

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

МАСЛОВА Ганна Сергіївна

УДК:616.36-002:616.155.02-006-056.52

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО
ПІДХОДУ ДО ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА
ГЕМОБЛАСТОЗИ ІЗ НАДМІРНОЮ ВАГОЮ І ОЖИРІННЯМ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Полтава – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України, м. Полтава

Науковий

консультант:

доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України
Скрипник Ігор Миколайович,
Українська медична стоматологічна академія
МОЗ України, проректор з науково-педагогічної
роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої медицини №1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Фадєєнко Галина Дмитрівна,
ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України», директорка

доктор медичних наук, професор
Крячок Ірина Анатоліївна,
Національний інститут раку МОЗ України,
науково-дослідне відділення хіміотерапії гемобластозів та
ад'ювантних методів лікування, завідувачка

доктор медичних наук, професор
Федів Олександр Іванович,
Буковинський державний медичний університет МОЗ
України, кафедра внутрішньої медицини і інфекційних
хвороб, завідувач

Захист дисертації відбудеться « 6 » травня 2021 р. о 11 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (36000, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Української медичної стоматологічної академії (36000, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Автореферат розісланий « 3 » квітня 2021 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02

доктор медичних наук, доцент

Н.І. Чекаліна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Впродовж останніх десятиліть в усьому світі спостерігається чітка тенденція до зростання захворюваності на гострі і хронічні гемобластози, показник якої широко коливається залежно від вікового розподілу і етнічної групи (Heuser M, et al, 2016; Hoelzer D, et al., 2016; Kazandjian D, 2016, Eichhorst B, et al. 2016; Godley LA, 2017; Moreau P., et al., 2017; Fey MF, 2018; Andersen MA, et al., 2019).

Ожиріння належить до доведених факторів ризику захворюваності і смертності від усіх видів раку, збільшуючи їх на 52% для чоловіків і на 62% – для жінок (Calle EE, et al., 2003; Castillo JJ, et al., 2016; Orgel E, et al., 2019). Воно асоціюється з відносним ризиком захворюваності та смертності від усіх видів лейкемій (Medeiros BC, et al., 2012; Ehsanipour EA, et al., 2013; Wenzell CM, et al., 2013; Dhakal P, et al., 2020).

Показники безрецидивної і загальної виживаності хворих на гострі і хронічні гемобластози залежать від дотримання основного правила проведення хіміотерапії (ХТ) – «доза-ефективність». У цьому аспекті гостро постають питання гепатотоксичності ХТ, яка є одним з лімітуючих чинників дотримання протоколів специфічного лікування (Крячок ІА, та співав., 2016; Чернова ВМ, 2016; Bahirwani R, et al., 2014; Azad A. et al., 2018). 40% пацієнтів із ожирінням проводять редукцію хіміотерапевтичної дози і розраховують препарати цитостатичного ряду на ідеальну площу тіла 2,0 м², що знижує ефективність ХТ (Griggs JJ, et al., 2012; Orgel E, et al., 2018; 2019).

Ураження печінки у хворих на гемобластози у більшості випадків обумовлені впливом онкогематологічного захворювання, ХТ та розвитком інфекційних ускладнень (Казюлин АН, и соавт., 2008; Денисова ЕН, 2013; Boudin L, et al, 2019). Цитостатик-індуковані гепатотоксичні реакції в онкогематологічній практиці реєструють у понад 10% випадків (Денисова ЕН, 2013), а ризик їхнього розвитку у хворих із ожирінням асоціюється з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) (Ткач СМ, та співав., 2016; Харченко НВ, та співав., 2019; Azad A, et al., 2018), розповсюдженість якої у розвинених країнах сягає 20-40% серед дорослого населення (Фадєєнко ГД, та співав., 2019; Stuart B, et al., 2008; Fromently B, 2013; Vjornsson ES, et al., 2016). Понад 95% хворих на НАЖХП мають надмірну вагу і ожиріння (Федів ОІ, та співав., 2017; Abd El-Kader S.M, El-Den Ashmawy EM, 2015).

Згідно з сучасними уявленнями, до прогресуючої форми НАЖХП належить неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), у патогенезі якого вагому роль відіграє оксидативний стрес, що потенціює процеси запалення і фіброгенезу (Степанов ЮМ, Завгородня ОЮ, 2020; Joshi-Barve S, Kirpich I, 2015). З цієї точки зору потребують детального вивчення основні механізми розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою і ожирінням. Активація процесів вільнорадикального окислення (ВРО) відіграє вагому роль у патогенезі онкогематологічних захворювань, НАСГ і цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (Ватутин НТ, и соавт., 2016; Павлов ВН, та співав., 2017; Ma-On C, et al., 2017; Prasad S, et al., 2017; Skrupnyk I, et al., 2018; 2019; Lin YH., 2019).

Показники аргінін/цитрулінового циклу, а саме активність аргінази і орнітиндекарбоксилази (ОДК), відображають порушення детоксикаційної і білковосинтетичної функцій печінки (Максимчук НО, Коновчук ВМ, 2017; Navarro LA, et al., 2015; Caldwell RW, Rodriguez PC, 2018; Geck RC, et al., 2020). Існують поодинокі дослідження, які висвітлюють динаміку показників аргінін/цитрулінового циклу на фоні канцерогенезу (Rizi BS, et al., 2015; Marigo I, et al, 2016; Keshet R, Erez A, 2018). Пухлинні клітини здатні продукувати аргіназу, яка створює дефіцит аргініну, сприяючи порушенню метаболізму клітин мікрооточення і призводячи до формування імуносупресивного середовища у кістковому мозку, що забезпечує прогресування гемобластозу (Wang MF, et al, 2011; Mussai F et al, 2015; De Santo C, et al., 2018; Al-Koussa H, et al, 2020).

Одним із механізмів протипухлинного ефекту цитостатиків є створення дефіциту аргініну у злоякісних клітинах із вторинним порушенням синтезу оксиду азота і поліамінів (Syed N, et al., 2013; Huang Z, et al., 2017; Lam SK, et al., 2018). Потребують подальшого вивчення особливості змін аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гострі і хронічні гемобластози із супутньою надмірною вагою і ожирінням, що може мати значення у прогнозуванні ранніх і віддалених результатів ХТ.

Дослідження вищезазначених факторів ризику, патогенетичних механізмів, біохімічних особливостей дозволить чітко визначити категорію ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій і обґрунтувати методи їх медикаментозної профілактики у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою і ожирінням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України на тему: «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ держреєстрації 0115U001087). Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

Мета дослідження – обґрунтувати диференційований підхід до профілактики уражень печінки на фоні ХТ у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням шляхом комплексного вивчення патогенетичних механізмів їх формування на підставі експериментальних і клінічних досліджень.

Завдання дослідження:

1. Розробити експериментальну модель НАСГ на щурах.
2. Вивчити патогенез доксорубіцин-індукованого ураження печінки на розробленій експериментальній моделі НАСГ.
3. Вивчити ефективність експериментальної терапії доксорубіцин-індукованого ураження печінки на фоні НАСГ із застосуванням S-адеметіоніну (SAMe).
4. Дослідити предиктори розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гемобластози та їх вплив на характер порушень біохімічних печінкових тестів.
5. У порівняльному аспекті вивчити фактори ризику, частоту розвитку і характер уражень печінки у хворих на гемобластози на їх прогресування з урахуванням ролі надмірної ваги і ожиріння.

6. Визначити характер змін прооксидантно-антиоксидантного балансу та показників аргінін/цитрулінового циклу на фоні прогресії гемобластозів у залежності від надмірної ваги і ожиріння.

7. Дослідити вплив програмної ХТ на частоту і характер уражень печінки у хворих на гемобластози в залежності від індексу маси тіла (ІМТ).

8. Оцінити ефективність застосування SAME на фоні ХТ у хворих на гострі лейкемії (ГЛ) із нормальною вагою з метою профілактики уражень печінки.

9. Обґрунтувати комбіноване призначення SAME і урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у хворих на ГЛ із надмірною вагою і ожирінням у динаміці ХТ з метою профілактики розвитку і прогресування уражень печінки.

10. Проаналізувати ефективність застосування SAME на фоні ХТ у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію (В-ХЛЛ), В-клітинну неходжкінську злюкисну лімфому (В-НЗЛ) з нормальною вагою з метою профілактики розвитку і прогресування уражень печінки.

11. Вивчити вплив SAME у поєднанні з УДХК у хворих на В-ХЛЛ, В-НЗЛ із надмірною вагою і ожирінням у динаміці ХТ задля профілактики гепатотоксичності.

12. Дослідити ефективність застосування L-орнітину-L-аспартату (LOLA) у хворих на множинну мієлому (ММ) із нормальним ІМТ з метою профілактики уражень печінки.

13. Обґрунтувати доцільність комбінованого призначення LOLA і УДХК у хворих на ММ з надмірною вагою та ожирінням з метою профілактики гепатотоксичних реакцій.

Об'єкт дослідження: ураження печінки у хворих на гемобластози, експериментальне доксорубіцин-індуковане ураження печінки на фоні НАСГ, розробка індивідуального підходу до їхньої профілактики з урахуванням фактору надмірної ваги і ожиріння.

Предмет дослідження: фактори ризику, патогенетичні механізми розвитку, біохімічні характеристики уражень печінки у хворих на гемобластози, клініко-експериментальне обґрунтування диференційованого проведення профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки з урахуванням надмірної ваги і ожиріння.

Методи дослідження – аналіз архівного матеріалу, загально-клінічні методи дослідження, оцінка загального стану хворого за 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, загального білірубину і його фракцій, сечовини), дослідження стану перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) у сироватці крові, системи антиоксидантного захисту (АОЗ) за активністю каталази, показників аргінін/цитрулінового циклу – вмісту аргініну, цитруліну, активності аргінази та ОДК у сироватці крові.

З метою вивчення провідних патогенетичних механізмів формування уражень печінки на фоні ХТ, залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння, проведено моделювання НАСГ, цитостатик-індукованих уражень печінки у щурів із

нормальною вагою та надмірною вагою і ожирінням з наступною оцінкою характеру патогістологічних змін у тканинах печінки, визначенням активності печінкових ферментів АЛТ і АСТ, концентрації ТБК-реактантів у гомогенаті печінки, активності каталази у гомогенаті печінки, показників аргінін/цитрулінового циклу – вмісту аргініну, цитруліну, активність аргінази у гомогенаті печінки і сироватці крові, ОДК у гомогенаті печінки. 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 запропонований спосіб профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментально модельованим НАСГ, що передбачає введення SAME із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів з метою профілактики антрациклін-індукованого ураження печінки.

Уперше встановлений взаємозв'язок між активацію оксидативного стресу та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу у щурів із модельованим НАСГ на фоні введення доксорубіцину та вивчені гістоморфологічні особливості уражень тканин печінки.

Уперше доведений протективний ефект SAME щодо розвитку оксидативного стресу, зниження активності аргінази і ОДК у сироватці крові і печінці та морфологічних змін у щурів із модельованим НАСГ на фоні введення доксорубіцину.

Дістали подальшого вивчення частоти розвитку і факторів ризику інфільтрації печінки клітинами пухлини та особливостей її проявів у біохімічному аналізі крові хворих на ГЛ і хронічні лейкемії (ХЛ). Доведено, що зростання активності ЛФ, особливо за умов її поєднання із активністю ГГТП, АЛТ і АСТ, доцільно використовувати у якості опосередкованого маркера пухлинної інфільтрації печінки у хворих із прогресією гострих і хронічних гемобластозів.

Уперше доведено, що наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на гостру мієлобластну (ГМЛ) і лімфобластну (ГЛЛ) лейкемії потенціє ризик уражень печінки, зумовлених гемобластозом.

Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на ГЛ і ХЛ. Встановлено, що асоціація ГМЛ із активацією оксидативного стресу потенціє порушення аргінін/цитрулінового циклу із зростанням активності аргінази, ОДК, вмісту цитруліну і аргініну у сироватці крові. Досліджена токсичність схем ХТ гемобластозів та доведена провідна роль оксидативного стресу у патогенезі їх гепатотоксичності.

Уперше обґрунтовано призначення SAME на фоні ХТ хворих на ГМЛ, ГЛЛ і хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) із нормальною вагою, що знижує ризик розвитку гепатотоксичних реакцій, пригнічує активність оксидативного стресу і усуває зміни аргінін/цитрулінового циклу.

Вперше обґрунтовано комбіноване призначення SAMe та УДХК на фоні ХТ у хворих на ГМЛ, ГЛЛ і ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням, що сприяє зниженню частоти гепатотоксичних реакцій за рахунок впливу на патогенетичні механізми їхнього виникнення.

Вперше продемонстрований вплив LOLA на провідні механізми розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ та патогенетично обґрунтовано превентивне призначення комбінації LOLA з УДХК хворим на ММ із надмірною вагою та ожирінням з метою профілактики їх виникнення.

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

За результатами дослідження визначені фактори ризику розвитку уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння і, відповідно, категорію пацієнтів, котрі повинні розглядатись як кандидати для проведення профілактики гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ.

З урахуванням виду гемобластозу, наявності надмірної ваги і ожиріння обґрунтований диференціальний підхід до профілактики уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, застосування якого допомагає проведенню ХТ у відповідності до вимог протоколів із дотриманням доз і режимів введення цитостатиків.

Застосування SAMe і УДХК у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою та ожирінням на фоні ХТ дозволяє оптимізувати супровідну терапію та покращити кінцеві результати лікування основного захворювання.

Комбінована ад'ювантна терапія LOLA і УДХК у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням на фоні ХТ розширює терапевтичні можливості цитостатичного лікування, ефективно запобігаючи розвитку гепатотоксичних ускладнень.

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», Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», клініки гематології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України.

Результати впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії, військової терапії Української військово-медичної академії, 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 Української медичної стоматологічної академії. Здобувачем особисто проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізована сучасна література з проблеми, яка вивчається. Експериментальна частина роботи з відтворення моделей НАСГ та доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів з НАСГ проводила сумісно з очним аспірантом кафедри внутрішньої медицини №1 Скрипником Р.І. Здобувачем особисто проведений аналіз архівного матеріалу з оцінкою даних аутопсій пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами, клінічне обстеження хворих на гемобластози впродовж 2011-2018 рр, оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки на фоні ХТ, на підставі вивчення патогенетичних механізмів розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій розроблений диференційований підхід до їх профілактики залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних результатів, їхня систематизація та математико-статистичний аналіз.

