doi:10.1038/s41392-020-00349-7
132. Lin Z, Cai F, Lin N, Ye J, Zheng Q, Ding G. Effects of glutamine on oxidative stress and nuclear factor- κ B expression in the livers of rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med.* 2014;7(2):365-370. doi:10.3892/etm.2013.1434
133. Lipchick BC, Fink EE, Nikiforov MA. Oxidative stress and proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Pharmacol Res.* 2016;105:210-215. doi:10.1016/j.phrs.2016.01.029
134. Lipchick BC, Utley A, Han Z, Moparthy S, Yun DH, Bianchi-Smiraglia A, et al. The fatty acid elongase ELOVL6 regulates bortezomib resistance in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2021;5(7):1933-1946. doi:10.1182/bloodadvances.2020002578

135. López-Gómez L, Alcorta A, Abalo R. Probiotics and Probiotic-like Agents against Chemotherapy-Induced Intestinal Mucositis: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2023;13(10):1487. doi:10.3390/jpm13101487
136. Mak JWY, Law AWH, Law KWT, Ho R, Cheung CKM, Law MF. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies in the targeted therapy era. *World J Gastroenterol*. 2023;29(33):4942-4961. doi:10.3748/wjg.v29.i33.4942
137. Maric S, Restin T, Muff JL, Camargo SM, Guglielmetti LC, Holland-Cunz SG, et al. Citrulline, Biomarker of Enterocyte Functional Mass and Dietary Supplement. Metabolism, Transport, and Current Evidence for Clinical Use. *Nutrients*. 2021;13(8):2794. doi:10.3390/nu13082794
138. Maslova GS, Skrypnyk IM, Yeroshenko GA. Morphological features of doxorubicin-induced liver damage associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Світ медицини та біології*. 2020;3(73):189-94. DOI 10.26724/2079-8334-2020-3-73-189-194
139. Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Skrypnyk IM. The role Arginine/Citrulline cycle disorders in the pathogenesis of doxorubicin – induced liver injury associated with nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Світ медицини та біології*. 2020;2(72):188-92. Doi:10.26724/2079-8334-2020-2-72-188-192
140. Matamala Montoya M, van Slobbe GJJ, Chang JC, Zaal EA, Berkers CR. Metabolic changes underlying drug resistance in the multiple myeloma tumor microenvironment. *Front Oncol*. 2023;13:1155621. doi:10.3389/fonc.2023.1155621
141. Mehdi WA, Zainulabdeen JA, Mehde AA. Investigation of the antioxidant status in multiple myeloma patients: effects of therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(6):3663-3667. doi:10.7314/apjcp.2013.14.6.3663
142. Mekonnen AT, Wondmeneh TG. Evaluation of liver function tests to identify hepatotoxicity among acute lymphoblastic leukemia patients who are receiving chemotherapy induction. *Sci Rep*. 2022;12(1):13215. Published 2022 Aug 2. doi:10.1038/s41598-022-17618-w

143. Menè P, Stoppacciaro A, Lai S, Festuccia F. Light Chain Cast Nephropathy in Multiple Myeloma: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2022;15:173-183. doi:10.2147/IJNRD.S280179
144. Miknevičius P, Zulpaite R, Leber B, Strupas K, Stiegler P, Schemmer P. 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
145. Mirzaei S, Hushmandi K, Zabolian A, Saleki H, Torabi SMR, Ranjbar A, et al. Elucidating Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Cisplatin Chemotherapy: A Focus on Molecular Pathways and Possible Therapeutic Strategies. *Molecules.* 2021;26(8):2382. doi:10.3390/molecules26082382
146. Mohammed AI, Celentano A, Paolini R, Low JT, McCullough MJ, O'Reilly LA, et al. Characterization of a novel dual murine model of chemotherapy-induced oral and intestinal mucositis. *Sci Rep.* 2023;13(1):1396. doi:10.1038/s41598-023-28486-3
147. Monteiro SS, Schnorr CE, Pasquali MAB. Paraprobiotics and Postbiotics-Current State of Scientific Research and Future Trends toward the Development of Functional Foods. *Foods.* 2023;12(12):2394. P. doi:10.3390/foods12122394
148. Mosedale M, Watkins PB. Understanding Idiosyncratic Toxicity: Lessons Learned from Drug-Induced Liver Injury. *J Med Chem.* 2020;63(12):6436-6461. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01297
149. Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res.* 2021;11(7):3461-3474.
150. Musanhu E, Sharma RK, Attygalle A, Wotherspoon A, Chau I, Cunningham D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and Richter's transformation: multimodal review and new imaging paradigms. *Clin Radiol.* 2021;76(11):789-800. doi:10.1016/j.crad.2021.06.001

