

DOI: 10.26693/jmbs06.05.141

УДК 616-006+34:577.2

Андріяка А. О.

### ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНЕМІЄЮ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
Київ, Україна

*Мета.* Оптимізувати лікувальну тактику у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку із урахуванням вторинних метаболічних порушень.

*Матеріали і методи.* Матеріалом для дослідження служила плазма крові 445 пацієнтів (228 чоловіків і 217 жінок), серед яких обстежено 53 пацієнти (31 жінка і 22 чоловіків) із залізодефіцитною анемією, вони склали першу (I) групу спостереження; та 392 пацієнтів (206 чоловіків (52,55%) та 186 жінок (47,45 %) із колоректальним раком, перебіг основного захворювання у яких обтяжувався анемією злоякісного новоутворення (друга (II) група). Серед пацієнтів, що склали другу (II) групу було 222 особи (119 чоловіків та 103 жінки) із злоякісними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 - С.18), 29 осіб (16 чоловіків та 13 жінок) із злоякісними новоутвореннями ректосигмоїдального відділу (шифр МКХ-10 С.19), 138 осіб (82 чоловіків та 56 жінок) із злоякісними новоутвореннями прямої кишки (шифр МКХ-10 С.20), та 3 пацієнти (2 чоловіки та 1 жінка) із злоякісними новоутвореннями анального каналу (шифр МКХ-10 С.21). Середній вік пацієнтів становив (63,3±1,2) років. Визначення вмісту вільної фракції гепарину у плазмі крові обстежених здійснювали фотоколориметричним методом на ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за відповідною методикою (Б. В. Михайличенко, С. В. Видиборець (2000)). Дослідження вмісту вільних фракцій гістаміну (ВГ) і серотоніну (ВС) у плазмі крові обстежених здійснювали методом флуориметричного аналізу на аналізаторі "БІАН-130"- "БІАН-100" за методикою Б. В. Михайличенка, С. В. Видиборця (1999).

*Результати.* До початку призначення лікування у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення незалежно від перебігу при колоректальному раку мало місце достовірне збільшення показників

вмісту вільних фракцій гепарину, гістаміну і серотоніну у плазмі крові ( $p < 0,001$ ), також порушувалося співвідношення ВГ:ВС порівняно із значеннями у групі контролю ( $p < 0,05$ ), що свідчило як про посилене вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, так і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин.

Враховуючи виявлені вторинні порушення обміну серотоніну, гістаміну, гепарину, що проявлялись достовірним підвищенням їх вмісту у плазмі крові пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку, ми припустили можливість застосування у комплексі лікувальних заходів препарату, що здатен спричинювати антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, протинабрякову дію.

*Висновки.* Призначення до базисної терапії додатково аргініну глутамату, який спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію, достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину при анемії злоякісного новоутворення у пацієнтів із колоректальним раком.

**Ключові слова:** колоректальний рак, анемія злоякісного новоутворення, вільний серотонін, вільний гепарин, вільний гістамін, плазма крові.

**Зв'язок роботи с науковими програмами, планами, темами.** Наукова робота проводилась відповідно до наукової тематики кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Вивчення закономірностей формування і удосконалення методів діагностики, лікування, хронічних мієлопроліферативних, лімфопроліферативних захворювань і депресій кровотворення, оптимізація їх лікування та трансфузіологічного забезпечення», № державної реєстрації 0115U002159.

**Вступ.** Багаторічні дослідження причин виникнення пухлин дозволили зробити висновок, що пухлинна прогресія є результатом втрати контролю над клітинною реплікацією внаслідок мутації, після чого клітині властивий потенціал нестримної проліферації [1].

До тепер ведеться дискусія стосовно того, чи являються метаболічні зрушення первинним фактором, що запускає канцерогенез, чи розпочаті внаслідок інших причин пухлинна трансформація клітин запускає патологічні варіанти клітинного обміну. Але факт суворої залежності пухлинних клітин від постачання АТФ внаслідок інтенсивного гліколізу залишається таким, що не підлягає сумніву. Пухлинні клітини є метаболічно гетерогенними, тобто здатні змінювати обмін для адаптації до існування в умовах конкуренції за енергетичні речовини з клітинами нормального мікрооточення. Відомо, що різні типи пухлинних клітин можуть функціонувати за різними біоенергетичними механізмами, наприклад, гліколізом і фосфорилуванням [2, 3]. Окрім глюкози, пухлинні клітини здатні метаболізувати альтернативні джерела енергії – жирні кислоти і амінокислоти. Механізми регулювання означених процесів наразі ще не достатньо вивчені [4, 5].