Морфологічне дослідження виконане професором кафедри гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії д.мед.н., проф. Єрошенко Г.А. Разом із науковим консультантом спланований дизайн дослідження, сформульовані мета і завдання.

У друкованих роботах, які опубліковані у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні експериментальних і клінічних досліджень, аналізі і інтерпретації результатів, їх систематизації, підготовці наукових статей до друку. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Чернівці, 2011), «Півстолітній шлях розвитку гастроентерології в Україні. Від науки до практики», присвяченої 50-річчю ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ, 2014), «Коморбідна патологія органів травлення в практиці сімейного лікаря» (Дніпро, 2016), «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 2017), «Адаптивні та ушкоджуючі механізми розвитку стресу» (Полтава, 2017), «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2017), «Актуальні питання післядипломної медичної освіти та клінічної медицини» (Полтава, 2018), «Проблемні питання та діагностичні складності гастроентерологічних захворювань» (Полтава, 2018), «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (Полтава, 2018), «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта» (Полтава, 2018), «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря» (Дніпро, 2019), V і VII з'їздах ГО «Українська гастроентерологічна Асоціація» (Київ, 2014, 2017), IV з'їзді сімейних лікарів України з міжнародною участю (Полтава, 2015), III та VI наукових сесіях Інституту гастроентерології «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (Дніпро, 2015, 2018), VI, VIII - XIII Українських

гастроентерологічних тижнях (Полтава, 2013; Дніпропетровськ, 2015; Харків, 2016; Дніпро, 2018; Одеса, 2019; Дніпро, 2020), I міжнародному конгресі «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід в збереженні здоров'я людини» (Київ, 2020), XXII Національній Школі гастроентерологів та гепатологів України «Профілактична гастроентерологія та дієтологія з позицій доказової медицини» (Київ, 2020), 20, 24, 25, 26 United European Gastroenterology Week (Amsterdam, 2012; Vienna, 2016; Barcelona, 2017; Vienna, 2018), International Liver Congress 2017 – 52nd Annual Meeting of the EASL (Amsterdam, 2017), World Congress of Gastroenterology (Istanbul, 2019), Falk Symposium 185 «Interfaces and controversies in gastroenterology» (Mainz, 2012), Falk Symposium 186 «Challenges of liver cirrhosis and tumors: prevent it, treat it, manage consequences» (Mainz, 2012), Falk Symposium 195 «Challenges and management of liver cirrhosis» (Freiburg, Germany, October 10-11, 2014), Falk Symposium 199 «Highlights from Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma» (Freiburg, 2015), Symposium 201 «Gut – Liver Interactions: From IBD to NASH» (Innsbruck, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 37 наукових праць, у тому числі 22 статті: 21 – у фахових наукових виданнях України; з яких 4 – у виданнях, що входять до наукометричної бази *Web of Science*, 1 – у закордонному виданні, яке входить до наукометричної бази *Scopus*, 15 тез у матеріалах конгресів та конференцій, 1 робота надрукована без співавторів. Видано 3 інформаційні листи, отримано 1 патент України на корисну модель і 1 позитивне рішення про державну реєстрацію корисної моделі.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 336 сторінках основного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 7 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 448 найменувань, із них 71 кирилицею, 377 латиницею. Робота ілюстрована 119 таблицями, 21 рисунком. Дисертація містить додатки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Експериментальна частина дослідження виконана на 60 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 30 (50%) самців, 30 (50%) – самок, вагою 160-220 г. Тварин ретельно відбирали, маркували і оглядали. Усіх тварин утримували 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 з 1-го по 63-й день на 30 щурах (15 самців і 15 самок) відтворювали моделювання НАСГ (І група), а 30 щурів (15 самців і 15 самок) отримували стандартний раціон віварію (ІІ група). Модель НАСГ відтворювали відповідно до власно розробленого способу із застосуванням висококалорійного раціону харчування із включенням 42,8% суміші жирів, який із розрахунку на 1 тварину включав: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, олію вершкову 72,5% 0,01 кг, олію соняшникову рафіновану 0,01 кг, олію пальмову 0,01 кг. Готували 4% водний розчин фруктози, який застосовували в якості єдиного джерела рідини для тварин. Щури ІІ групи з 1-го по 63-й день отримували стандартний раціон віварію, що із розрахунку на 1 тварину на добу включав наступні складові: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, сир знежирений 0,006 кг, моркву 0,02 кг, капусту 0,015 кг.

На другому етапі дослідження з 64-го по 66-й день проводили моделювання доксорубіцин-індукованого ураження печінки. Модель доксорубіцин-індукованого ураження печінки передбачала введення доксорубіцину 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. З метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки щурам вводили SAME із розрахунку 100 мг/кг паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів.

Експериментальні щури відповідно до дизайну дослідження були розподілені на підгрупи:

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

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

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

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

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

II-C (n=10) – щури, які з 1-го по 63-й дні щури отримували стандартний раціон віварію, з 64-го по 66-й дні їм вводили доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу і паралельно одну ін'єкцію SAME 100 мг/кг.

На 67-й день під тіопенталовим знеболенням у дозі 50 мг/кг проводили евтаназію тварин. Вилучені фрагменти печінки поміщали у 10 % забуферений формалін на 24 години, потім матеріал ущільнювали в парафін за загальноприйнятою методикою (Bagrij MM et al., 2016) і виготовляли зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином.

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 сироватці крові щурів досліджували концентрацію аргініну (Стюарт Д, та ін., 1971), цитруліну (Boyd TR, Rahmatullah M., 1980), активність аргінази (Храмов ВА, Листопад ГГ., 1973); 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).

Готували 10% гомогенат печінки шляхом додавання до 1 г тканини 9 мл дистильованої води (Бойко ОА, Лусенко ВС, 1971). У гомогенаті печінки досліджували концентрацію ТБК-реагентів (Стальная ИД, 1977), активність каталази (Королюк МА и соавт., 1988), концентрацію аргініну (Стюарт Д, та ін., 1971), цитруліну (Boyd TR, Rahmatullah M., 1980), активність аргінази (Бойко ОА, Лусенко ВС, 1971) і ОДК (Храмов ВА, 1997).

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

Проведено ретроспективний аналіз 44 історій хвороб пацієнтів, які проходили лікування і померли у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» за період з 2015 по 2019 роки, із них 61,4% (27/44) чоловіків і 38,6% (17/44) жінок, віком 23-75 років. На першому етапі пацієнти були розподілені на дві групи відповідно до нозологічної форми гемобластозу: I (n=26) – хворі на гострі гемобластози: ГМЛ, ГЛЛ; II (n=18) – хворі на хронічні гемобластози: В-ХЛЛ, В-НЗЛ, ММ.

Були проаналізовані протоколи патологоанатомічного дослідження. Оцінена наявність пухлинної інфільтрації печінки, за результатами якої хворі були додатково розподілені на підгрупи: I-A (n=12) – хворі на ГЛ без пухлинної інфільтрації печінки; I-B (n=15) – хворі на ГЛ із пухлинною інфільтрацією печінки; II-A (n=9) – хворі на ХЛ без пухлинної інфільтрації печінки; II-B (n=9) – хворі на ХЛ із пухлинною

інфільтрацією печінки. Здійснена оцінка факторів ризику формування пухлинної інфільтрації печінки: роль виду гемобластозу, даних клінічного обстеження, загального аналізу крові та біохімічного аналізу крові (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, загального білку, загального білірубину).

У клінічне дослідження включено 211 хворих на гострі і хронічні гемобластози, із них чоловіки склали 53,5% (113/211), жінки – 46,5% (98/211). Загальний стан пацієнтів за ECOG відповідав I-II, а за індексом Карновського – 60-80%.

До дослідження були включені пацієнти із первинно встановленим діагнозом ГЛ, підваріанти яких визначали відповідно до критеріїв FAB-класифікації. У структурі ГМЛ за FAB-класифікацією M₀, M₁, M₂ варіанти виявлено у 38,9% (23/59) хворих, M₃ – у 5,1% (3/59), M₄, M₅ варіанти – у 55,9% (33/59) пацієнтів. У дослідження включено 52 хворих на ГЛЛ L₁, L₂ варіанти за FAB-класифікацією.

Хворі на В-ХЛЛ, В-НЗЛ із малих лімфоцитів та ММ включались до дослідження на фоні прогресії захворювання. У структурі ММ виявлено наступні варіанти: IgG/kappa у 18 (36%) пацієнтів, IgG/lambda – у 5 (10%), IgA/kappa – у 15 (30%), IgA/lambda – у 5 (10%), IgM/kappa – у 4 (8%) і несекретуюча ММ у 3 (6%) хворих. За класифікацією Durie, Salmon (1975), у 19 (38%) пацієнтів встановлено ІА стадію ММ, у 17 (34%) – ІІА стадію ММ, у 14 (28%) хворих – ІІВ стадію. За класифікацією ISS (International staging system) у 24 (48%) пацієнтів діагностовано І стадію, у 19 (38%) – ІІ стадію, у 7 (14%) хворих – ІІІ стадію.

За класифікаціями K. Rai (1975, 1987), J. Binet (1981, 2006), у структурі В-ХЛЛ виявлено у 12 (40%) хворих – ІІ (В) стадію, у 8 (26,7%) – ІІІ (В), у 3 (10%) – ІІІ (С), у 7 (23,3%) пацієнтів – ІІІ(С) стадію. За класифікацією Ann Arbor (1971), у структурі В-НЗЛ із малих лімфоцитів діагностовано у 17 (85%) хворих – ІІІ (А) стадію, у 3 (15%) – ІІІ (В) стадію.

Пацієнти були розподілені на групи залежно від виду гемобластозу і наявності надмірної ваги і ожиріння: І (n=21) – ГМЛ із ІМТ 18,5-24,9 кг/м²; ІІ (n=38) – ГМЛ із ІМТ \geq 25 кг/м²; ІІІ (n=22) – ГЛЛ із ІМТ 18,5-24,9 кг/м²; ІІІІ (n=30) – ГЛЛ із ІМТ \geq 25 кг/м²; ІІІІІ (n=20) – В-ХЛЛ і В-НЗЛ із ІМТ 18,5-24,9 кг/м²; ІІІІІІ (n=30) – В-ХЛЛ і В-НЗЛ із підвищеним ІМТ \geq 25 кг/м²; ІІІІІІІ (n=20) – ММ із нормальним ІМТ 18,5-24,9 кг/м²; ІІІІІІІІ (n=30) – ММ із ІМТ \geq 25 кг/м².

Всі хворі отримували протокольну ХТ відповідно до наказу МОЗ України від 30.07.2010 № 647. В залежності від призначених лікувальних комплексів пацієнти були додатково розподілені на підгрупи:

1) хворі на ГМЛ (І-А і ІІ-А підгруп), ГЛЛ (ІІІ-А і ІІІІ-А підгруп), В-ХЛЛ і В-НЗЛ (ІІІІІ-А і ІІІІІІ-А підгруп), ММ (ІІІІІІІ-А і ІІІІІІІІ-А підгруп) отримували ХТ;

2) хворі на ГМЛ (І-В і ІІ-В підгруп), ГЛЛ (ІІІ-В і ІІІІ-В підгруп), В-ХЛЛ і В-НЗЛ (ІІІІІ-В і ІІІІІІ-В підгруп) на фоні ХТ отримували SAMe у дозі 1000 мг внутрішньовенно струминно з 1-го по 10-й день, з 11-го по 28-й дні – перорально у дозі 500 мг 2 рази на добу;

3) хворі на ММ (ІІІІІІІІ-В і ІІІІІІІІІ-В груп) на фоні ХТ отримували LOLA перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води;

4) хворі на ГМЛ (І-С і ІІ-С підгруп), ГЛЛ (ІІІ-С і ІІІІ-С підгруп), В-ХЛЛ і В-НЗЛ (ІІІІІ-С і ІІІІІІ-С підгруп) впродовж кожних 28-ми днів циклу отримували комбінацію

SAMe у добовій дозі 1500 мг на день (з 1-го по 10-й дні SAMe – 1000 мг внутрішньовенно струминно і 500 мг перорально; з 11-го по 28-й дні – перорально 1500 мг у 2 прийоми) і УДХК перорально 15 мг/кг на день з 1-го по 28-й день лікування в 2 прийоми;

5) хворі на ММ (VIII-C підгрупи) отримували комбінацію LOLA перорально у дозі 15 мг/день у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, і УДХК перорально 15 мг/кг/день.

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

Всім хворим до ХТ і на 56-й день спостереження проводили оцінку показників:

1) загального аналізу крові (еритроцити, лейкоцити, гемоглобін, тромбоцити) на аналізаторі гематологічному «XP-300», виробник Sysmex;

2) біохімічного аналізу крові (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, загальний білок, загальний білірубін і його фракції, сечовина) на аналізаторі біохімічному «Sapphire 400», виробник фірма «HIROSE ELECTRONICS»;

3) аргінін/цитрулінового циклу у сироватці крові (концентрацію аргініну (Стюарт Д и соавт., 1971), цитруліну (Boyde TR, Rahmatullah M., 1980), активність аргінази (Бойко ОА, Лусенко ВС, 1971) і ОДК (Храмов ВА, 1997);

4) прооксидантно-антиоксидантного статусу (концентрацію ТБК-реактивів (Стальная ИД, 1977) та активність каталази (Королюк МА та соавт., 1988).

Пацієнтам із ММ проводили оцінку мінімальної печінкової енцефалопатії (ПЕ) за допомогою тесту чисел, де пацієнти власноруч повинні були з'єднати числа від 1 до 25 за мінімально можливий проміжок часу. Оцінка проводилась за наступними критеріями: 0-30 секунд – відсутність ПЕ, 31-50 – 0-1 ступінь ПЕ, 51-80 – 1-2 ступінь ПЕ, 80-120 – 2-3 ступінь ПЕ. Наявність ПЕ виявлено у 37 (74%) хворих на ММ, із них 0-1 ступінь ПЕ діагностовано у 7 (18,9%), 1-2 ступінь ПЕ – у 18 (48,6%), 2-3 ступінь ПЕ – у 12 (32,4%) пацієнтів.

Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 4 з використанням таблиць Excel Microsoft Office – 2000 (США). Для перевірки нормальності розподілу даних використовували метод Шапіро-Уїлкі. Результати дослідження обробляли методом варіаційної статистики Стюдента-Фішера. За умов нормального розподілу застосовували таблиці критичних точок розподілу Стюдента 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 розрахунку відношення ризиків (RR) та його 95% довірчого інтервалу (CI). Використовували формулу: $RR=A(C+D) / C(A+B)$, де А, В, С, D – кількість спостережень в осередках таблиці сполучення.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Результати експериментальних досліджень. На фоні моделювання НАСГ у I-A підгрупі вага щурів самців зростала у 1,3 раза ($275,2 \pm 3,86$) проти ($216,6 \pm 6,82$) г,

самок – у 1,2 раза ($217,8 \pm 6,86$) проти ($186,2 \pm 5,93$) г; $p < 0,05$ порівняно із контрольною II-A підгрупою. Приріст ваги самців I-A підгрупи у 3,2 раза ($62,3 \pm 5,4$) проти ($19,2 \pm 7,1$) г; $p < 0,05$ перевищував показник інтактних самців II-A підгрупи. ІМТ у самців і самок I-A підгрупи, яким моделювали НАСГ, зростав у 1,3 раза ($5,38 \pm 0,15$) проти ($4,1 \pm 0,09$) $\text{кг}/\text{м}^2$; $p < 0,05$ і 1,2 раза ($5,03 \pm 0,11$) проти ($4,08 \pm 0,09$) $\text{кг}/\text{м}^2$; $p < 0,05$ відповідно порівняно із II-A підгрупою. Розвиток ожиріння у щурів дослідної групи супроводжувався накопиченням жиру, вага якого у самок у 3 рази перевищувала показник самців ($9,25 \pm 1,32$) проти ($3,07 \pm 0,02$) г; $p < 0,05$.

На фоні НАСГ у щурів мало місце ремоделювання печінкових часточок: у центральних, проміжних і периферичних зонах виявлено поліморфізм клітин, явища гідропічної і жирової дистрофії, що супроводжувалось розширенням синусоїдних капілярів та їх нерівномірним кровонаповненням. Виявлено інфільтрацію лімфоцитами, плазмоцитами і макрофагами перипортальної сполучної тканини.

У щурів I-A підгрупи, яким моделювали НАСГ, порівняно із II-A підгрупою активність АЛТ у сироватці крові зростала у 1,9 рази ($62,10 \pm 3,86$) проти ($32,2 \pm 1,64$) Од/л; $p < 0,05$. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ і АСТ у сироватці крові щурів I-A підгрупи ($r = +0,86$; $p < 0,05$). Розвиток НАСГ супроводжувався активацією оксидативного стресу, що характеризувалось зростанням вмісту ТБК-реактивних у 2,5 рази ($27,59 \pm 2,86$) проти ($10,95 \pm 0,08$) $\text{мкмоль}/\text{г}$; $p < 0,05$ і зниженням активності каталази у 1,2 раза ($8,35 \pm 0,03$) проти ($9,38 \pm 0,32$) $\text{мккат}/\text{г}$; $p < 0,05$ у гомогенаті печінки щурів I-A підгрупи порівняно із показниками II-A підгрупи. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю вісцерального жиру і вмістом ТБК-реактивних ($r = +0,86$; $p < 0,05$), між активністю АЛТ у сироватці крові і рівнем ТБК-реактивних у гомогенаті печінки щурів із НАСГ ($r = +0,77$; $p < 0,05$)

На фоні НАСГ розвивались порушення аргінін/цитрулінового циклу. Так, у щурів I-A підгрупи активність аргінази у крові і гомогенаті печінки знижувалась у 2,3 рази ($17,84 \pm 2,04$) проти ($41,24 \pm 6,51$) $\text{мкмоль}/\text{мл}/\text{хв}$; $p < 0,05$ і у 3,2 рази ($0,80 \pm 0,12$) проти ($2,61 \pm 0,21$) $\text{мкмоль}/\text{г}/\text{хв}$; $p < 0,05$ відповідно порівняно із II-A підгрупою. Одночасно у щурів I-A підгрупи у гомогенаті печінки спостерігалось пригнічення активності ОДК у 2,3 рази ($0,35 \pm 0,09$) проти ($0,80 \pm 0,06$) $\text{нкат}/\text{г}$; $p < 0,05$ порівняно із контролем.

На фоні НАСГ спостерігалось зниження вмісту цитруліну у крові і гомогенаті печінки щурів I-A підгрупи у 1,9 рази ($32,57 \pm 2,26$) проти ($55,67 \pm 1,23$) $\text{мкмоль}/\text{г}$; $p < 0,05$ і у 1,7 рази ($319,9 \pm 26,89$) проти ($627,8 \pm 51,72$) $\text{мкмоль}/\text{мл}$; $p < 0,05$ відповідно порівняно із щурами II-A підгрупи. Отже, на фоні експериментального НАСГ у щурів мало місце порушення аргіназного і NO-синтазного шляхів метаболізму аргініну.

Уведення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 $\text{мг}/\text{кг}$ щурам із модельованим НАСГ II-B підгрупи призводило до ремоделювання центральних, проміжних і периферичних часточок із каріопікнозом, каріорексисом і каріолізісом ядер гепатоцитів, цитолізмом їх цитоплазми на фоні дрібнокрапельної жирової і гідропічної дистрофії. У проміжних відділах часточок виявлено набряк гепатоцитів, розширення синусоїдних капілярів, у периферичних відділах – набряк перипортальної стромы з інфільтрацією макрофагами і плазмоцитами.

На фоні введення доксорубіцину у щурів без НАСГ II-B підгрупи спостерігалось збереження балко-радіальної структури центральної, проміжної і периферичної частин часточок. Виявлено гепатоцити із пікнотично зміненими ядрами, явищами каріорексису, дрібнокрапельною жировою дистрофією, розширення центральних вен та синусоїдних капілярів, ознаки периваскулярного набряку. У порталних трактах мали місце спазмовані артерії та слабо виражений перипортальний набряк, лейкоцитарні інфільтрати з переважанням макрофагів і лімфоцитів.

Уведення доксорубіцину щурам із НАСГ I-B підгрупи призводило до потенціювання оксидативного стресу, що характеризувався зростанням вмісту ТБК-реактивних у гомогенаті печінки у 3,6 раза ($39,42 \pm 2,73$) проти ($10,95 \pm 0,78$) мкмоль/г; $p < 0,05$ та зниженням активності каталази у 1,9 раза ($4,94 \pm 0,54$) проти ($9,38 \pm 0,32$) мккат/г; $p < 0,05$ порівняно із II-A підгрупою. У щурів II-B підгрупи вміст ТБК-реактивних у гомогенаті печінки підвищувався у 2,6 раза ($28,24 \pm 0,95$) проти ($10,95 \pm 0,78$) мкмоль/г; $p < 0,05$ порівняно із II-A підгрупою. Концентрація ТБК-реактивних у гомогенаті печінки щурів I-B підгрупи у 1,4 раза перевищувала показник II-B підгрупи ($39,42 \pm 2,73$) проти ($28,24 \pm 0,95$) мкмоль/г; $p < 0,05$.

Введення доксорубіцину потенціювало порушення у аргінін/цитруліновому циклі, які були зафіксовані за наявності НАСГ. У щурів I-B підгрупи вміст аргініну у крові зростав у 2,3 рази ($0,14 \pm 0,03$) проти ($0,06 \pm 0,01$) ммоль/л; $p < 0,05$, активність аргінази знижувалась у 2,9 раза ($13,90 \pm 1,53$) проти ($41,24 \pm 6,51$) мкмоль/мл/хв; $p < 0,05$, а вміст цитруліну – у 1,5 раза ($423,4 \pm 22,40$) проти ($627,8 \pm 51,72$) мкмоль/мл; $p < 0,05$ порівняно із II-A підгрупою. Меншу вираженість мали порушення аргінін/цитрулінового циклу на фоні введення доксорубіцину у щурів II-B підгрупи без НАСГ: у крові вміст аргініну зростав у 2 рази ($0,12 \pm 0,01$) проти ($0,06 \pm 0,01$) ммоль/л; $p < 0,05$, знижувались активність аргінази у 2,1 раза ($19,18 \pm 1,38$) проти ($41,24 \pm 6,51$) мкмоль/мл/хв; $p < 0,05$ і вміст цитруліну – у 1,4 раза ($439,4 \pm 13,00$) проти ($627,8 \pm 51,72$) мкмоль/мл; $p < 0,05$ порівняно із II-A підгрупою.

Системні порушення аргінін/цитрулінового циклу асоціювались зі змінами у тканинах печінки. У гомогенаті печінки щурів II-B підгрупи активність аргінази зменшилась у 1,6 раза ($1,62 \pm 0,23$) проти ($2,61 \pm 0,21$) мкмоль/г/хв; $p < 0,05$ і ОДК – у 1,8 раза ($0,44 \pm 0,08$) проти ($0,80 \pm 0,06$) нкат/г; $p < 0,05$, вміст цитруліну зростав у 1,2 раза ($68,54 \pm 3,37$) проти ($55,67 \pm 1,23$) мкмоль/г; $p < 0,05$ порівняно із II-A підгрупою.

Застосування SAME з профілактичною метою на фоні доксорубіцину у щурів із НАСГ дозволяє зменшити токсичний вплив останнього на тканини печінки. Так, у центральних і проміжних частинах часточках печінки щурів із НАСГ на фоні превенції антрациклін-індукованого ураження печінки SAME спостерігалось порушення її балкової структури, гепатоцити знаходились на різних стадіях некрозу, відмічалось розширення синусоїдів. У перипортальних відділах печінкових часточок щурів I-C підгрупи виявлено виражений набряк периваскулярної строми, гепатоцити на різних стадіях некрозу ядер та цитоплазми, а також в стані білкової зернистої дистрофії.

На фоні корекції антрациклін-індукованого ураження печінки із застосуванням SAME у щурів II-C підгрупи в центральних частинах часточок зберігалась балкова

структура та вогнищево-дифузне повнокрів'я синусоїдних капілярів без змін у структурі судинної стінки. У проміжних частинах часточок локально визначались ділянки з порушеною балковою структурою, гепатоцити в стані гідропічної дистрофії, нерівномірне розширення синусоїдних капілярів. У периферичних зонах печінкових часточок порушувалась балкова структура, ділянки некротично змінених гепатоцитів із каріорексісом ядер і декомпозицією цитоплазми.

У щурів із НАСГ I-C підгрупи, яким одночасно вводили доксорубіцин і SAMe, у гомогенаті печінки вміст ТБК-реактантів знижувався у 2,5 раза ($15,60 \pm 1,04$) проти ($39,42 \pm 2,73$) мкмоль/г; $p < 0,05$ і активність каталази зростала у 2,1 раза ($10,57 \pm 1,17$) проти ($4,94 \pm 0,54$) мккат/г; $p < 0,05$ порівняно з щурами I-B підгрупи, які на фоні доксорубіцину отримували плацебо. Введення SAMe на фоні доксорубіцину у щурів із НАСГ I-C підгрупи не приводило до значущих системних змін аргінін/цитрулінового циклу відносно щурів I-B підгрупи. Проте у гомогенаті печінки тварин I-C підгрупи активність аргінази підвищувалась у 1,5 раза ($2,36 \pm 0,19$) проти ($1,62 \pm 0,23$) мкмоль/г/хв; $p < 0,05$, а вміст цитруліну знижувався у 1,2 раза ($55,00 \pm 1,27$) проти ($68,54 \pm 3,37$) мкмоль/г; $p < 0,05$ відповідно порівняно із щурами I-B підгрупи.

У щурів без НАСГ II-C групи, яким паралельно вводили доксорубіцин і SAMe, вміст ТБК-реактантів у гомогенаті печінки знижувався у 2,1 раза ($13,43 \pm 0,85$) проти ($28,24 \pm 0,95$) мкмоль/г; $p < 0,05$ порівняно із II-B підгрупою. Застосування SAMe на фоні введення доксорубіцину приводило до зростання активності каталази у гомогенаті печінки щурів II-C підгрупи у 1,4 раза ($13,23 \pm 0,96$) проти ($9,38 \pm 0,32$) мккат/г; $p < 0,05$ відносно щурів II-A підгрупи. Таким чином, превентивне введення SAMe на фоні доксорубіцину зменшує ушкоджуючу дію останнього на тканини печінки, пригнічуючи вираженість оксидативного стресу.

Результати ретроспективного дослідження архівного матеріалу. Пухлинну інфільтрацію печінки виявлено у 17 (53,8%) хворих на ГЛ і у 9 (50%) пацієнтів із ХЛПЗ і парапротеїнемічними гемобластозами. Гіперлейкоцитоз ($>30 \times 10^9/\text{л}$) у гемограмі встановлено у 6 (42,8%) хворих на ГЛ із пухлинною інфільтрацією печінки I-B підгрупи і у 2 (16,7%) пацієнтів без інфільтрації I-A підгрупи. Гіперлейкоцитоз із рівнем лейкоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$ у гемограмі зафіксовано лише у 2 (22,2%) хворих на ХЛ із пухлинною інфільтрацією печінки II-B підгрупи. Одночасно лейкоцитоз ($>30 \times 10^9/\text{л}$) виявлено у 5 (55,6%) пацієнтів II-B підгрупи і у 1 (11,1%) хворих II-A підгрупи. У хворих на гострі і хронічні гемобластоми частота розвитку і ступінь анемії та тромбоцитопенії не асоціювались з пухлинною інфільтрацією печінки.

Порушення печінкових тестів у біохімічному аналізі крові виявлено у 13 (92,8%) хворих на ГЛ із пухлинною інфільтрацією печінки I-B підгрупи і у 7 (58,3%) пацієнтів без інфільтрації печінки I-A підгрупи. На фоні пухлинної інфільтрації печінки спостерігалась тенденція до зростання частоти розвитку порушень біохімічних печінкових тестів ($RR=1,59$; $95\% \text{ CI}=0,96-2,62$; $p > 0,05$). Особливостями уражень печінки на фоні пухлинної інфільтрації є комбіновані ураження (поєднання зростання активності ЛФ, ГГТП, АСТ, АЛТ), які були діагностовані у 11 (78,6%) пацієнтів I-B підгрупи і у 1 (8,3%) хворого I-A підгрупи ($RR=4,27$; $95\% \text{ CI}=1,54-11,83$; $p < 0,05$).