151. Musazadeh V, Faghfouri AH, Zarezadeh M, Pakmehr A, Moghaddam PT, Hamed-Kalajahi F, et al. Remarkable impacts of probiotics supplementation in enhancing of the antioxidant status: results of an umbrella meta-analysis. *Front Nutr.* 2023 Aug 11;10:1117387. doi: 10.3389/fnut.2023.1117387.
152. Nagashimada M, Honda M. Effect of Microbiome on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Biogenics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8008. doi:10.3390/ijms22158008
153. Nie Y, Yun X, Zhang Y, Wang X. Targeting metabolic reprogramming in chronic lymphocytic leukemia. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):39. doi:10.1186/s40164-022-00292-z
154. Nouredin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2020;12(2):46-63. doi:10.4254/wjh.v12.i2.46
155. Obermüller B, Singer G, Kienesberger B, Mittl B, Stadlbauer V, Horvath A, et al. Probiotic OMNi-BiOTiC® 10 AAD Reduces Cyclophosphamide-Induced Inflammation and Adipose Tissue Wasting in Mice. *Nutrients.* 2023;15(16):3655. doi:10.3390/nu15163655
156. Oliveira AC, Roncero JM, Ferrá C, Do Nascimento J, Rodriguez-Luaces M, Encuentra M, et al. Front-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) in 110 patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): real-life experience with long-term outcomes, toxicities and responses to second-line therapies. *Int J Hematol.* 2023;117(3):388-397. doi:10.1007/s12185-022-03488-5
157. Owari M, Wasa M, Oue T, Nose S, Fukuzawa M. Glutamine prevents intestinal mucosal injury induced by cyclophosphamide in rats. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(3):299-303. doi:10.1007/s00383-011-3023-0
158. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci.* 2021;9(1):3. doi:10.3390/medsci9010003

159. Panday S, Talreja R, Kavdia M. The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species. *Microvasc Res.* 2020;131:104010. doi:10.1016/j.mvr.2020.104010
160. Pant K, Venugopal SK, Lorenzo Pisarello MJ, Gradilone SA. The Role of Gut Microbiome-Derived Short-Chain Fatty Acid Butyrate in Hepatobiliary Diseases. *Am J Pathol.* 2023;193(10):1455-1467. doi:10.1016/j.ajpath.2023.06.007
161. Pascale RM, Simile MM, Calvisi DF, Feo CF, Feo F. S-Adenosylmethionine: From the Discovery of Its Inhibition of Tumorigenesis to Its Use as a Therapeutic Agent. *Cells.* 2022;11(3):409. doi:10.3390/cells11030409
162. Patil PA, Zhang X. Pathologic Manifestations of Gastrointestinal and Hepatobiliary Injury in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(5):571-582. doi:10.5858/arpa.2020-0070-RA
163. Poczta A, Rogalska A, Marczak A. Treatment of Multiple Myeloma and the Role of Melphalan in the Era of Modern Therapies-Current Research and Clinical Approaches. *J Clin Med.* 2021;10(9):1841. doi:10.3390/jcm10091841
164. Poudel B, Mittal A, Shrestha R, Farooqui MS, Yadav NK, Shukla PS. Liver involvement in multiple myeloma: a hospital based retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):2153-2155. doi:10.7314/apjcp.2012.13.5.2153
165. Pourrajab B, Fatahi S, Sohoulı MH, Găman MA, Shidfar F. The effects of probiotic/synbiotic supplementation compared to placebo on biomarkers of oxidative stress in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(2):490-507. doi:10.1080/10408398.2020.1821166
166. Prasanna PL, Renu K, Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci.* 2020;250:117599. doi:10.1016/j.lfs.2020.117599
167. Puchades-Carrasco L, Lecumberri R, Martínez-López J, Lahuerta JJ, Mateos MV, Prósper F, et al. Multiple myeloma patients have a specific serum metabolomic profile that changes after achieving complete remission. *Clin Cancer Res.* 2013;19(17):4770-4779. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2917

168. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol.* 2022;9(2):e143-e161. doi:10.1016/S2352-3026(21)00283-0
169. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020;10(9):94. Published 2020 Sep 28. doi:10.1038/s41408-020-00359-2
170. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086-1107. doi:10.1002/ajh.26590
171. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(5):855-865. doi:10.1080/10428190601137336
172. Rodrigues-Oliveira L, Kowalski LP, Santos M, Marta GN, Bensadoun RJ, Martins MD, et al. Direct costs associated with the management of mucositis: A systematic review. *Oral Oncol.* 2021;118:105296. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105296
173. Rotbain EC, Niemann CU, Rostgaard K, da Cunha-Bang C, Hjalgrim H, Frederiksen H. Mapping comorbidity in chronic lymphocytic leukemia: impact of individual comorbidities on treatment, mortality, and causes of death. *Leukemia.* 2021;35(9):2570-2580. doi:10.1038/s41375-021-01156-x
174. Rumbo M, Oltean M. Intestinal Transplant Immunology and Intestinal Graft Rejection: From Basic Mechanisms to Potential Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4541. Published 2023 Feb 25. doi:10.3390/ijms24054541
175. Saitoh W, Takada S, Hirao J, Shirai M, Iguchi T, Tsuji M, et al. Plasma citrulline is a sensitive safety biomarker for small intestinal injury in rats. *Toxicol Lett.* 2018;295:416-423. doi:10.1016/j.toxlet.2018.07.009
176. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, et al. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci.* 2021;284:119942. doi:10.1016/j.lfs.2021.119942

177. Sharma A, Tripathi M, Satyam A, Kumar L. Study of antioxidant levels in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(5):809-815. doi:10.1080/10428190902802323
178. Shen X, Yi D, Ni X, Zeng D, Jing B, Lei M, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* on production performance, immune characteristics, antioxidant status, and intestinal microflora of bursin-immunized broilers. *Can J Microbiol*. 2014;60(4):193-202. doi:10.1139/cjm-2013-0680
179. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2024 Mar-Apr;74(2):203]. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
180. Singh M, Singh H, Pham P, Rizvi B, Rao R. Extramedullary Multiple Myeloma with Hepatic Involvement. *Cureus*. 2021;13(2):e13515. Published 2021 Feb 23. doi:10.7759/cureus.13515
181. Siniscalchi A, Tendas A, Ales M, Fratoni S, Cupelli L, Dentamaro T, et al. Bortezomib-related colon mucositis in a multiple myeloma patient. *Support Care Cancer*. 2009;17(4):325-327. doi:10.1007/s00520-008-0573-3
182. 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. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;LXXIII(Issue6):1087-92. DOI: 10.36740/WLek202006101
183. 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):1506-1511. doi: 10.36740/WLek202206114
184. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on citrulline concentration in the small intestinal mucosa and plasma blood in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *Wiad Lek*. 2021;74(6):1317-1321. DOI: 10.36740/WLek202106105
185. 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):1553-1557. doi:10.36740/WLek202206123