Анемія є одним із частих ускладнень при онкологічних і захворюваннях. Вона виникає як внаслідок виникнення, розвитку і прогресування пухлинного процесу, так і цитостатичної і/або променевої терапії, що застосовується для лікування онкологічних захворювань, наявності явищ гемолізу, спленомегалії, геморагічного синдрому, гемодилуції, неефективного еритропоезу, каскаду порушень регулювання обміну заліза в організмі пацієнта, ключовою ланкою якого наразі вважають зміни синтезу гепсидину [6]. Такий вид анемії отримав назву анемії злоякісного новоутворення (АЗН), а саму нозологічну форму даної анемії внесено до рубрикації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) під шифром D63.0. Вважають, що суттєвою ланкою в патогенезі АЗН є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на кістковий мозок (КМ) цитостатичних препаратів [7]. Однією із причин виникнення АЗН є пухлинні захворювання колоректальної ділянки кишечника [8-10].

Анемія супроводжується розвитком гемічної гіпоксії, яка в свою чергу обумовлює широкий спектр метаболічних порушень, що властиві для типового патофізіологічного процесу – гіпоксії, зокрема надмірного вивільнення гістаміну, серотоніну, гепарину (обмін яких тісно пов'язаний) [11]. Активно вивільнюються інші речовини, що призводять до оксидативного стресу.

Система глутатіону при лікуванні онкологічних хворих активно досліджується вже понад три десятиліття. Глутатіон (у-L-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин) є три пептидом, що міститься в живих організмах і виконує чисельні функції. Він існує у двох формах (відновленій – GSH) та окисненій (дисульфід глутатіону – GSSG) і міститься у всіх клітинних структурах. Найбільша його частка знаходиться у цитоплазмі (85%), менша – (10-15%) у мітохондріях та плазматичному ретикулумі [12]. У ссавців основним резервуаром GSH є печінка, звідки він виділяється в значних кількостях у кров і жовч. Система глутатіону включає ще три ферменти – глутатіонпероксидазу, глутатіонтрансферазу і глутатіонредуктазу. Вона є єдиною в організмі, що може бути задіяна в трьох лініях антиоксидантного захисту із чотирьох існуючих. Контроль внутрішньоклітинного гомеостазу глутатіону є складним процесом, що відбувається за рахунок його синтезу, споживання й деградації. Клітинний GSH синтезується de novo з амінокислот глутамату, цистеїну, гліцину, відновлюється з GSSH глутатіонпероксидазою і поглинання клітиною екстрацелюлярного глутатіону. Найбільш здатною до реакції є окислена форма глутатіону, що активує ферменти глутатіонової системи в цитозолі, мікосоміях і мітохондріях. Підвищені рівні GSH спостерігаються у багатьох пухлинах, що робить їх більш резистентними до хіміотерапії [12]. GSH як антиоксидант завдяки наявності толової групи в цистеїновому залишку. Іншим варіантом дії GSH є безпосередня взаємодія з активними формами кисню чи азоту. Окрім означеного GSH виступає як кофактор для різноманітних ензимів.

Активні форми кисню –  $H_2O_2$ ,  $O_2^-$ ,  $OH^-$  та інші, розглядаються як один із основних тригерів ініціації та прогресування пухлинного процесу завдяки їх здатності до промоції нестабільності геному й активації сигнальних шляхів. Синтез активних форм кисню є фізіологічним процесом для аеробних клітин. Дія ушкоджувальних факторів на клітинну супроводжується збільшенням їх продукції. Фізіологічні рівні активних форм кисню є медіаторами важливих міжклітинних сигнальних шляхів. Надмірне утворення кисню призводить до ушкодження клітини і її смерті. Оксидативний стрес відіграє роль у виникненні й прогресуванні злоякісних новоутворень, що дає підстави розглядати антиоксидантне лікування як профілактичний захід щодо їх виникнення. З іншого боку, прооксидантна терапія, хіміотерапевтичні засоби, іонізуюча радіація – широко застосовуються у клінічній практиці й ґрунтується на погляді, що додатковий оксидантний вплив має спричинювати колапс антиоксидантної системи і супроводжуватися загибеллю клітин. Проте, як засвідчують негативні результати такого