У пацієнтів із ГЛ без пухлинної інфільтрації печінки I-A підгрупи зафіксовано підвищення активності АЛТ у 2,2 раза ($32,00 \pm 6,45$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; $p < 0,05$, ЛФ – у 1,7 раза ($109,8 \pm 11,41$) проти ($61,35 \pm 4,31$) Од/л; $p < 0,05$ і ГГТП – у 3,5 раза ($74,17 \pm 19,05$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; $p < 0,05$ порівняно із практично здоровими.

У хворих на ГЛ із пухлинним ураженням печінки I-B підгрупи зареєстровано зростання активності АЛТ у 3,2 раза ($46,50 \pm 8,42$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; $p < 0,05$, АСТ – у 1,7 раза ($31,14 \pm 3,93$) проти ($18,75 \pm 0,83$) Од/л; $p < 0,05$, ГГТП – у 4,4 раза ($93,12 \pm 13,74$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; $p < 0,05$, ЛФ – у 3,3 раза ($194,4 \pm 25,76$) проти ($61,35 \pm 4,31$) Од/л; $p < 0,05$, вмісту сечовини – у 1,7 раза ($7,09 \pm 0,70$) проти ($4,09 \pm 0,28$) ммоль/л; $p < 0,05$ порівняно із нормою. У хворих на ГЛ з пухлинним ураженням печінки I-B підгрупи активність ЛФ у 1,9 раза перевищувала показник пацієнтів I-A підгрупи без інфільтрації печінки ($194,4 \pm 25,76$) проти ($109,8 \pm 11,41$) Од/л; $p < 0,05$.

У хворих на ХЛ не виявлено різниці за частотою порушень біохімічних печінкових тестів залежно від наявності пухлинної інфільтрації печінки. У 5 (55,6%) пацієнтів II-A підгрупи без пухлинної інфільтрації печінки порушення печінкових тестів характеризувались розвитком цитолітичного синдрому, а у 5 (55,6%) хворих II-B підгрупи із інфільтрацією печінки пухлиною – холестатичного синдрому. Наявність пухлинної інфільтрації печінки у пацієнтів II-B підгрупи супроводжувалось підвищенням активності ЛФ у 2,1 раза порівняно із хворими без пухлинної інфільтрації печінки II-A підгрупи ($194,0 \pm 34,98$) проти ($90,21 \pm 18,40$) Од/л; $p < 0,05$.

Отже, розвиток гіперлейкоцитозу у хворих на ГЛ і ХЛ призводить до зростання ризику пухлинної інфільтрації печінки, біохімічними проявами якої є формування змішаного і холестатичного синдромів із підвищенням активності ЛФ.

Результати клінічного дослідження. У дебюті ГМЛ гіперлейкоцитоз ($>30 \times 10^9$ /л) виявлено у 14 (66,7%) хворих із нормальною вагою і у 13 (32,4%) пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням. У хворих на ГМЛ із нормальною вагою зафіксовано зростання ризику формування гіперлейкоцитозу ($RR=1,94$; $95\% CI=1,14-3,32$; $p < 0,05$), а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням – зниження ризику його розвитку ($RR=0,51$; $95\% CI=0,30-0,88$; $p < 0,05$). Рівень лейкоцитів у гемограмі хворих на ГМЛ із нормальною вагою I групи у 6,7 раза перевищував показник хворих із надмірною вагою II групи ($41,53 \pm 11,75$) проти ($31,50 \pm 7,74$) $\times 10^9$ /л; $p < 0,05$.

На фоні дебюту ГМЛ ураження печінки виявлено у 20 (52,6%) хворих із надмірною вагою і ожирінням II групи і у 8 (38,1%) пацієнтів із нормальною вагою I групи, із них порушення печінкових тестів відповідали холестатичному синдрому у 9 (45%) і у 5 (62,5%) хворих відповідно. Активність АЛТ у сироватці крові хворих I групи зростала у 1,8 раза ($26,14 \pm 4,93$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; $p < 0,05$, а II групи – у 1,9 раза ($28,26 \pm 2,47$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; $p < 0,05$ порівняно із нормою. Одночасно активність АСТ у сироватці крові хворих II групи із надмірною вагою і ожирінням підвищувалась у 1,5 раза ($27,42 \pm 3,02$) проти ($18,75 \pm 0,83$); $p < 0,05$ порівняно із практично здоровими.

У хворих на ГМЛ I групи активність ГГТП і ЛФ у сироватці крові із нормальною вагою зростала у 1,8 раза ($38,14 \pm 2,62$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; $p < 0,05$ і у 1,7 раза ($105,9 \pm 10,39$) проти ($61,35 \pm 4,31$) Од/л; $p < 0,05$ відповідно, а у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням II групи – у 1,9 раза ($40,87 \pm 2,14$) проти ($21,10 \pm 0,47$)

Од/л; $p < 0,05$ і у 2 рази ($125,2 \pm 9,89$) проти ($61,35 \pm 4,31$) Од/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із практично здоровими. У хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ I групи і надмірною вагою і ожирінням II групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів і активністю ЛФ ($r = +0,69$; $p < 0,05$) і ($r = +0,53$; $p < 0,05$) відповідно та ГГТП ($r = +0,44$; $p < 0,05$) і ($r = +0,53$; $r = +0,38$; $p < 0,05$) відповідно.

Подібні закономірності зафіксовані у пацієнтів із первинно встановленим діагнозом ГЛЛ. Гіперлейкоцитоз ($>30 \times 10^9/\text{л}$) асоціювався із нормальною вагою ($RR = 4,77$; $95\% \text{ CI} = 1,09-20,800$; $p < 0,05$). Наявність надмірної ваги і ожиріння корелювали із зниженням ризику розвитку гіперлейкоцитозу ($RR = 0,21$; $95\% \text{ CI} = 0,05-0,91$; $p < 0,05$). Рівень лейкоцитів у гемограмі хворих на ГЛЛ із нормальною вагою III групи зростав у 6,6 рази ($40,66 \pm 10,47$) проти ($24,00 \pm 12,40$) $\times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$, що супроводжувалось підвищенням відсотка бластних клітин у 3,5 рази ($51,45 \pm 7,69$) проти ($14,53 \pm 4,05$)%; $p < 0,05$ порівняно із пацієнтами із надмірною вагою і ожирінням IV групи. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів і відсотком бластних клітин у хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ III групи ($r = +0,57$; $p < 0,05$).

У дебюті ГЛЛ відхилення біохімічних печінкових тестів виявлені у 11 (38,1%) пацієнтів III групи і у 25 (83,3%) хворих IV групи. У пацієнтів на ГЛЛ наявність надмірної ваги і ожиріння призводить до зростання ризику виникнення уражень печінки ($RR = 1,67$; $95\% \text{ CI} = 1,06-2,61$; $p < 0,05$).

Характер порушень біохімічних печінкових тестів у хворих III групи відповідав цитолітичному, холестатичному і змішаному синдромам у 1 (9,09%), 6 (54,5%) і 4 (36,4%) осіб, а у пацієнтів IV групи – у 9 (36%), 6 (24%) і 10 (40%) осіб відповідно. На фоні ГЛЛ активність АЛТ у сироватці крові хворих III групи зростала у 3,8 рази ($56,39 \pm 14,69$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; $p < 0,05$, а у пацієнтів IV групи – у 3,7 рази ($54,57 \pm 9,12$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; $p < 0,05$ порівняно із нормою. Одночасно активність АСТ у сироватці крові хворих III і IV груп збільшувалась у 2,4 рази ($45,22 \pm 11,07$) проти ($18,75 \pm 0,83$) Од/л; $p < 0,05$ і у 2,5 рази ($47,33 \pm 7,29$) проти ($18,75 \pm 0,83$) Од/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із нормою.

Активність ГГТП і ЛФ у хворих на ГЛЛ III групи підвищувалась у 2,6 рази ($54,59 \pm 10,43$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; $p < 0,05$ і у 2,2 рази ($135,6 \pm 18,16$) проти ($61,35 \pm 4,31$) Од/л; $p < 0,05$, у пацієнтів IV групи – у 3,2 рази ($66,80 \pm 10,20$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; $p < 0,05$ і у 2 рази ($125,4 \pm 14,54$) проти ($61,35 \pm 4,31$) Од/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із нормою. У хворих на ГЛЛ із нормальною вагою III групи та надмірною вагою і ожирінням IV групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у загальному аналізі крові і активністю ЛФ ($r = +0,67$; $p < 0,05$) і ($r = +0,44$; $p < 0,05$) відповідно.

На фоні ГЛЛ у хворих III групи із нормальним ІМТ виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білірубину і активністю АЛТ ($r = +0,61$; $p < 0,05$) та активністю АСТ ($r = +0,52$; $p < 0,05$), а у пацієнтів IV групи із надмірною вагою і ожирінням – між активністю ГГТП і АЛТ у сироватці крові ($r = +0,58$; $p < 0,05$) та активністю АСТ ($r = +0,51$; $p < 0,05$).

Гіперлейкоцитоз ($>100 \times 10^9/\text{л}$) виявлено у 2 (6,7%) хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням і у 4 (20%) хворих із нормальною вагою. Наявність

надмірної ваги і ожиріння у хворих із прогресією ХЛПЗ зменшує ризик розвитку гіперлейкоцитозу (RR=0,20; 95% CI=0,08-0,48; p<0,05).

Рівень лейкоцитів у хворих на ХЛПЗ захворювання із нормальною вагою V групи у 6,8 раза ($41,66 \pm 12,40$) проти ($6,15 \pm 0,19$) $\times 10^9/\text{л}$; p<0,05 перевищував показник практично здорових осіб. У пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням VI групи показник лейкоцитів достовірно не відрізнявся від норми. За частотою розвитку і ступенем тяжкості анемії і тромбоцитопенії хворі на ХЛПЗ залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння не відрізнялись. У пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і кількістю еритроцитів ($r=+0,53$; p<0,05) та між ІМТ і рівнем гемоглобіну ($r=+0,45$; p<0,05).

Ураження печінки на фоні ХЛПЗ зафіксовані у 9 (45%) хворих із нормальним ІМТ V групи (у 2 (22,2%) – цитолітичний синдром, у 6 (66,7%) – холестатичний, у 1 (11,1%) – змішаний синдром) та у 8 (26,7%) пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням VI групи (у 2 (25%) – цитолітичний синдром, у 2 (25%) – холестатичний, у 4 (50%) – змішаний синдром).

Активність АЛТ у сироватці крові хворих V і VI груп підвищилась у 1,7 раза ($25,85 \pm 4,67$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; p<0,05 і у 1,6 раза ($24,23 \pm 2,84$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; p<0,05 відповідно порівняно із нормою. Активність АСТ у сироватці крові хворих VI групи із надмірною вагою і ожирінням зросла у 1,3 раза ($25,50 \pm 1,40$) проти ($18,75 \pm 0,83$); p<0,05 порівняно із нормою. Вміст загального білку у пацієнтів із нормальним ІМТ V групи знижувався на 8% ($67,48 \pm 1,00$) проти ($73,10 \pm 1,15$) г/л; p<0,05 відносно практично здорових осіб. Активність ГГТП у сироватці крові хворих V і VI груп зросла у 1,9 раза ($41,05 \pm 3,70$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; p<0,05 і у 1,8 раза ($37,23 \pm 2,31$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; p<0,05 відповідно порівняно із нормою. У хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між вагою і активністю АЛТ у сироватці крові ($r=+0,47$; p<0,05).

ММ – хронічний гемобластоз із низькою частотою розвитку уражень печінки, яка не залежала від змін показників гемограми. На фоні ММ у хворих VII групи із нормальною вагою ураження печінки діагностовано у 7 (35%) осіб, а у пацієнтів VIII групи із надмірною вагою і ожирінням – у 10 (33,3%) осіб. Активність АЛТ у сироватці крові пацієнтів VII і VIII груп зросла у 2,4 раза ($35,20 \pm 7,15$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; p<0,05 і у 2 раза ($29,97 \pm 3,84$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; p<0,05 відповідно порівняно із практично здоровими. Характерною ознакою ММ є гіперпротеїнемія, яка має кореляційний зв'язок із активністю АСТ у хворих із нормальною вагою VII групи ($r=+0,63$; p<0,05) і надмірною вагою і ожирінням VIII групи ($r=+0,43$; p<0,05).

Активність ГГТП у сироватці крові хворих VII і VIII груп зросла у 1,5 раза ($32,55 \pm 3,08$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; p<0,05 і у 1,9 раза ($39,27 \pm 3,13$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; p<0,05 відповідно порівняно із нормою. Одночасно активність ЛФ у сироватці крові хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням VIII групи перевищувала у 1,3 раза показник норми ($79,77 \pm 4,35$) проти ($61,35 \pm 4,31$) Од/л; p<0,05 і у 1,25 раза – показник хворих на ММ із нормальним ІМТ VII групи ($79,77 \pm 4,35$) проти ($63,55 \pm 4,47$) Од/л; p<0,05. На фоні ММ уміст сечовини у сироватці крові хворих

VII і VIII груп підвищувався у 1,8 раза ($7,44 \pm 0,52$) проти ($4,09 \pm 0,28$) Од/л; $p < 0,05$ і у 2,1 раза ($8,82 \pm 1,21$) проти ($4,09 \pm 0,28$) Од/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із нормою.

У хворих на ММ із нормальним ІМТ VII групи наявний кореляційний зв'язок між активністю АЛТ і АСТ ($r = +0,66$; $p < 0,05$) та між активністю АСТ і ЛФ у сироватці крові ($r = +0,67$; $p < 0,05$), у пацієнтів VIII групи за надмірної ваги і ожиріння – помірний прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ і ГГТП ($r = +0,38$; $p < 0,05$) і між активністю АСТ і ЛФ у сироватці крові ($r = +0,48$; $p < 0,05$).

На фоні прогресії гострих і хронічних гемобластозів спостерігалась активація оксидативного стресу. Так, у пацієнтів із ГМЛ із нормальним ІМТ I групи та надмірною вагою і ожирінням II групи вміст ТБК-реактивних у сироватці крові зростав у 1,7 раза ($1,89 \pm 0,13$) проти ($1,13 \pm 0,12$) ммоль/л; $p < 0,05$ і у 1,87 раза ($2,12 \pm 0,10$) проти ($1,13 \pm 0,12$) ммоль/л; $p < 0,05$ відповідно, що супроводжувалось підвищенням активності каталази у сироватці крові у 1,98 раза ($21,24 \pm 2,14$) проти ($12,98 \pm 0,49$) мккат/л; $p < 0,05$ і у 1,6 раза ($25,79 \pm 0,77$) проти ($12,98 \pm 0,49$) мккат/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із нормою.