186. Skrypnyk RI., Maslova GS. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on resistance of intestinal mucosa. *Світ медицини та біології.* 2021;1(75):221-4. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-221-224

187. Smirnova OV, Titova NM, Elmanova NG. The relationship between the pro-oxidant and antioxidant system status of patients with multiple myeloma and the disease stage. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(3):375-379. doi:10.1007/s10517-014-2570-5

188. Sohail M, Sun Z, Li Y, Gu X, Xu H. Research progress in strategies to improve the efficacy and safety of doxorubicin for cancer chemotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(12):1385-1398. doi:10.1080/14737140.2021.1991316

189. Sougiannis AT, VanderVeen 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(5):G712-G719. doi:10.1152/ajpgi.00380.2020

190. Stansfield LC, Gonsalves WI, Buadi FK. The use of novel agents in multiple myeloma patients with hepatic impairment. *Future Oncol.* 2015;11(3):501-510. doi:10.2217/fon.14.270

191. Steiner N, Müller U, Hajek R, Sevcikova S, Borjan B, Jöhrer K, et al. The metabolomic plasma profile of myeloma patients is considerably different from healthy subjects and reveals potential new therapeutic targets. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202045. doi:10.1371/journal.pone.0202045

192. Strati P, Chaffee KG, Achenbach SJ, Slager SL, Leung N, Call TG, et al. Renal insufficiency is an independent prognostic factor in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2017;102(1):e22-e25. doi:10.3324/haematol.2016.150706

193. Tadmor T, Levy I. Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: Update in the Era of Novel Agents. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5141. doi:10.3390/cancers13205141
194. Talaat N, Tillmann HL. Injury pattern recognition to discriminate competing causes of liver injury. *Liver Int*. 2019;39(5):821-825. doi:10.1111/liv.14056
195. Toumi R, Abdelouhab K, Rafa H, Soufli I, Raissi-Kerboua D, Djeraba Z, et al. Beneficial role of the probiotic mixture Ultrabiotique on maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier in DSS-induced experimental colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(3):403-409. doi:10.3109/08923973.2013.790413
196. Tyszko M, Lemańska-Perek A, Śmiechowicz J, Tomaszewska P, Biecek P, Gozdzik W, et al. Citrulline, Intestinal Fatty Acid-Binding Protein and the Acute Gastrointestinal Injury Score as Predictors of Gastrointestinal Failure in Patients with Sepsis and Septic Shock. *Nutrients*. 2023;15(9):2100. doi:10.3390/nu15092100
197. Valdés S, Paredes S, García Carreras C, Zuluaga P, Rancan L, Linillos-Pradillo B, et al. S-Adenosylmethionine Decreases Bacterial Translocation, Proinflammatory Cytokines, Oxidative Stress and Apoptosis Markers in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Wistar Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(8):1539. doi:10.3390/antiox12081539
198. van der Zanden SY, Qiao X, Neefjes J. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. *FEBS J*. 2021;288(21):6095-6111. doi:10.1111/febs.15583
199. Van Seville YZ, Stansborough R, Wardill HR, Bateman E, Gibson RJ, Keefe DM. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(11):50. doi:10.1007/s11912-015-0474-9