підходу до багатьох пухлин, зокрема тих, що мають надмірну експресію антиоксидантів, що в кінцевому результаті супроводжується розвитком до них резистентності [13]. Для запобігання такому явищу існує адаптивний механізм відповіді, що полягає в компенсаторній відповіді антиоксидантних систем і досягненні окисно-відновного гомеостазу. Глутатіон відіграє важливу захисну роль щодо різних форм клітинної загибелі, включаючи апоптоз, некроз, фероптоз, автографію. Метаболізм глутатіону в пухлинних клітинах порушується. Рівень внутрішньоклітинного глутатіону в них значно вищий порівняно з нормальними клітинами. Продемонстровано кореляцію між підвищенням рівня внутрішньоклітинного глутатіону й резистентністю до прооксидантної хіміотерапії [12-13]. Активні форми кисню є промоторами ініціації пухлинного процесу через індукцію мутагенезу і, можливо, активацію сигнальних шляхів, що є промоторами проліферації, виживаності й стійкості до стресових факторів. З іншого боку, активні форми кисню стримують ріст пухлинних клітин, спричинюючи летальний оксидативний стрес. Таким чином, антиоксиданти, у тому числі GSH, можуть відігравати подвійну роль через знешкодження активних форм кисню і/або регуляцію окисно-відновних процесів.

Окрім безпосереднього впливу на процеси детоксикації, GSH взаємодіє із чисельними сигнальними шляхами – JNK1, MAPK, TRAF2-ASK1, p38, p53, Tgх тощо. Варіанти їх взаємодії є достатньо вивченими, їх детальний опис наведено у чисельних публікаціях.

Система глутатіону продовжує привертати увагу дослідників як потенційна мішень для пригнічення пухлинної прогресії та подолання резистентності пухлин до хіміотерапевтичного лікування. Теоретичним обґрунтуванням стратегії для запобігання злякисним новоутворенням вважається застосування антиоксидантів або стимуляція клітинної антиоксидантної активності. Проте результати експериментальних досліджень даного питання є неоднозначними. Встановлено, що підвищення рівня глутатіону асоційоване з проліферацією як нормальних, так і злякисних клітин, тому нами було обрано інший препарат, що спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію – аргініну глутамат.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування АЗН при колоректальному раку (КРР) із застосуванням патогенетично обґрунтованої корекції порушень, виявлених на підставі комплексного дослідження біохімічних показників у плазмі крові пацієнтів.

**Матеріал та методи дослідження.** Дане клінічне дослідження було проведено на базі Комунального закладу Київської обласної ради «Ки-

ївський обласний онкологічний диспансер» (КЗ КОР КООД), що згідно договору є клінічною базою кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Обстежені пацієнти лікувалися у відділеннях онкохірургії, хіміотерапії, гематології даного закладу.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997).

Матеріалом для дослідження служила плазма крові 445 пацієнтів (228 чоловіків і 217 жінок), серед яких обстежено 53 пацієнти (31 жінка і 22 чоловіків) із ЗДА, вони склали першу (I) групу спостереження та 392 пацієнти (206 чоловіків (52,55%) та 186 жінок (47,45 %)) із колоректальним раком, перебіг основного захворювання у яких обтяжувався АЗН (друга (II) група спостереження. Серед пацієнтів, що склали другу (II) групу спостереження було 222 осіб (119 чоловіків та 103 жінки) із злякисними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.18), 29 осіб (16 чоловіків та 13 жінок) із злякисними новоутвореннями ректосигмоїдального відділу (шифр МКХ-10 C.19), 138 осіб (82 чоловіків та 56 жінок) із злякисними новоутвореннями прямої кишки (шифр МКХ-10 C.20), та 3 пацієнти (2 чоловіки та 1 жінка) із злякисними новоутвореннями анального каналу (шифр МКХ-10 C.21). Вік обстежених від 22 до 79 років. Середній вік пацієнтів становив  $(63,3 \pm 1,2)$  років. У обстежених пацієнтів при надходженні до стаціонару був наявний анемічний синдром. Наявність колоректального раку III-IV стадії за С.Е. Dukes (1956) було визначено гістохімічно. Усі пацієнти обстежені до початку призначення будь-якого лікування.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10 – 12 г/дл; середньо-тяжкий – 8 – 10 г/дл; тяжкий – 6,5 – 8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл [7]. Серед пацієнтів із ЗДА легкий ступінь тяжкості перебігу діагностували у 19 осіб, середній - у 15, тяжкий - у 11, такий, що загрожує життю – у 8. Легкий ступінь тяжкості перебігу АЗН при КРР діагностували у 172 хворих (92 чоловіків і 80 жінок), середній - у 114 хворих (66 чоловіків і 48 жінок), тяжкий - у 78 осіб (32 чоловіків і 48 жінок) та такий, що загрожує життю - у 28 хворих (16 чоловіків і 12 жінок). Контрольну групу склали 50 первинних донорів крові, які не мали в анамнезі

вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання.

Визначення вмісту вільної фракції гепарину (ВГН) у плазмі крові обстежених здійснювали фотокolorиметричним методом на ФЕК 56-М після попереднього його виділення електрофоретичним шляхом за відповідною методикою [14]. Дослідження вмісту вільних фракцій гістаміну (ВГ) і серотоніну (ВС) у плазмі крові обстежених здійснювали методом флюориметричного аналізу на аналізаторі "БІАН-130"- "БІАН-100" за методикою Б. В. Михайличенка, С. В. Видиборця (1999) [15].

Пацієнти із легким і середньотяжким перебігом анемії (n=286) отримували базисну терапію препаратами заліза внутрішньовенно під контролем показників периферичної крові; пацієнти з тяжким перебігом АЗН (n=78) отримували підшкірно, окрім внутрішньовенного введення препаратів заліза, препарат еритропоетину і пацієнти з анемією, що загрожувала життю (n=28), окрім препаратів заліза і еритропоетину отримували трансфузію еритроцитів. Частина пацієнтів (ІІА група спостереження) із АЗН при КРР залежно від терапії, до якої окрім базисної терапії додатково отримували препарат аргініну глутамат, що є добре відомий і зарекомендував себе як гепатопротектор, що є позитивним у даній клінічній ситуації, і завдяки своєму складу, спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дані щодо показників вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові первинних донорів крові (контрольна група) наведено в **табл. 1**.

Отримані дані біохімічних параметрів крові щодо вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові первинних донорів нами використовувалися як контрольні, при проведенні порівняльного аналізу.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН легкого ступеню важкості перебігу наведено в **табл. 2**.

Як видно із **табл. 2**, до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН легкого пе-

ребігу при КРР мало місце достовірне збільшення показників вмісту вільного гепарину (ВГП), ВГ, ВС у плазмі крові ( $p < 0,001$ ), також порушувалося співвідношення ВГ:ВС порівняно із значеннями у групі контролю ( $p < 0,05$ ), що свідчило як про посилене вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, так і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН середнього ступеню важкості перебігу наводимо в **табл. 3**.

Як видно із **табл. 3**, у хворих на КРР із середнім ступенем тяжкості перебігу АЗН мали місце більш суттєві порушення вмісту в плазмі крові речовин, що вивчалися, порівняно із пацієнтами з легким ступенем важкості перебігу анемії.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН важкого ступеню перебігу наводимо в **табл. 4**.

Як видно із **табл. 4**, до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН важкого перебігу при КРР мало місце достовірне збільшення показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові порівняно із контрольною групою і хворими із АЗН легкого і середнього ступеню важкості, а також порушувалося співвідношення ВГ:ВС ( $p < 0,001$ ), що могло свідчити про більш глибокі порушення вивільнення

**Таблиця 1** – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові здорових осіб (M±m)

Вивчений показник, одиниця виміру	Всього (n=50)	Чоловіки (n=29)	Жінки (n=21)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	21,28±0,51	21,41±0,75	20,96±1,15	p>0,1
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,45±0,14	1,45±0,16	1,46±0,30	p>0,1
Вміст ВС, (нмоль/г)	0,59±0,05	0,59±0,09	0,57±0,07	p>0,1
Коефіцієнт ВГ : ВС	2,78±0,25	2,79±0,30	2,76±0,49	p>0,1