На фоні ГЛЛ вміст ТБК-реактивних у сироватці крові зростав у 1,6 раза у хворих III і IV груп ($p < 0,05$) за одночасного підвищення активності каталази у сироватці крові у 1,9 раза ($p < 0,05$) порівняно із нормою. За наявності нормального ІМТ у хворих на ГЛЛ виявлено кореляційний зв'язок між вмістом ТБК-реактивних і активністю каталази у сироватці крові ($r = +0,54$; $p < 0,05$).

У хворих на ХЛПЗ спостерігалась менш виражена активація процесів ПОЛ порівняно із ГЛ. За умов нормального ІМТ у сироватці крові у хворих V групи концентрація ТБК-реактивних зросла у 1,5 раза ($1,69 \pm 0,09$) проти ($1,13 \pm 0,12$) ммоль/л; $p < 0,05$, а активність каталази – у 1,7 раза ($22,32 \pm 0,74$) проти ($12,98 \pm 0,49$) мккат/л; $p < 0,05$ порівняно із практично здоровими. Одночасно у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням VI групи у сироватці крові вміст ТБК-реактивних підвищувався у 1,6 раза ($1,77 \pm 0,10$) проти ($1,13 \pm 0,12$) ммоль/л; $p < 0,05$, а активність каталази – у 1,5 раза ($20,11 \pm 0,50$) проти ($12,98 \pm 0,49$) мккат/л; $p < 0,05$ у порівнянні із нормою. Крім цього, активність каталази у сироватці крові хворих на ХЛПЗ з надмірною вагою і ожирінням була на 10% нижчою, ніж у пацієнтів із нормальним ІМТ ($p < 0,05$).

Подібна тенденція зареєстрована і у хворих на ММ, а саме, підвищення вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові хворих із нормальною вагою VII групи у 1,4 раза ($p < 0,05$) та у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням VIII групи – у 1,6 раза ($p < 0,05$) за одночасного зростання активності каталази у 1,6 раза у хворих VII і VIII груп ($p < 0,05$) порівняно із практично здоровими особами.

Роль процесів ПОЛ у розвитку уражень печінки була підтверджена у хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою наявністю прямого кореляційного зв'язку між активністю каталази і АЛТ ($r = +0,51$; $p < 0,05$), а у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням – між активністю каталази і ГГТП ($r = +0,47$; $p < 0,05$) і зворотного кореляційного зв'язку між вмістом ТБК-реактивних і рівнем загального білку ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

На фоні розгорнутої клінічної картини гострих і хронічних гемобластозів спостерігались порушення аргінін/цитрулінового циклу, які своєї максимальної вираженості досягали у хворих на ГМЛ. На фоні дебюту ГМЛ виявлено зниження вмісту аргініну у сироватці крові хворих із нормальним ІМТ I групи у 4,2 раза

(22,20±0,69) проти (93,65±3,61) мкмоль/л; $p < 0,05$, а за умов надмірної ваги і ожиріння у пацієнтів II групи – у 2,9 раза (32,32±1,22) проти (93,65±3,61) мкмоль/л; $p < 0,05$ порівняно із практично здоровими особами. У хворих II групи вміст аргініну у сироватці крові перевищував показник I групи у 1,4 раза (32,32±1,22) проти (22,20±0,69) мкмоль/л; $p < 0,05$. У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням II групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом аргініну у сироватці крові і вагою ($r = +0,43$; $p < 0,05$) та ІМТ пацієнтів ($r = +0,68$; $p < 0,05$).

Подібні зміни зареєстровані у хворих на ГЛЛ, а саме у хворих III групи за умов нормального ІМТ – зниження концентрації аргініну у сироватці крові у 4,2 раза (22,65±0,69) проти (93,65±3,61) мкмоль/л; $p < 0,05$, а у пацієнтів IV групи на тлі надмірної ваги і ожиріння – у 3,3 раза (28,22±0,98) проти (93,65±3,61) мкмоль/л; $p < 0,05$ порівняно із практично здоровими. Отже, у хворих на ГЛЛ із надмірною вагою і ожирінням концентрація аргініну на 24% перевищувала показник пацієнтів із нормальним ІМТ.

У хворих на ГМЛ I групи активність аргінази і ОДК у сироватці крові підвищувалась у 3,7 раза (11,58±0,74) проти (3,09±0,44) ммоль/л/хв; $p < 0,05$ і у 2 рази (2,98±0,11) проти (1,48±0,27) нкат/л; $p < 0,05$ відповідно, а у пацієнтів II групи – у 3,9 раза (12,18±0,59) проти (3,09±0,44) ммоль/л/хв; $p < 0,05$ і у 1,9 раза (2,93±0,11) проти (1,48±0,27) нкат/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із практично здоровими. Важливо, що у хворих II групи зафіксований прямий кореляційний зв'язок між ІМТ хворих і активністю аргінази ($r = +0,46$; $p < 0,05$) та ОДК у сироватці крові ($r = +0,53$; $p < 0,05$). У хворих на ГМЛ I групи виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем аргініну і активністю аргінази ($r = -0,65$; $p < 0,05$) та ОДК у сироватці крові ($r = -0,64$; $p < 0,05$).

На тлі дебюту ГЛЛ у сироватці крові хворих із нормальним ІМТ III групи зафіксовано зростання активності аргінази і ОДК у 2,4 раза (7,50±0,48) проти (3,09±0,44) ммоль/л/хв; $p < 0,05$ і у 1,8 раза (2,74±0,14) проти (1,48±0,27) нкат/л; $p < 0,05$ відповідно, а у пацієнтів IV групи – у 2,6 раза (8,09±0,61) проти (3,09±0,44) ммоль/л/хв; $p < 0,05$ і у 1,8 раза (2,69±0,12) проти (1,48±0,27) нкат/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із нормою. Роль ГЛЛ у порушеннях аргінін/цитрулінового циклу підтверджується кореляцією між рівнем лейкоцитів у гемограмі і активністю аргінази у сироватці крові III групи ($r = +0,68$; $p < 0,05$), між рівнем лейкоцитів у гемограмі і активністю ОДК у сироватці крові ($r = +0,56$; $p < 0,05$), а також відсотком бластних клітин у гемограмі і активністю аргінази ($r = +0,51$; $p < 0,05$) та ОДК у сироватці крові ($r = +0,59$; $p < 0,05$). Одночасно зафіксовано прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і АЛТ ($r = +0,62$; $p < 0,05$), АСТ ($r = +0,48$; $p < 0,05$), ЛФ ($r = +0,36$; $p < 0,05$) і ГГТП у сироватці крові ($r = +0,64$; $p < 0,05$).

У хворих на ГМЛ із нормальною вагою I групи вміст цитруліну зростав у 7,8 раза (441,3±15,48) проти (56,31±2,47) мкмоль/л; $p < 0,05$, у хворих II групи з надмірною вагою і ожирінням – у 7,6 раза (430,7±13,14) проти (56,31±2,47) мкмоль/л; $p < 0,05$, а на тлі ГЛЛ – у пацієнтів із нормальним ІМТ III групи – у 6,5 раза (369,9,3±19,17) проти (56,31±2,47) мкмоль/л; $p < 0,05$ і за умов надмірної ваги і ожиріння IV групи – у 6,8 раза (382,7±19,25) проти (56,31±2,47) мкмоль/л; $p < 0,05$ порівняно із практично здоровими.

У пацієнтів із ХЛПЗ відмінності порушень функціонування

аргінін/цитрулінового циклу полягали у різкому зниженні активності ОДК, що може бути зумовлено гіпометиляцією гену ОДК (Lipsanen V, et al., 1988). Так, у хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою V групи та надмірною вагою і ожирінням VI групи активність ОДК у сироватці крові знижувалась у 29,6 рази ($0,05 \pm 0,007$) проти ($1,48 \pm 0,27$) нкат/л; $p < 0,05$ і у 37 рази ($0,04 \pm 0,005$) проти ($1,48 \pm 0,27$) нкат/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із нормою. Одночасно у пацієнтів із ХЛПЗ VI групи виявлено зворотній кореляційний зв'язок між активністю каталази і аргінази ($r = -0,39$; $p < 0,05$) та прямий кореляційний зв'язок між активністю каталази і вмістом цитруліну у сироватці крові ($r = +0,44$; $p < 0,05$).

На фоні прогресії ММ зміни аргінін/цитрулінового циклу характеризувались у хворих VIII групи із надмірною вагою і ожирінням підвищенням вмісту аргініну у сироватці крові у 1,2 рази ($37,38 \pm 0,81$) проти ($29,79 \pm 0,91$) мкмоль/л; $p < 0,05$, активності ОДК – у 1,2 рази ($1,76 \pm 0,07$) проти ($1,44 \pm 0,07$) нкат/л; $p < 0,05$ порівняно із пацієнтами із нормальною вагою VIII групи без відмінностей за показниками аргінази і цитруліну. У хворих на ММ із нормальним ІМТ зареєстровано прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білку і активністю аргінази ($r = +0,67$; $p < 0,05$) та ОДК ($r = +0,54$; $p < 0,05$), активністю аргінази і АСТ ($r = +0,64$; $p < 0,05$) та ЛФ у сироватці крові ($r = +0,45$; $p < 0,05$). За наявності надмірної ваги і ожиріння у хворих на ММ виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази і ЛФ ($r = +0,68$; $p < 0,05$) та ГГТП у сироватці крові ($r = +0,61$; $p < 0,05$).

Повторна оцінка стану пацієнтів проводилась на 56-й день після проведення двох курсів ХТ за умов досягнення клініко-гематологічної ремісії у хворих на ГЛ і повної і часткової відповіді у пацієнтів із ХЛ.

Проведення індукції ремісії ГЛ потенціувало ураження печінки, які було виявлено під час первинного обстеження. У пацієнтів із нормальною вагою I-A підгрупи проведення ХТ призводило до ризику підвищення активності ГГТП ($RR = 3,00$; $CI = 1,14-7,91$; $p < 0,05$). Так, після завершення ХТ активність ГГТП у сироватці крові хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ I-A підгрупи перевищувала показник первинного обстеження у 1,7 рази ($71,40 \pm 14,50$) проти ($41,90 \pm 4,01$) Од/л; $p < 0,05$ і показник практично здорових осіб – у 3,4 рази ($71,40 \pm 14,50$) проти ($21,10 \pm 0,47$) Од/л; $p < 0,05$ відповідно. Активність ЛФ у сироватці крові пацієнтів I-A підгрупи зростала у 1,9 рази ($211,4 \pm 25,17$) проти ($109,7 \pm 17,19$) Од/л; $p < 0,05$ порівняно із первинним обстеженням.

Наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГМЛ II-A підгрупи призводила до зростання ризику цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій ($RR = 1,36$; $CI = 1,00-1,85$; $p < 0,05$), переважно змішаного типу ($RR = 2,4$; $CI = 1,12-5,13$; $p < 0,05$). У пацієнтів II-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у гемограмі до ХТ і активністю АЛТ ($r = +0,52$; $p < 0,05$) і АСТ у сироватці крові після ХТ ($r = +0,61$; $p < 0,05$). Активність АЛТ у сироватці крові хворих на ГМЛ із надмірною вагою II-A підгрупи після проведення ХТ перевищувала показник первинного обстеження у 1,4 рази ($47,47 \pm 5,99$) проти ($33,93 \pm 4,40$) Од/л; $p < 0,05$ і практично здорових осіб – у 3,2 рази ($47,47 \pm 5,99$) проти ($14,65 \pm 1,03$) Од/л; $p < 0,05$.

Проведення ХТ у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням призводило до підвищення активності ГГТП ($RR = 3,00$; $95\% CI = 1,46-6,14$; $p < 0,05$) і ЛФ у

сироватці крові (RR=4,00; CI=1,41-11,35; $p<0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові хворих II-A підгрупи після ХТ перевищувала показники первинного обстеження і практично здорових осіб у 2,4 раза, активність ЛФ – у 1,6 і 2,6 раза ($p<0,05$) відповідно. Для прогнозування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням важливого значення мала первинна оцінка біохімічних печінкових тестів. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ до ХТ і після ХТ ($r=+0,59$; $p<0,05$), між активністю ЛФ до і після ХТ ($r=+0,72$; $p<0,05$).

У хворих на ГЛЛ не залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння не зафіксовано зростання ризику гепатотоксичних реакцій. У хворих на ГЛЛ із нормальним ІМТ III-A підгрупи після ХТ спостерігалось зниження вмісту загального білку у сироватці крові у 1,13 раза ($62,72\pm 3,79$) проти ($71,11\pm 2,06$) г/л; $p<0,05$ порівняно з первинним обстеженням та у 1,16 раза ($62,72\pm 3,79$) проти ($73,10\pm 1,15$) г/л; $p<0,05$ відносно практично здорових.

Активність ГГТП у сироватці крові хворих III-A підгрупи після ХТ зростала у 2,4 раза ($102,6\pm 21,23$) проти ($42,20\pm 4,10$) Од/л; $p<0,05$ порівняно із первинним обстеженням і у 4,8 раза ($102,6\pm 21,23$) проти ($21,10\pm 0,47$) Од/л; $p<0,05$ відносно практично здорових. Одночасно після проведення ХТ уміст загального білірубину у сироватці крові хворих III-A підгрупи зростав у 1,9 раза ($15,63\pm 3,85$) проти ($8,23\pm 1,72$) мкмоль/л; $p<0,05$ у порівнянні із первинним обстеженням.

За наявності надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГЛЛ IV-A підгрупи спостерігалась тенденція до зростання ризику розвитку гіпопротеїнемії у 3 рази порівняно із первинним обстеженням (RR=3,00; CI=0,78-11,44; $p>0,05$). Після ХТ у хворих IV-A підгрупи вміст загального білку у сироватці крові знижувався у 1,16 раза ($61,69\pm 2,21$) проти ($71,49\pm 2,27$) г/л; $p<0,05$ порівняно із первинним обстеженням і у 1,18 раза ($61,69\pm 2,21$) проти ($73,10\pm 1,15$) г/л; $p<0,05$ відносно практично здорових.