200. van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ES, Tissing WJ. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS Pathog.* 2010;6(5):e1000879. doi:10.1371/journal.ppat.1000879
201. Vergani L, Baldini F, Khalil M, Voci A, Putignano P, Miraglia N. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAME) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020;25(18):4237. doi:10.3390/molecules25184237
202. Wadehra A, Chokshi B, Buechler CR, Singh MM. Rapidly Progressive Acute Liver Failure in Relapsed Multiple Myeloma. *Cureus.* 2020;12(12):e12346. doi:10.7759/cureus.12346]
203. Wang AN, Cai CJ, Zeng XF, Zhang FR, Zhang GL, Thacker PA, et al. Dietary supplementation with *Lactobacillus fermentum* I5007 improves the anti-oxidative activity of weanling piglets challenged with diquat. *J Appl Microbiol.* 2013;114(6):1582-1591. doi:10.1111/jam.12188
204. Wang XY, Zhang B, Lu Y, Xu L, Wang YJ, Cai BY, et al. RNA-seq and In Vitro Experiments Reveal the Protective Effect of Curcumin against 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis via IL-6/STAT3 Signaling Pathway. *J Immunol Res.* 2021;2021:8286189. doi:10.1155/2021/8286189
205. Wardill HR, de Mooij CEM, da Silva Ferreira AR, van de Peppel IP, Havinga R, Harmsen HJM, et al. Translational model of melphalan-induced gut toxicity reveals drug-host-microbe interactions that drive tissue injury and fever. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(2):173-188. doi:10.1007/s00280-021-04273-7
206. Wei Y, Wang J, Chen F, Li X, Zhang J, Shen M, et al. Serum Abnormal Metabolites for Evaluating Therapeutic Response and Prognosis of Patients With Multiple Myeloma. *Front Oncol.* 2022;12:808290. doi:10.3389/fonc.2022.808290
207. Wu S, Kuang H, Ke J, Pi M, Yang DH. Metabolic Reprogramming Induces Immune Cell Dysfunction in the Tumor Microenvironment of Multiple Myeloma. *Front Oncol.* 2021;10:591342. doi:10.3389/fonc.2020.591342

208. Xue D, Zhou X, Qiu J. Emerging role of NRF2 in ROS-mediated tumor chemoresistance. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110676. doi:10.1016/j.biopha.2020.110676
209. Yang J, Liu KX, Qu JM, Wang XD. The changes induced by cyclophosphamide in intestinal barrier and microflora in mice. *Eur J Pharmacol.* 2013;714(1-3):120-124. doi:10.1016/j.ejphar.2013.06.006
210. 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;18(3):1559325820962341. Published 2020 Sep 22. doi:10.1177/1559325820962341
211. Yu QQ, Zhang H, Guo Y, Han B, Jiang P. The Intestinal Redox System and Its Significance in Chemotherapy-Induced Intestinal Mucositis. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:7255497. doi:10.1155/2022/7255497
212. Yue L, Zeng P, Li Y, Chai Y, Wu C, Gao B. Nontargeted and targeted metabolomics approaches reveal the key amino acid alterations involved in multiple myeloma. *PeerJ.* 2022;10:e12918. doi:10.7717/peerj.12918
213. Zhang J, Lei W, Chen X, Wang S, Qian W. Oxidative stress response induced by chemotherapy in leukemia treatment. *Mol Clin Oncol.* 2018;8(3):391-399. doi:10.3892/mco.2018.1549
214. Zhang Y, Ma R, Deng Q, Wang W, Cao C, Yu C, et al. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation. *J Chem Neuroanat.* 2023;128:102232. doi:10.1016/j.jchemneu.2023.102232
215. Zhang Z, Li L, Wu C, et al. Inhibition of Slug effectively targets leukemia stem cells via the Slc13a3/ROS signaling pathway. *Leukemia.* 2020;34(2):380-390. doi:10.1038/s41375-019-0566-x
216. Zhong H, Yuan P, Li Y, Batonon-Alavo D, Deschamps C, Feng B, et al. Methionine Protects Mammary Cells against Oxidative Stress through Producing S-Adenosylmethionine to Maintain mTORC1 Signaling Activity. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5550196. doi:10.1155/2021/5550196

217. Zhu LB, Zhang YC, Huang HH, Lin J. Prospects for clinical applications of butyrate-producing bacteria. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(5):84-92. doi:10.5409/wjcp.v10.i5.84
218. Zoghroban HS, Ibrahim FM, Nasef NA, Saad AE. The impact of L-citrulline on murine intestinal cell integrity, immune response, and arginine metabolism in the face of *Giardia lamblia* infection. *Acta Trop.* 2023;237:106748. doi:10.1016/j.actatropica.2022.106748

ДОДАТКИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

О.І. Тришук
2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** «Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням»
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., доц. Маслова Г.С., Скрипник Р.І.
- Джерело інформації:**
Скрипник І.М. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Р.І. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 6. – С. 29-34.
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
Дата початку впровадження 26 жовтня 2021 р.
Загальна кількість спостережень 17
- Результати застосування методу за період з 26.10.2021 р. по 15.12.2023 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 17
Не визначені 0
Негативні 0
- Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому на фоні хіміотерапії призначення L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц) перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, ефективно усуває прояви мінімальної печінкової енцефалопатії і виявляє протективну дію на гепатоцити, забезпечуючи відсутність зростання активності печінкових ферментів цитолізу та холестазу і рівня білірубіну.
- Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Завідувачка гематологічного відділення
к.мед.н., доцент



Н.Л. Глушко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
імені М.В.Скляфосовського Полтавської
обласної ради»

28 12 2021


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** «Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням»
- Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., доц. Маслова Г.С., Скрипник Р.І.
- Джерело інформації:**
Скрипник І.М. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Р.І. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 6. – С. 29-34.
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В.Скляфосовського Полтавської обласної ради»

Дата початку впровадження 4 січня 2021 р.
Загальна кількість спостережень 22
- Результати застосування методу за період з 04.01.2021 р. по 31.10.2023 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 22
Не визначені 0
Негативні 0
- Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому на фоні хіміотерапії призначення L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц) перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, ефективно усуває прояви мінімальної печінкової енцефалопатії і виявляє протективну дію на гепатоцити, забезпечуючи відсутність зростання активності печінкових ферментів цитолізу та холестази і рівня білірубіну.
- Зауваження, пропозиції.**

Відповідальна за впровадження

Завідувачка гематологічним відділенням



Ю.О.Гусаченко

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

В.В. Горюх



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** «Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням»

2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., доц. Маслова Г.С., Скрипник Р.І.

3. **Джерело інформації:**

Скрипник І.М. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Р.І. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 6. – С. 29-34.

4. **Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**

Гематологічне відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

Дата початку впровадження 10.12.2020.

Загальна кількість спостережень 16

5. **Результати застосування методу за період з 10.12.2020. по 30.10.2022.**

Позитивні (к-ть спостережень) 16

Не визначені _____

Негативні _____

6. **Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому на фоні хіміотерапії призначення L-орнітину-L-аспартату (Гепта-Мерц) перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, ефективно усуває прояви мінімальної печінкової енцефалопатії і виявляє протективну дію на гепатоцити, забезпечуючи відсутність зростання активності печінкових ферментів цитолізу та холестази і рівня білірубіну.

7. **Зауваження, пропозиції.**

Відповідальний за впровадження
Завідувач гематологічним відділенням

П.Й. Придюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медицинський директор ОКНП «Чернівецька
лікарня швидкої медичної допомоги»


25 03 2024 р.

І.І. Глацук

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження** «Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням»
- Ким запроваджено, адреса, висновати** кафедра внутрішньої медицини №1 Полтавський державний медичний університет 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23 д.мед.н., проф. Скрипник І.М., д.мед.н., доц. Маслова Г.С., Скрипник Р.І.
- Джерело інформації:**
Скрипник І.М. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова, Р.І. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 6. – С. 29-34.
- Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)**
Гематологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»
Дата початку впровадження 24.02.2022.
Загальна кількість спостережень 17
- Результати застосування методу за період з 24.02.2022 р. по 30.11.2023 р.**
Позитивні (к-ть спостережень) 17
Не визначені _____
Негативні _____
- Ефективність впровадження:** хворим на множинну мієлому на фоні хіміотерапії призначення L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мери) перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, ефективно усуває прояви мінімальної печінкової енцефалопатії і виявляє протективну дію на гепатоцити, забезпечуючи відсутність зростання активності печінкових ферментів щитолізу та холестази і рівня білірубину
- Зауваження, пропозиції:** рекомендовано продовжити використання даного способу профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження

Завідувач гематологічного відділення



В.В. Тимофєєв

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент **Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**



202 4 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Скрипника Романа Ігоровича

На кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2023-2024 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Скрипника Р.І. на здобуття наукового ступеня доктора філософії з медицини за темою «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції».