**Примітка:** p – достовірність різниці між показниками залежно від статі.

**Таблиця 2** – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН при КРР (легкий перебіг) та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування (M±m)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=172)	Чоловіки (n=92)	Жінки (n=80)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	26,04±0,35	26,17±0,61	26,09±0,41	p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> <0,001
Вміст ВГ, (нмоль/г)	3,24±0,77	3,35±0,39	3,17±0,52	p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> <0,001
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,59±0,04	1,65±0,23	1,54±0,08	p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> <0,001
Коефіцієнт ВГ:ВС	2,04±0,03	2,03±0,08	2,06±0,07	p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> <0,001

**Примітки:** p<sub>1</sub> – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p<sub>2</sub> – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою.

**Таблиця 3** – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (середній ступінь важкості перебігу) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування ( $M \pm m$ )

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=114)	Чоловіки (n=66)	Жінки (n=48)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	28,69±0,39	28,17±0,61	28,74±0,41	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Вміст ВГ, (нмоль/г)	3,84±0,75	3,85±0,64	3,83±0,52	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,68±0,02	1,75±0,21	1,59±0,07	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Коефіцієнт ВГ:ВС	2,29±0,04	2,20±0,08	2,41±0,07	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

**Примітки:**  $p_1$  – достовірність різниці між показниками залежно від статі;  $p_2$  – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою;  $p_3$  – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН.

**Таблиця 4** – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (важкий перебіг) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування ( $M \pm m$ )

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=78)	Чоловіки (n=32)	Жінки (n=46)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	36,49±0,37	37,01±0,64	36,14±0,15	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Вміст ВГ, (нмоль/г)	5,11±0,15	5,15±0,64	5,03±0,51	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,64±0,02	1,71±0,11	1,51±0,08	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Коефіцієнт ВГ:ВС	3,11±0,08	3,01±0,05	3,33±0,09	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

**Примітки:**  $p_1$  – достовірність різниці між показниками залежно від статі;  $p_2$  – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою;  $p_3$  – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН;  $p_4$  – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був перебіг АЗН середнього ступеню важкості.

гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин.

Біохімічні показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові до початку призначення лікування хворих на КРР із АЗН, перебіг якої загрожував життю, наводимо в **табл. 5**.

Як видно із **табл. 5**, до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН важкого перебігу, що загрожував життю при КРР, мало місце достовірне збільшення показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові порівняно із контрольною групою і хворими із АЗН легкого, середнього і важкого ступеню важкості, а також порушувалося співвідношення ВГ:ВС ( $p < 0,001$ ), що могло свідчити про більш глибокі порушення як вивільнення гепарину, гістаміну і серотоніну із депо, так і про порушення процесів інактивації означених біологічно активних речовин. Звертає увагу факт, що коефіцієнт співвідношення ВГ:ВС у даної групи хворих зменшувався, порівняно із його значеннями у пацієнтів із важким перебігом.

Гіпоксія є типовим патологічним станом, що завжди супроводжує анемічний синдром. Звісно, що правомірним буде припущення про важливе значення патофізіологічних зрушень вмісту в плазмі крові гістаміну, серотоніну і гепарину у пацієнтів із колоректальним раком, що супроводжується розвитком анемії злжакісного новоутворення. Особливе значення, на наш погляд, має приділятися корекції виявлених вторинних метаболічних порушень на етапі підготовки пацієнтів до послідовного лікування. Оскільки така корекція має бути окремим етапом лікування пацієнта.

Наразі основними методами лікування анемії при онкологічних захворюваннях, зокрема тієї, що обумовлена хіміотерапією, є трансфузії середовищ, що містять еритроцити і/або

призначення препаратів еритропоетину, що стимулюють еритропоез у комбінуванні (чи без) з препаратами заліза для парентерального (довенного) введення.