У пацієнтів IV-A підгрупи не виявлено ризику підвищення активності ГГТП і ЛФ на фоні індукції ремісії ГЛЛ (RR=1,28; 95% CI=0,81-2,03; $p>0,05$) і (RR=1,67; 95% CI=0,54-5,17; $p>0,05$) відповідно. Активність ГГТП у сироватці крові хворих VI-A підгрупи після ХТ перевищувала показник первинного обстеження у 1,7 раза ($60,60\pm 5,76$) проти ($34,50\pm 3,87$) Од/л; $p<0,05$ і у 2,9 раза ($60,60\pm 5,76$) проти ($21,10\pm 0,47$) Од/л; $p<0,05$ відносно норми. У даній категорії хворих виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю ГГТП у сироватці крові до і після ХТ ($r=+0,76$; $p<0,05$).

Схеми лікування ХЛПЗ характеризувались низьким профілем токсичності, не виявлено зростання ризику виникнення гепатотоксичних реакцій залежно від наявності фактору надмірної ваги і ожиріння. На показники біохімічних печінкових тестів після ХТ у хворих на ХЛПЗ впливав їх рівень під час первинного обстеження. У хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою V-A підгрупи до і після ХТ виявлений прямий кореляційний зв'язок між показниками загального білка ($r=+0,89$; $p<0,05$), активності ЛФ ($r=+0,83$; $p<0,05$), у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням VI-A підгрупи – активності ГГТП у сироватці крові ($r=+0,76$; $p<0,05$).

Аналогічні результати отримано під час оцінки токсичності схем лікування ММ. Не зафіксовано зростання ризику розвитку цитостатик-індукованої

гепатотоксичності у хворих на ММ залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. На показники біохімічних печінкових тестів після ХТ у хворих на ММ впливав їх первинний рівень. У хворих на ММ VIII-A підгрупи виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю АЛТ під час первинного обстеження і активністю трансаміназ у сироватці крові після ХТ: АЛТ ($r=+0,72$; $p<0,05$) і АСТ ($r=+0,69$; $p<0,05$).

Таким чином, категорію групи високого ризику цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій складають хворі на ГЛ із надмірною вагою і ожирінням. Максимальною токсичністю володіють програми індукції ремісії ГМЛ.

Включення до складу терапії супроводу SAME у дозі 1000 мг у хворих на ГМЛ із нормальною вагою I-B підгрупи приводило до зниження загального ризику виникнення гепатотоксичних реакцій, асоційованих із ХТ ($RR=0,30$; 95% $CI=0,11-0,81$; $p<0,05$) у порівнянні із пацієнтами I-A підгрупи, які отримували ХТ. Одночасно у пацієнтів I-B підгрупи виявлено достовірне зниження ризику зростання активності ГГТП порівняно із I-A підгрупою ($RR=0,10$; 95% $CI=0,01-0,66$; $p<0,05$). Активність ГГТП у сироватці крові пацієнтів I-B підгрупи знижувалась у 2,4 раза ($29,27\pm 2,61$) проти ($71,40\pm 14,50$) Од/л; $p<0,05$ порівняно із хворими I-A підгрупи, яким призначали лише ХТ. Включення до складу супровідної терапії SAME у хворих на ГМЛ із нормальним ІМТ I-B підгрупи дозволяє знизити ризик зростання активності ЛФ ($RR=0,11$; 95% $CI=0,02-0,75$; $p<0,05$). Після проведення курсу індукції ремісії активність ЛФ у сироватці хворих I-B підгрупи знизилась у 2,06 раза ($75,18\pm 4,85$) проти ($211,4\pm 25,17$) Од/л; $p<0,05$ порівняно із хворими I-A підгрупи.

Додаткове включення SAME до складу терапії супроводу у пацієнтів із нормальною вагою I-B підгрупи приводило до зменшення оксидативного стресу, що характеризувалось зниженням вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,4 раза ($2,52\pm 0,17$) проти ($3,45\pm 0,22$) ммоль/л; $p<0,05$ порівняно із хворими I-A підгрупи.

На фоні додаткового введення SAME у хворих I-B підгрупи рівень аргініну у сироватці крові зростав у 1,6 раза ($29,70\pm 1,33$) проти ($18,14\pm 0,75$) мкмоль/л; $p<0,05$, активність аргінази знижувалась у 1,4 раза ($4,86\pm 0,31$) проти ($7,01\pm 0,46$) ммоль/л/хв; $p<0,05$, активність ОДК – у 1,6 раза ($1,33\pm 0,01$) проти ($2,17\pm 0,14$) нкат/л; $p<0,05$, вміст цитруліну – у 1,4 раза ($147,8\pm 7,45$) проти ($208,3\pm 22,88$) мкмоль/л; $p<0,05$ порівняно із хворими на ГМЛ I-A підгрупи.

З метою профілактики цитостатик-індукованої гепатотоксичності наявності надмірної ваги і ожиріння у хворих II-B підгрупи на фоні ХТ запропоновано застосування SAME у дозі 1500 мг/добу, у пацієнтів II-C підгрупи – його комбінації з УДХК у дозі 15 мг/добу. Так, у хворих II-B підгрупи спостерігалось зниження ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій ($RR=0,33$; $CI=0,15-0,74$; $p<0,05$) із потенціюванням даного ефекту у пацієнтів II-C підгрупи на фоні комбінованого призначення препаратів ($RR=0,27$; 95% $CI=0,10-0,71$; $p<0,05$). У хворих II-C підгрупи, що отримували комбінацію SAME і УДХК, активність АЛТ знижувалась у 2,1 раза ($22,55\pm 3,08$) проти ($47,47\pm 5,99$) Од/л; $p<0,05$ порівняно із пацієнтами II-A підгрупи, а активність АСТ – у 2,6 раза відносно хворих II-A підгрупи і у 1,3 раза порівняно із II-B підгрупою ($p<0,05$).

Додаткове призначення SAME і його комбінації з УДХК у пацієнтів II-B і II-C підгруп дозволило знизити активність ГГТП у 4,3 раза ($24,73\pm 1,74$) проти

(107,5±25,79) Од/л; $p < 0,05$ і у 3,2 раза (33,17±2,52) проти (107,5±25,79) Од/л; $p < 0,05$ порівняно із хворими II-A підгрупи. Одночасно у пацієнтів II-B і II-C підгруп активність ЛФ зменшувалась у 1,8 і 1,9 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із показником хворих II-A підгрупи.

У хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням II-B і II-C підгруп після завершення ХТ рівень ТБК-реактивних у сироватці крові знижувався у 1,2 раза (1,56±0,14) проти (2,57±0,17) ммоль/л; $p < 0,05$ і у 1,9 раза (1,37±0,16) проти (2,57±0,17) ммоль/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із пацієнтами II-A підгрупи.

Проведення індукції ремісії у хворих на ГМЛ приводило до зниження вмісту аргініну, цитруліну, активності аргінази і ОДК не залежно від додаткового призначення SAME та його комбінації з УДХК, що доводить провідне значення у порушенні аргінін/цитрулінового циклу саме гемобластозу.

Додаткове включення SAME у дозі 1000 мг/добу до складу терапії супроводу у пацієнтів із нормальним ІМТ не приводило до зменшення частоти розвитку гепатотоксичних реакцій, які були зареєстровані у 9 (90%) хворих III-A підгрупи на фоні ХТ, і у 10 (83,3%) пацієнтів III-B підгрупи, яким додатково призначали SAME. Проте саме у пацієнтів III-B підгрупи після проведення індукції ремісії із включенням до складу терапії супроводу SAME активність АЛТ у сироватці крові не відрізнялась від практично здорових осіб (22,75±3,48) проти (18,75±0,83) Од/л; $p > 0,05$, а активність ЛФ у сироватці крові знижувалась у 1,4 раза (98,00±7,91) проти (142,8±18,23) Од/л; $p < 0,05$ порівняно із хворими III-A підгрупи.

Додаткове призначення SAME на фоні ХТ у хворих на ГЛЛ з нормальним ІМТ III-B підгрупи приводило до пригнічення активності ВРО, що характеризувалась зниженням вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,2 раза (1,68±0,08) проти (2,40±0,22) ммоль/л; $p < 0,05$ порівняно із III-A підгрупою. Одночасно у пацієнтів III-B підгрупи вміст аргініну у сироватці крові зростав у 1,2 раза (26,86±1,41) проти (21,52±1,22) мкмоль/л; $p < 0,05$, а рівень цитруліну знижувався у 1,5 раза (176,2±10,56) проти (261,2±18,10) мкмоль/л; $p < 0,05$ відносно показника III-A підгрупи.

За умов надмірної ваги і ожиріння у хворих на ГЛЛ IV-C підгрупи включення до складу терапії супроводу SAME і УДХК приводило до значущого зниження ризику виникнення цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій порівняно із пацієнтами IV-A підгрупи (RR=0,60; 95% CI=0,36-0,99; $p < 0,05$). У хворих IV-C підгрупи під час повторного обстеження активність АЛТ у сироватці крові знижувалась у 2 рази (44,50±7,64) проти (91,90±22,44) Од/л; $p < 0,05$ порівняно із IV-A підгрупою.

На фоні включення до складу терапії супроводу SAME і УДХК вміст загального білка у сироватці крові хворих у IV-C підгрупи у 1,12 раза (69,15±1,30) проти (61,69±2,21) г/л; $p < 0,05$ перевищував показник IV-A підгрупою, які отримували виключно ХТ. Одночасно у пацієнтів IV-B і IV-C підгруп активність ГГТП у сироватці крові знижувалась у 2,7 раза (48,90±7,82) проти (132,8±20,96) Од/л; $p < 0,05$ та у 2,8 раза (47,10±3,76) проти (132,8±20,96) Од/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із IV-A підгрупою. Активність ЛФ у пацієнтів IV-C підгрупи була у 2,4 раза нижче, ніж показник пацієнтів IV-A підгрупи (85,40±7,64) проти (205,3±56,64) Од/л; $p < 0,05$.

У хворих на ГЛЛ IV-B підгрупи, які додатково отримували SAME, та його комбінацію з УДХК (IV-C підгрупа) вміст ТБК-реактантів у сироватці крові знизився у 1,6 раза ($1,67 \pm 0,13$) проти ($2,67 \pm 0,21$) ммоль/л; $p < 0,05$ і у 1,7 раза ($1,61 \pm 0,12$) проти ($2,67 \pm 0,21$) ммоль/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно з хворими IV-A підгрупи. Саме на фоні комбінованої терапії активність каталази у сироватці крові хворих IV-C підгрупи у 1,14 раза перевищувала показник хворих на ГЛЛ IV-A підгрупи ($27,82 \pm 0,49$) проти ($24,27 \pm 0,81$) мккат/л; $p < 0,05$. Одночасно у пацієнтів IV-C підгрупи вміст аргініну у сироватці крові зростав у 1,2 раза ($31,90 \pm 1,95$) проти ($26,21 \pm 1,50$) мкмоль/л; $p < 0,05$, активність аргінази знижувалась у 2,4 раза ($4,04 \pm 0,38$) проти ($9,59 \pm 1,15$) ммоль/л/хв; $p < 0,05$ порівняно із хворими IV-A підгрупи. Крім цього, вміст цитруліну у сироватці крові хворих IV-C підгрупи знижувався у 1,2 раза ($185,0 \pm 12,95$) проти ($227,7 \pm 15,46$) мкмоль/л; $p < 0,05$ відносно пацієнтів IV-B підгрупи.

У хворих на ХЛПЗ із нормальним ІМТ V-B підгрупи проведення ХТ із включенням до складу супровідної терапії SAME супроводжувалось зниженням частоти розвитку уражень печінки порівняно із первинним обстеженням ($RR=0,14$; $95\% \text{ CI}=0,02-0,96$; $p < 0,05$). Так, у пацієнтів V-B підгрупи після ХТ активність ГГТП у сироватці крові знижувалась у 1,4 раза відносно первинного обстеження ($34,70 \pm 3,77$) проти ($48,60 \pm 5,46$) Од/л; $p < 0,05$. Включення до супровідної терапії SAME приводило до зростання активності каталази у сироватці крові хворих V-B підгрупи у 1,1 раза ($24,79 \pm 0,79$) проти ($23,23 \pm 1,01$) мккат/л; $p < 0,05$ порівняно із пацієнтами V-A підгрупи. Одночасне призначення SAME на фоні ХТ у даної категорії хворих супроводжувалось зростанням вмісту аргініну у 1,2 раза ($36,32 \pm 1,25$) проти ($29,54 \pm 1,15$) мкмоль/л; $p < 0,05$, зниженням активності аргінази у 1,6 раза ($4,69 \pm 0,21$) проти ($7,76 \pm 0,65$) ммоль/л/хв; $p < 0,05$ і вмісту цитруліну у сироватці крові у 1,2 раза ($46,60 \pm 1,85$) проти ($54,14 \pm 1,88$) мкмоль/л; $p < 0,05$ порівняно із пацієнтами із ХЛПЗ V-A підгрупи.

У хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням VI-C підгрупи призначення SAME у комбінації з УДХК на фоні ХТ асоціювалось із чіткою тенденцією до зниження ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій порівняно із пацієнтами VI-A підгрупи ($RR=0,16$; $CI=0,02-1,14$; $p > 0,05$). Одночасно після ХТ у хворих VI-B і VI-C підгруп активність ГГТП у сироватці крові знижувалась у 1,9 раза ($30,50 \pm 3,59$) проти ($60,60 \pm 5,762$) Од/л; $p < 0,05$ і у 2,2 раза ($26,90 \pm 2,67$) проти ($60,60 \pm 5,762$) Од/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із VI-A підгрупою. Активність ЛФ у сироватці крові хворих VI-C підгрупи зменшувалась у 1,7 раза ($57,20 \pm 3,29$) проти ($96,80 \pm 10,23$) Од/л; $p < 0,05$ порівняно із VI-A підгрупою.

Додаткове включення до складу терапії супроводу SAME і його комбінації з УДХК у хворих на ХЛПЗ VI-B і VI-C підгруп супроводжувалось зниженням вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 2 і 2,2 раза ($p < 0,05$) відповідно за одночасного зростання активність каталази у 1,4 і 1,6 ($p < 0,05$) відповідно порівняно VI-A підгрупою.

Проведення ХТ у хворих на ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням незалежно від включення до складу терапії супроводу SAME і його комбінації з УДХК приводило до зменшення порушень у аргінін/цитруліновому циклі. Проте у пацієнтів

VI-B і VI-C підгруп вміст аргініну у сироватці крові зростав у 1,5 і 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із хворими VI-A підгрупи.