Впроваджені наступні дані:

1. Прогресія множинної мієломи у хворих супроводжувалась підвищенням рівня ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,3 рази ($p=0,021$) відповідно порівняно з практично здоровими, що є проявом онкогематологічно-індукованого прооксидантного стану.
2. Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому призводило до потенціювання оксидативного стресу, що характеризувалось підвищенням рівня ТБК-реактантів у 1,6 рази ($p=0,0025$) та зниженням активності каталази у 1,12 рази ($p=0,0024$) у сироватці крові хворих порівняно з первинним обстеженням.
3. На фоні оксидативного стресу у хворих на множинну мієлому спостерігалось зростання концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 1,4 рази ($p=0,0025$) порівняно з первинним оглядом, що можна вважати проявом хіміотерапевтично-індукованого мукозиту.
4. Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому із включенням до складу терапії супроводу L-орнітин-L-аспартату дозволило знизити тяжкість оксидативного стресу та зменшити ступінь хіміотерапевтично-індукованого мукозиту, що підтверджує зниження у сироватці крові вмісту ТБК-реактантів у 1,33 рази ($p=0,0005$) та рівня N- ацетилнейрамінової у 1,2 рази ($p=0,0025$) порівняно із пацієнтами, які отримували виключно хіміотерапію.

Джерело інформації:

Скрипник Р.І. L-орнітин-L-аспартат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2023. – Т.23, вип. 2.1. – С. 78-82.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
д.мед.н., професор

Олександр ФЕДІВ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
В. о. ректора
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»
професор Руслан КОЗОВИЙ

“ 27 / 03 2024 ”


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
Скрипника Романа Ігоровича

На кафедрі терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» у навчальний процес у 2023-2024 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Скрипника Р.І. на здобуття наукового ступеня доктора філософії з медицини за темою «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції».

Впроваджені наступні дані:

1. Прогресія множинної мієломи у хворих супроводжувалась підвищенням рівня ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,3 рази ($p=0,021$) відповідно порівняно з практично здоровими, що є проявом онкогематологічно-індукованого прооксидантного стану.

2. Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому призводило до потенціювання оксидативного стресу, що характеризувалось підвищенням рівня ТБК-реактантів у 1,6 рази ($p=0,0025$) та зниженням активності каталази у 1,12 рази ($p=0,0024$) у сироватці крові хворих порівняно з первинним обстеженням.

3. На фоні оксидативного стресу у хворих на множинну мієлому спостерігалось зростання концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 1,4 рази ($p=0,0025$) порівняно з первинним оглядом, що можна вважати проявом хіміотерапевтично-індукованого мукозиту.

4. Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому із включенням до складу терапії супроводу L-орнітин-L-аспаргату дозволило знизити тяжкість оксидативного стресу та зменшити ступінь хіміотерапевтично-індукованого мукозиту, що підтверджує зниження у сироватці крові вмісту ТБК-реактантів у 1,33 рази ($p=0,0005$) та рівня N- ацетилнейрамінової у 1,2 рази ($p=0,0025$) порівняно із пацієнтами, які отримували виключно хіміотерапію.

Джерело інформації:

Скрипник Р.І. L-орнітин-L-аспаргат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2023. – Т.23, вип. 2.1. – С. 78-82.