Враховуючи все вищезазначене, цілком очевидні причини, а саме - виявлені нами вторинні порушення обміну серотоніну, гістаміну, гепарину, що

**Таблиця 5** – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих із АЗН (важкий перебіг, що загрожував життю) при КРР та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у період до призначення лікування ( $M \pm m$ )

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=28)	Чоловіки (n=16)	Жінки (n=12)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	41,03±1,31	39,97±1,69	42,19±2,43	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
Вміст ВГ, (нмоль/г)	5,46±0,48	5,45±0,39	5,47±0,59	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
Вміст ВС, (нмоль/г)	2,49±0,19	2,45±0,29	2,44±0,07	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
Коефіцієнт ВГ:ВС	2,19±0,07	2,22±0,05	2,24±0,08	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$

**Примітки:**  $p_1$  – достовірність різниці між показниками залежно від статі;  $p_2$  – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою;  $p_3$  – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був легкий перебіг АЗН;  $p_4$  – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був перебіг АЗН середнього ступеню важкості;  $p_5$  – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, у яких був важкий перебіг АЗН.

**Таблиця 6** – Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих на АЗН при КРР після проведеного лікування із застосуванням глутамату аргініну ( $M \pm m$ )

Вивчений показник, од. виміру	Пацієнти ІА групи (n=180)	Пацієнти ІБ групи (n=212)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	23,54±0,51	27,83±0,51	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,74±0,18	2,84±0,38	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,21±0,10	1,45±0,11	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
Коефіцієнт ВГ: ВС	1,43±0,04	1,96±0,05	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

**Примітки:**  $p_1$  – достовірність різниці між показниками залежно від статі;  $p_2$  – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою;  $p_3$  – достовірність різниці між показниками ІА і ІБ груп пацієнтів.

проявлялись достовірним підвищенням їх вмісту у плазмі крові пацієнтів із АЗН при КРР, ми припустили необхідність застосування у комплексі лікувальних заходів препарату, що здатен спричинювати антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, протинабрякову дію. Оскільки таких робіт у доступній нам науковій літературі ми не зустріли, було вирішено на підставі уточнення стану обміну серотоніну, гістаміну, гепарину у плазмі крові пацієнтів із АЗН при КРР, підвищити ефективність їх лікування шляхом удосконалення схеми медикаментозної терапії.

Як ми зазначали вище, всі пацієнти із АЗН при КРР були розподілені на дві підгрупи залежно від включення до базисної терапії додатково аргініну глутамату, який спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Було сформовано групу пацієнтів, які отримували означений препарат (ІА, (n=180, чоловіків 98 осіб і жінок - 82) і група пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію (ІБ, (n=212, чоловіків 108 осіб і жінок - 104).

Результати дослідження ефективності застосування препарату аргініну глутамат у терапії пацієнтів із АЗН при КРР на етапі підготовки до подальшого лікування наводимо у **табл. 6**.

Як видно із **табл. 6**, у пацієнтів ІА групи після включення до супровідної терапії аргініну глутамату, який призначали на початку лікування по 0,25 г внутрішньо, тричі на день після прийому їжі, впродовж 14 днів, через 2 тижні достовірно зменшувалися показники ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові ( $p < 0,05$ ), нормалізувалося співвідношення ВГ: ВС у плазмі крові ( $p < 0,05$ ), що було непрямым свідченням зменшення виразності інтоксикаційного синдрому у пацієнтів ІА групи.

Останнім часом увага дослідників прикута до проблеми нових аспектів у розвитку анемічного синдрому при захворюваннях, що супроводжуються хронічним запаленням і злоякісних новоутвореннях [16-19]. Вивчаються питання вторинних метаболічних порушень при різних захворюваннях, що поєднуються із АЗН, зокрема особливості гліколітичних процесів, оскільки стало відомо, що для пухлинних клітин властиві зміни енергетичного, білкового, вуглеводного і жирового обміну [3-5]. Досліджуються

особливості змін периферичної крові і обміну заліза при АЗН [20, 21]. Продемонстрована роль феритину і трансферину як білків гострої фази і неможливість використання їх показників при диференційній діагностиці АЗН і залізодефіцитної анемії [20, 22].

Наразі основними методами лікування анемічного синдрому при захворюваннях, що супроводжуються хронічним запаленням і злоякісних новоутвореннях є призначення препаратів заліза для парентерального (довенного) введення, препаратів еритропоєтину, трансфузій середовищ, що містять еритроцити [23, 24]. Враховуючи патофізіологічні зсуви у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, особливо фактів активації процесів оксидативного стресу, біологічно активних речовин, що відіграють негативну роль у формуванні синдрому ендогенної інтоксикації при означених захворюваннях – цілком очевидно є потреба у розробці додаткових технологій лікування лікарськими препаратами, що спричинюють антигіпоксичну та мембраностабілізуючу дію.