Після ХТ із включенням до терапії супроводу LOLA у пацієнтів із ММ VII-B підгрупи активність ГГТП у сироватці крові зменшувалась у 1,5 раза ($25,80 \pm 3,74$) проти ($39,20 \pm 2,53$) Од/л; $p < 0,05$ і ЛФ – у 1,2 раза ($58,80 \pm 4,54$) проти ($68,50 \pm 4,45$); $p < 0,05$ відносно VII-A підгрупи.

Проведення ХТ у супроводі LOLA приводило до зниження вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові хворих VII-B підгрупи у 1,7 раза ($1,27 \pm 0,16$) проти ($2,18 \pm 0,07$) ммоль/л; $p < 0,05$ порівняно із пацієнтами VII-A підгрупи. Одночасно у хворих VII-B підгрупи вміст аргініну у сироватці крові зростав у 1,3 раза ($34,87 \pm 1,39$) проти ($26,34 \pm 1,24$) мкмоль/л; $p < 0,05$, активність аргінази знижувалась у 1,3 раза ($5,15 \pm 0,25$) проти ($6,53 \pm 0,56$) ммоль/л/хв; $p < 0,05$, а вміст цитруліну – у 1,1 раза ($52,12 \pm 1,50$) проти ($59,52 \pm 2,59$) мкмоль/л; $p < 0,05$ відносно пацієнтів VII-A підгрупи.

Після проведення ХТ у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням із включенням до складу терапії супроводу LOLA VIII-B підгрупі і її комбінації з УДХК в VIII-C підгрупі активність АЛТ у сироватці крові знижувалась у 1,9 і 1,6 раза ($p < 0,05$) відповідно, активність ГГТП – у 2,1 і 2 рази ($28,30 \pm 2,89$) проти ($57,60 \pm 12,11$) Од/л; $p < 0,05$ відповідно порівняно із пацієнтами VIII-A підгрупи. Активність ЛФ у сироватці крові хворих VIII-C підгрупи зменшувалась у 1,5 раза ($55,00 \pm 3,29$) проти ($85,10 \pm 5,38$) Од/л; $p < 0,05$ відносно пацієнтів VIII-A підгрупи.

Проведення ХТ із включенням до складу терапії супроводу LOLA і її комбінації з УДХК у хворих VIII-B і VIII-C підгруп супроводжувалось зниженням вмісту ТБК-реактивних у сироватці крові у 1,4 раза ($1,64 \pm 0,13$) проти ($2,29 \pm 0,28$) ммоль/л; $p < 0,05$ і у 1,7 раза ($1,28 \pm 0,18$) проти ($2,29 \pm 0,28$) ммоль/л; $p < 0,05$ відповідно за одночасного зростання активності каталази у 1,6 раза ($25,59 \pm 1,14$) проти ($16,25 \pm 1,23$) мккат/л; $p < 0,05$ і у 1,7 раза ($28,33 \pm 0,74$) проти ($16,25 \pm 1,23$) мккат/л; $p < 0,05$ відповідно порівнянні із пацієнтами VIII-A підгрупи.

Одночасно у сироватці крові хворих VIII-B і VIII-C підгруп після ХТ вміст аргініну збільшувався у 1,5 і 1,4 раза ($p < 0,05$) відповідно відносно показника пацієнтів VIII-A підгрупи. Проте саме за умов комбінованого застосування LOLA і УДХК зафіксовано зниження вмісту цитруліну у 3,2 раза ($49,32 \pm 2,14$) проти ($156,7 \pm 9,78$) мкмоль/л; $p < 0,05$ порівняно із хворими VIII-A підгрупи. Отже, у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням застосування LOLA та її комбінації з УДХК на фоні ХТ попереджувало розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій, зменшувало прояви оксидативного стресу і первинні зміни аргінін/цитрулінового циклу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у розкритті основних патогенетичних механізмів формування уражень печінки у хворих на гострі та хронічні гемобластози та розробці диференційованого підходу до їх профілактики в динаміці хіміотерапії з урахуванням надмірної ваги і ожиріння на підставі експериментальних і клінічних досліджень.

1. Розроблена експериментальна модель НАСГ із застосуванням висококалорійної дієти з високим відсотковим вмістом жирів (42,8%)

характеризувалась розвитком жирової дистрофії печінки із формуванням синдрому цитолізу (збільшенням активності АЛТ у сироватці крові у 1,9 раза ($p<0,05$)), прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті печінки (зростання вмісту ТБК-реактивних у 2,5 раза за одночасного зниження активності каталази у 1,2 раза ($p<0,05$)) та порушеннями показників аргінін/цитрулінового циклу (підвищення у сироватці крові вмісту аргініну у 2,2 раза, зниження активності аргінази у 2,3 раза і вмісту цитруліну – у 1,9 раза; у гомогенаті печінки – зростання рівня аргініну у 1,4 раза, зниження активності аргінази та ОДК у 3,2 і 2,3 раза відповідно та вмісту цитруліну – у 1,7 рази ($p<0,05$)), накопиченням маси вісцерального жиру, яка у самок в 3 рази більше, ніж у самців.

2. Уведення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньочеревно щурам з модельованим НАСГ призводило до активації процесів ПОЛ у гомогенаті печінки (зростання вмісту ТБК-реактивних у 3,6 рази та зниження активності каталази у 1,9 раза ($p<0,05$)), порушення детоксикаційної і білковосинтетичної функції печінки (пригнічення активності аргінази і ОДК у 1,6 і 1,8 раза відповідно, порівняно із інтактними ($p<0,05$)), та вираженого тотального (центролобулярного і перипортального) підгострого некрозу печінки на тлі жирової дистрофії.

3. Уведення SAME в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревно з метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів з НАСГ дозволило зменшити прояви оксидативного стресу (зниження вмісту ТБК-реактивних у 2,5 раза і зростання активності каталази у 2,1 раза у гомогенаті печінки порівняно з плацебо ($p<0,05$)), та запобігти дистрофічним змінам у гепатоцитах порівняно з інтактними.

4. У термінальній стадії ГЛ порушення біохімічних печінкових тестів виявлені у 13 (92,8%) хворих з пухлинною інфільтрацією печінки і у 7 (58%) – за її відсутності. Формування пухлинної інфільтрації печінки супроводжувалось зростанням у сироватці крові хворих на ГЛ активності ЛФ у 1,9 раза, порівняно із хворими без пухлинної інфільтрації печінки ($p<0,05$), що асоціювалось із збільшенням кількості лейкоцитів ($r=+0,66$; $p=0,009$) і бластних клітин ($r=+0,69$; $p=0,006$) у гемограмі.

Формування пухлинної інфільтрації печінки у хворих на ХЛПЗ характеризувалось зростанням активності ЛФ у сироватці крові у 2,1 раза порівняно з пацієнтами без інфільтрації та у 3,1 раза ($p<0,05$) порівняно з практично здоровими ($p<0,05$). Збільшення активності ЛФ підвищує ризик пухлинної інфільтрації печінки ($RR=7,00$; $95\% \text{ CI}=1,07-45,90$; $p<0,05$), що має прямий кореляційний зв'язок з активністю ГГТП ($r=+0,89$, $p=0,001$).

5. У хворих на ГЛ на фоні надмірної ваги і ожиріння спостерігається зростання ризику розвитку уражень печінки порівняно із хворими з нормальною вагою (52,6% проти 38,1% для ГМЛ; $RR=1,32$; $95\% \text{ CI}=0,71-2,43$; $p<0,05$) і 83,3% проти 38,1% для ГЛЛ; $RR=1,67$; $95\% \text{ CI}=1,06-2,61$; $p<0,05$). Визначальним фактором ушкодження печінки у хворих на ГЛ є гіперлейкоцитоз, який асоціюється із підвищеною активністю ЛФ за нормальної і надмірної ваги у хворих на ГМЛ ($r=+0,69$; $r=+0,53$; $p<0,05$) відповідно) та ГЛЛ ($r=+0,67$; $r=+0,44$; $p<0,05$).

У хворих на ХЛПЗ наявність надмірної ваги і ожиріння зумовлює зниження ризику розвитку гіперлейкоцитозу із рівнем лейкоцитів вище $100 \times 10^9/\text{л}$ ($RR=0,20$; $95\% \text{ CI}=0,08-0,48$; $p<0,05$), що супроводжувалось формуванням тенденції до

зниження частоти розвитку уражень печінки порівняно з особами з нормальною вагою (26,7% проти 45% (RR=0,59; 95% CI=0,27-1,27; $p>0,05$).

6. Максимальна вираженість оксидативного стресу спостерігається у хворих на ГМЛ із надмірною вагою та ожирінням, яка характеризується зростанням вмісту ТБК-реактантів і активності каталази у сироватці крові у 1,7 і у 2 рази ($p<0,05$) відповідно, порівняно із практично здоровими, що потенціює порушення у аргінін/цитруліновому циклі.

7. Максимальною гепатотоксичністю володіють схеми індукції ремісії ГМЛ, що реалізуються у хворих із надмірною вагою та ожирінням, призводячи до зростання частоти розвитку гепатотоксичних реакцій (RR=1,36; 95% CI=1,00-1,85; $p<0,05$) переважно змішаного типу (RR=2,4; 95% CI=1,12-5,13; $p<0,05$), що супроводжується посиленням оксидативного стресу (зростання вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,3 рази ($p<0,05$) порівняно із первинним обстеженням).

8. Призначення SAME на фоні ХТ хворим на ГМЛ із нормальною вагою приводило до зниження ризику розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (RR=0,30; 95% CI=0,11-0,81; $p<0,05$), що супроводжувалось зменшенням проявів оксидативного стресу, зниженням активності аргінази, ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові у 2,2, у 2,1 та 3,1 рази відповідно ($p<0,05$) із збереженням стабільного рівня аргініну.

9. Застосування SAME у комбінації з УДХК у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням зменшує ризик гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ (RR=0,33; 95% CI=0,15-0,74; RR=0,27; 95% CI=0,10-0,71; $p<0,05$); усуває прояви оксидативного стресу за одночасного зниження активності аргінази, ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові у 2,3, у 1,8 та 2,5 рази відповідно ($p<0,05$).

Призначення комбінації SAME з УДХК у хворих на ГМЛ із надмірною вагою і ожирінням знижує ризик гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ (RR=0,60; 95% CI=0,36-0,99; RR=0,27; 95% CI=0,10-0,71; $p<0,05$), що супроводжувалось зменшенням активності аргінази, ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові в 2,4, в 1,3 та 2,2 рази відповідно із збереженням стабільного рівня аргініну ($p<0,05$).

10. У хворих на ХЛПЗ із нормальною вагою призначення SAME на фоні ХТ дозволяє знизити частоту гепатотоксичних реакцій, обумовлених гемобластозом (RR=0,14; 95% CI=0,02-0,96; $p<0,05$), що супроводжується усуненням проявів оксидативного стресу, зменшенням активності аргінази та вмісту цитруліну у сироватці крові в 1,6 і у 5,9 рази відповідно за одночасного зростання активності ОДК у 5,9 рази та збереження стабільного рівня аргініну ($p<0,05$).

Призначення комбінації SAME та УДХК хворим на ХЛПЗ попереджувало цитостатик-індуковані ураження печінки шляхом зниження вмісту ТБК-реактантів у 2,3 рази і зростання активності каталази у 1,5 рази у сироватці крові ($p<0,05$) порівняно із хворими, які отримували ХТ, та нормалізації показників аргінін/цитрулінового циклу.

12. Проведення ХТ у хворих на ММ із нормальною вагою супроводжувалось тенденцією до зменшення частоти розвитку уражень печінки, що на фоні додаткового призначення LOLA приводило до зниження вмісту ТБК-реактантів у 1,3 рази ($p<0,05$), активності аргінази і вмісту цитруліну у сироватці крові у 1,4 і 6,3 рази

відповідно ($p < 0,05$) поряд із нормалізацією активності ОДК і збереженням стабільного рівня аргініну порівняно із первинним обстеженням.

13. Комбінація LOLA і УДХК у хворих на ММ із надмірною вагою та ожирінням впливає на провідні патогенетичні механізми формування цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій шляхом нормалізації показників аргінін/цитрулінового циклу, усунення оксидативного стресу (зниження вмісту ТБК-реактивних у 1,8 рази за одночасного зростання активності каталази у 1,7 рази ($p < 0,05$)) порівняно із хворими, які отримували ХТ без супровідної терапії гепатопротекторами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення активності ЛФ у комбінації з ГГТП у сироватці крові доцільно використовувати у якості опосередкованих маркерів пухлинної інфільтрації тканин печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози.

2. Наявність гіперлейкоцитозу у хворих на ГЛ ($>30 \times 10^9/\text{л}$) і ХЛ ($>100 \times 10^9/\text{л}$) лейкемії – важливий предиктор пухлинної інфільтрації печінки.

3. У хворих на ГЛ та ХЛПЗ із нормальним ІМТ з метою профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій з 1-го дня кожного циклу програмного лікування рекомендоване призначення SAME у дозі 1000 мг внутрішньовенно крапельно на 0,9% розчині натрію хлориду 200 мл протягом 10 днів, з подальшим пероральним його прийомом у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 18 днів.

4. Хворим на ГЛ та ХЛПЗ із надмірною вагою і ожирінням схема профілактики розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій повинна включати комбіноване призначення SAME 1500 мг на добу (з 1-го по 10-й дні 1000 мг внутрішньовенно крапельно на 0,9% розчині натрію хлориду 200 мл і 500 мг перорально; з 11-го по 28-й дні – перорально 1500 мг у два прийоми у першу половину доби) і УДХК перорально 15 мг/кг на добу з 1-го по 28-й день лікування, розподіляючи дозу на два прийоми.

5. Хворим на ММ із нормальним ІМТ з метою профілактики цитостатик-індукованої гепатотоксичності впродовж 6 місяців, починаючи з 1-го дня 1-го циклу ХТ і у інтервалах між курсами рекомендовано застосування LOLA перорально у дозі 15 мг на добу у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води.

6. Хворим на ММ із надмірною вагою і ожирінням з метою профілактики цитостатик-індукованої гепатотоксичності доцільно призначати комбінацію LOLA у дозі 15 мг на добу у три прийоми, розчинивши вміст пакету в 200 мл води, і УДХК перорально 15 мг/кг/день у якості ад'ювантної терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2(100):16-22. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів).*

2. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Надмірна маса тіла й ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії. Український терапевтичний журнал. 2018;2:21-6. *(Здобувачем проведено*

літературний пошук, набір хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).