Завідувач кафедри
терапії, сімейної та екстреної медицини
післядипломної освіти
д.мед.н., професор



Сергій ФЕДОРОВ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного

професор



В. Дворник

2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Скрипника Романа Ігоровича
Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., доцент Маслова Г.С. – завідувачка кафедри внутрішньої медицини №1, к.мед.н., доцент Шапошник О.А. - доцент кафедри внутрішньої медицини №1; к.мед.н. Приходько Н.П. - доцент кафедри внутрішньої медицини №1

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету №1 і №2 у 2023-2024 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Скрипника Р.І. на здобуття наукового ступеня доктора філософії з медицини за темою «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопрліферативні захворювання та методи їх корекції».

Впроваджені наступні дані:

1. Прогресія множинної мієломи у хворих супроводжувалась підвищенням рівня ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,3 рази ($p=0,021$) відповідно порівняно з практично здоровими, що є проявом онкогематологічно-індукованого прооксидантного стану.

2. Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому призводило до потенціювання оксидативного стресу, що характеризувалось підвищенням рівня ТБК-реактантів у 1,6 рази ($p=0,0025$) та зниженням активності каталази у 1,12 рази ($p=0,0024$) у сироватці крові хворих порівняно з первинним обстеженням.

3. На фоні оксидативного стресу у хворих на множинну мієлому спостерігалось зростання концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 1,4 рази ($p=0,0025$) порівняно з первинним оглядом, що можна вважать проявом хіміотерапевтично-індукованого мукозиту.

4. Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому із включенням до складу терапії супроводу L-орнітин-L-аспартату дозволило знизити тяжкість оксидативного стресу та зменшити ступінь хіміотерапевтично-індукованого мукозиту, що підтверджує зниження у сироватці крові вмісту ТБК-реактантів у 1,33 рази ($p=0,0005$) та рівня N- ацетилнейрамінової у 1,2 рази ($p=0,0025$) порівняно із пацієнтами, які отримували виключно хіміотерапію.

Джерело інформації:

Скрипник Р.І. L-орнітин-L-аспартат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2023. – Т.23, вип. 2.1. – С. 78-82.

Голова комісії: д.мед.н., доц.  Маслова Г.С.,

Члени комісії: к.мед.н., доц.  Шапошник О.А.

к.мед.н., доц.  Приходько Н.П.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор СумДУ

Анатолій ЧОРНОУС

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи
СКРИПНИКА РОМАНА ІГОРОВИЧА

На кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету у навчальний процес дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу медичного факультету у 2023-2024 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Скрипника Р.І. на здобуття наукового ступеня доктора філософії з медицини за темою «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції».

Впроваджені наступні дані:

1. Прогресія множинної мієломи у хворих супроводжувалась підвищенням рівня ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,3 рази ($p=0,021$) відповідно порівняно з практично здоровими, що є проявом онкогематологічно-індукованого прооксидантного стану.

2. Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому призводило до потенціювання оксидативного стресу, що характеризувалось підвищенням рівня ТБК-реактантів у 1,6 рази ($p=0,0025$) та зниженням активності каталази у 1,12 рази ($p=0,0024$) у сироватці крові хворих порівняно з первинним обстеженням.

3. На фоні оксидативного стресу у хворих на множинну мієлому спостерігалось зростання концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові у 1,4 рази ($p=0,0025$) порівняно з первинним оглядом, що можна вважати проявом хіміотерапевтично-індукованого мукозиту.

4. Проведення хіміотерапії у хворих на множинну мієлому із включенням до складу терапії супроводу L-орнітин-L-аспартату дозволило знизити тяжкість оксидативного стресу та зменшити ступінь хіміотерапевтично-індукованого мукозиту, що підтверджує зниження у сироватці крові вмісту ТБК-реактантів у 1,33 рази ($p=0,0005$) та рівня N- ацетилнейрамінової у 1,2 рази ($p=0,0025$) порівняно із пацієнтами, які отримували виключно хіміотерапію.

Джерело інформації:

Скрипник Р.І. L-орнітин-L-аспарат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2023. – Т.23, вип. 2.1. – С. 78-82.

**Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини
д.мед.н., професор**

Л.Н. Приступа