3. 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):29-34. *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

4. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Клініко-біохімічні та морфологічні особливості ураження печінки у пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями. Сучасна гастроентерологія. 2019;4(108):5-11. *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку отриманих результатів).*

5. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в динаміці хіміотерапії. Гастроентерологія. 2019;53(2):58-62. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів).*

6. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Біохімічні особливості уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію групи стандартного ризику. Український терапевтичний журнал. 2019;1:57-62. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів).*

7. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Особливості змін прооксидантно-антиоксидантного статусу хворих на гострі лейкемії у динаміці хіміотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(вип.1(69):23-8. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку).*

8. 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. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку результатів, оформлення статті).*

9. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Лиманець ТВ. Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Львівський клінічний вісник. 2020;2(30):8-13. *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку отриманих результатів).*

10. Маслова ГС, Скрипник ІМ, Щербак ОВ. Роль урсодезоксихолевої кислоти у профілактиці уражень печінки на фоні хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії із супутнім ожирінням. Сімейна медицина. 2020;1-2(87-88):77-80. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, оформлення статті).*

11. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2020;2:14-9. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів).*

12. 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;2(72):11-8. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, обстеження хворих, оформлення статті).*

13. 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):156-161. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів).*

14. 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. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

15. 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.

16. 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. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів).*

17. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Роль змін активності аргінази і орнітин-декарбоксілази у патогенезі уражень печінки у хворих на гострі лейкемії із супутнім ожирінням. Буковинський медичний вісник. 2020;24(2(94):63-9. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, проведення біохімічних досліджень, статистичну обробку отриманих результатів).*

18. 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 літературний пошук, експериментальне дослідження).*

19. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Роль S-адеметіоніну у супровідній терапії гострих мієлобластних лейкемій. Світ медицини та біології. 2019;4(70):159-163. *(Web of Science) (Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, біохімічні методи дослідження, статистичну обробку отриманих результатів).*

20. Маслова ГС, Скрипник ІМ. Вплив хіміотерапії на показники аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію із супутнім ожирінням. Медичні перспективи. 2020;25(2):103-8. *(Web of Science) (Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

21. 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. *(Web of Science) (Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів).*

22. 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. (*Web of Science*) (*Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів*).

23. Skrypnyk I, Maslova A. Is essential phospholipids and s-ademethionine therapy effective in drug-induced liver injury in acute leukemia? *Gut*. 2010. (18th UEGW Barcelona, 2010 Abstract Issue); Vol. 59 (Suppl. III):211-2. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів*).

24. Skrypnyk I, Maslova A, Lymanets T. Ursodeoxycholic acid and ademethionine as an effective combination for the anthracycline-induced liver injury treatment. *Gut*. 2012;61(Suppl 3):A343. (Abstr. of the 20th UEG Week (20-24 October 2012, Amsterdam, The Netherlands)) (*Здобувачем проведено статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез*).

25. Skrypnyk I, Maslova G. The decreasing of the liver detoxic function in chronic hepatitis and liver cirrhosis patients and the ways of its pharmacological correction. Challenges of liver cirrhosis and tumors: prevent it, treat it, manage consequences; P. 73. Abstr. of Falk Symposium 186 (5-6 October 2012, Mainz, Germany) (*Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів*).

26. Skrypnyk I, Maslova G. Methods of the drug-induced liver injury correction in leukemia acute patients. *J. Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(3):445-6. Abstr. Asian Pacific Digestive Week 2013 | World Congress of Gastroenterology. (21-24 September 2013, Shanghai, China) (*Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез*).

27. Skrypnyk I.N, Maslova G.S. Role of the s-ademethionine in hepatotoxicity prophylaxis in leukemia acute patients. *Hepatology today: XIX Russian Congress (Moscow, 24-26.03.2014):128*. (*Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів*).

28. Skrypnyk I, Kharchenko N, Maslova G. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, 12-14.06.14); Prague, 2014. P.44. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез*).

29. Skrypnyk I, Maslova G. The role of non-alcoholic steatohepatitis in potentiating risk of drug-induced liver injury in patients with acute leukemia. Highlights from *Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma*: Abstr. of Falk Symposium 199 (October, 14-15, 2015; Freiburg), 2015:P. 59. (*Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів*).

30. Skrypnyk I, Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of anthracycline-induced liver injury. Highlights from *hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma*: Abstr. of Falk Symposium 199 (14-15 October 2015, Freiburg, Germany), P. 75. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез*).

31. Skrypnyk I, Maslova G. The S-ademetionine role in the prevention of liver injury in patients with acute leukemias in the polychemotherapy dynamics. *J.*

Hepatology.2017; (66), Suppl. 1:S. 398 / Abstr. of International Liver Congress (19-23.04.2017, Amsterdam, The Netherlands) *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

32. Skrypnyk I, Maslova G. S-ademetionine effectively prevents drug-induced liver injury in overweight patients with acute leukemia. J. Hepatology. 2018;(68):S58. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

33. Skrypnyk I, Maslova G. The Overweight role in the occurrence of hepatotoxic reactions during chemotherapy of acute leukemia. Sharing the future of digestive health. UEG Week. 2018; Abstr. of the 26 UEGW (October, 20-24, 2018); Vienna, Austria, 2018. S.401-2. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

34. Skrypnyk I, Maslova G. Evaluation of cytostatic-induced liver injury risk in patients with acute myeloid leukemia. UEG journal. 2018;(6), Suppl. 8:A. 552-3. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку і інтерпретацію результатів дослідження, оформлення тез).*

35. Skrypnyk I, Maslova G. The overweight role in the occurrence of hepatotoxic reactions during chemotherapy of chronic leukaemia. J. Hepatology 2019; Vol. 70:e429. (Abstr. The International Liver Congress (10-14 April, 2019, Vienna, Austria) *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих результатів).*

36. Skrypnyk I, Maslova G. How to improve the effectiveness of hepatotoxic reactions prevention in patients with cytostatic-induced liver injury? Turk J Gastroenterol. 2019;30(Suppl 3):S585-6. Abstr. Proceedings of the World Congress of Gastroenterology (21-24 Septemer 2019, Istanbul, Turkish) *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

37. Maslova G, Skrypnyk I, Lymanets T. The role of arginine/citrulline cycle disorders in the liver injury pathogenesis in acute myeloid leukemia patients with concomitant obesity. Annals of Oncology Journal. 2020 (31), Issue S4: S655-6. *(Здобувачем проведено біохімічні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів).*

38. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №115-2020. Випуск 2 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.

39. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Гопко ОФ, Щербак ОВ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії гострих лейкемій у хворих із надмірною масою тіла. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №116-2020. Випуск 2 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с.

40. 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.

41. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ, Непорада КС, Гопко ОФ. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту. Пат. 146771 Україна, МПК (2006.01) G09В 23/28. № u 2020 05715, заявл. 04.09.2020; опубл. 17.03.2021. Бюл. №11.

42. Маслова ГС, Скрипник РІ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Позитивне рішення на корисну модель «Спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту» (корисна модель u 2020 05713 від 22.02.2021).

АНОТАЦІЯ

Маслова Г.С. Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021.

У дисертаційній роботі представлено узагальнення і нове вирішення проблеми, що полягає у патогенетичному обґрунтуванні профілактики уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння на підставі клінічних і експериментальних досліджень. Визначені фактори ризику і характер проявів уражень печінки, особливості змін прооксидантно-антиоксидантного статусу і аргінін/цитрулінового циклу у хворих на гострі і хронічні гемобластози, доведена ефективність диференційованого призначення S-адеметіоніну, L-орнітину-L-аспартату та їх комбінації з урсодезоксихолевою кислотою залежно від індексу маси тіла пацієнтів з метою профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки.

Ключові слова: гемобластози, хіміотерапія, гепатотоксичність, ожиріння, неалкогольний стеатогепатит, S-адеметіонін, L-орнітину-L-аспартат, урсодезоксихолева кислота.

АННОТАЦИЯ

Маслова А.С. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к профилактике поражений печени у больных гемобластозами с избыточным весом и ожирением. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины, Полтава, 2021.

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и новое решение проблемы, которое состоит в патогенетическом обосновании профилактики поражений печени у пациентов с острыми и хроническими гемобластозами в зависимости от наличия избыточного веса и ожирения на основании клинических и экспериментальных исследований. Определены факторы риска и характер проявлений поражений печени, особенности изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса и аргинин/цитруллинового цикла у больных острыми и хроническими гемобластозами, доказана эффективность дифференцированного назначения S-адеметионина, L-орнитин-L-аспартата и их комбинации с

урсодезоксихолевой кислотой в зависимости от индекса массы тела пациентов с целью профилактики цитостатик-индуцированных гепатотоксических реакций.

Ключевые слова: гемобластозы, химиотерапия, гепатотоксичность, ожирение, неалкогольный стеатогепатит, S-адметионин, L-орнитин-L-аспарат, урсодезоксихолевая кислота.

SUMMARY

Maslova G.S. Pathogenetic substantiation of a differentiated approach to the prevention of liver injury in patients with hemoblastosis with overweight and obesity. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.02 – Internal diseases. – Ukrainian Medical Stomatological Academy Ministry of Public Health of Ukraine, Poltava, 2021.

The dissertation is devoted to generalization and new solution to the problem, which consists in the pathogenetic substantiation for the prevention of liver injury in patients with acute and chronic hemoblastosis depending on the presence of overweight and obesity on the basis of clinical and experimental studies.

The model of nonalcoholic steatohepatitis, based on the use of high-calorie diet with 42.8% fat content and 4% fructose water solution as the only source of liquid during 63 days, was firstly invented.

At the first time, a method of modelling doxorubicin-induced liver injury with nonalcoholic steatohepatitis in rats was developed. The method consists in intraabdominal doxorubicin administration in the dosage of 5 mg/kg/day for 3 days.

The way of doxorubicin-induced liver injury prophylaxis in rats with experimentally modelled nonalcoholic steatohepatitis in rats was proposed for the first time. It includes intraabdominal S-ademetionine injection in the dose of 100 mg/kg of mass with simultaneous doxorubicin administration during 3 days aimed to prevent anthracycline-induced liver injury.

For the first time the connection between oxidative stress activation and disturbances in arginine/citrulline cycle in rats with modelled nonalcoholic steatohepatitis induced by doxorubicin administration was found and histomorphological peculiarities of liver tissue were investigated.

The protective effect of S-ademetionine was firstly proved towards oxidative stress development, arginase and ornithine decarboxylase activities reduction in blood serum and liver, morphological changes in rats with modelled nonalcoholic steatohepatitis by doxorubicin injection.

There was a further investigation of frequency and risk factors of liver infiltration with tumour cells and biochemical blood tests peculiarities of its manifestation in patients with acute and chronic leukemias. It was demonstrated that increased activity of alkaline phosphatase, especially in case of simultaneous rise of gamma-glutamyl transpeptidase, alanine and asparagine aminotransferases, can be effectually used as an indirect marker of tumour liver infiltration in patients with acute and chronic hemoblastosis progression.

For the first time, it was proved that overweight and obesity in patients with acute myeloblastic and lymphoblastic leukemias potentiate the risk of liver injury caused by hemoblastosis.

The features of prooxidant-antioxidant status in patients with acute and chronic leukemias continued to be studied. It was established that an association of acute myeloblastic anaemia and oxidative stress activation potentiates disturbances in arginine/citrulline cycle with the rise of arginase and ornithine decarboxylase activities, citrulline and arginine content in patients' blood serum.

Further investigation of chemotherapy toxicity of different schemes which are used for the treatment of patients with acute and chronic hemoblastosis was conducted. High toxicity of chemotherapy was revealed, with a powerful role of oxidative stress in its development.

Prescription of S-ademetionine was firstly substantiated in patients with acute myeloblastic and lymphoblastic leukemias and chronic lymphoproliferative disorders who undergo chemotherapy and have normal weight. This measure decreases risk of hepatotoxic reactions, suppresses activity of oxidative stress, and deals with arginine/citrulline cycle disturbances.

Combined prescription of S-ademetionine and ursodeoxycholic acid in patients with acute myeloblastic and lymphoblastic leukemias and chronic lymphoproliferative disorders, who undergo chemotherapy and have overweight or obesity, was substantiated for the first time. Such prescription promotes decreased frequency of hepatotoxic reactions through the influence on their main pathogenetic pathways.

For the first time, the influence of L-ornithine-L-aspartate on the prominent pathogenetic mechanisms of hepatotoxic reactions occurring in the case of chemotherapy was demonstrated. Also, the prescription of L-ornithine-L-aspartate and ursodeoxycholic acid combination in patients with multiple myeloma and overweight or obesity, aimed to prevent cytostatic-induced hepatotoxic reactions, was pathogenetically substantiated.

Key words: hemoblastosis, chemotherapy, hepatotoxicity, obesity, nonalcoholic steatohepatitis, S-ademetionine, L-ornithine-L-aspartate, ursodeoxycholic acid.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АЛТ – аланінова амінотрансфераза
- АОЗ – антиоксидантний захист
- АСТ – аспарагінова амінотрансфераза
- ВРО – вільнорадикальне окислення
- В-НЗЛ – В-клітинна неходжкінська злоякісна лімфома
- В-ХЛЛ – В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія
- ГГТП – гамаглутамілтранспептидаза
- ГЛ – гостра лейкемія
- ГЛЛ – гостра лімфобластна лейкемія
- ГМЛ – гостра мієлобластна лейкемія
- ІМТ – індекс маси тіла
- ЛФ – лужна фосфатаза
- ММ – множинна мієлома
- НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

ОДК – орнітиндекарбоксилаза

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ТБК-реактанти – реактант тіобарбітурової кислоти

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ХЛ – хронічна лейкемія

ХЛПЗ – хронічні лімфопроліферативні захворювання

ХТ – хіміотерапія

SAMe – S-адеметіонін

LOLA – L-орнітин-L-аспартат

Підписано до друку 31.03.2021 р.
Папір офсетний. Друк трафаретний.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 100 прим. Формат 60×84/16. Зам. № 922.

Виготовлювач: ТОВ “Фірма “Техсервіс”.
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. В. Міщенко, 2.
Тел.: (0532) 56-36-71.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК № 4421 від 16.10.2012 р.