Впроваджена авторами дослідження в практику технологія лікування пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку полягає у додатковому призначенні до базисної терапії препарату аргініну глутамату, що спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію

достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину, достовірно покращує результати і, на наш погляд, має добру перспективу.

#### Висновки

1. Анемія злоякісного новоутворення при колоректальному раку супроводжується достовірним збільшенням вмісту вільних фракцій гепарину, гістаміну, серотоніну та показника співвідношення вмісту вільного гістаміну до серотоніну в плазмі крові ( $p < 0,05$ ).
2. Призначення до базисної терапії препарату аргініну глутамату, що спричинює антигіпоксичну, мембраностабілізуючу дію, достовірно сприяє нормалізації вторинних метаболічних порушень обміну гістаміну, серотоніну і гепарину у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку ( $p < 0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Планується подальше дослідження особливостей вторинних метаболічних порушень у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку на різних стадіях перебігу захворювання для оптимізації лікувальної тактики та своєчасної корекції виявлених зсувів.

#### References

1. Tymchenko A, Zalessky V. Regulatormoe vliyanie vospaleniya na kostno-mozgovoe krovotvorenje: gerontologicheskie i onkologicheskie aspekty [Regulatory Impact of Inflammation on Hematopoiesis in Bone Marrow: Aging and Cancer Aspects]. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaya Evropa*. 2019; 8(2): 237-248. [Russian]
2. Berezhnaya NM. *Semeystva interleukinov; biologiya i onkogenes* [The families of interleukins: Biology and oncogenesis]. K: Naukova dumka; 2013. 576 p. [Russian]
3. Borysenko D, Vydyborets S. Soderzhanie glukozy v erytrozytah pazientov s anemiej zlokachestvennogo novoobrazovaniya pri urotelialnom rake mochevogo puzyria [The contents of glucose in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(3): 319-323. [Russian]
4. Borysenko D, Vydyborets S. Soderzhanie molochnoj kysloty v erytrozytah pazientov s anemiej zlokachestvennogo novoobrazovaniya pri urotelialnom rake mochevogo puzyria [The contents of lactic acid in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(2): 179-188. [Russian]
5. Borysenko D, Vydyborets S. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie soderzhanija glukozo-6-fosfatdegidrogenazy v erytrozytah pazientov s anemiej zlokachestvennogo novoobrazovaniya pri urotelialnom rake mochevogo puzyria [Diagnostic and prognostic value of the contents of glucose-6-phosphatdegidrogenase in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(1): 24-34. [Russian]
6. Vydyborets SV, Andriiaka AO. Fiziologichna rol gepcidinu jak zentralnogo regulatora meabolizmu zaliza (oglyad literatury) [The physiological role of hepcidin as a central regulator of iron metabolism (literature review)]. *Simejna medycyna. Family medicine*. 2017; 1(69): 154-157. [Ukrainian]. doi: 10.30841/2307-5112.1(69).2017.103346
7. Greer JP, Arber DA, Glader B, Eds. *Wintrrobe's clinical hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
8. Andriiaka A. Mechanisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. *SWorld journal (Bulgaria)*. 2021; 8(3): 59-65.
9. Fedorenko ZP, Kolesnik OO, Gulak IO, Ryzhov AY, Sumkina OV. Kolorektalni rak v Ukraini: epidemiologichni ta organizatsijni aspekty problemy [Colorectal cancer in Ukraine: the epidemiological and organizational

- aspects of the problem]. *Prakticna onkologia. Practical oncology*. 2019; 2: 9-16. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176026
10. Linchevskii OV, Kovaliov OO, Kolesnyk OO, Beznosenko AP. Zlojakisni novoutvorennja v Ukraini (analityko-statystychnyi dovidnyk) [Malignant neoplasms in Ukraine (analytical and statistical reference book)]. *Prakticna onkologia. Practical Oncology*. 2019; 2: 59-118. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176034
  11. Luniova GG, Ed. *Klinichna biochimiia* [Clinical Biochemistry]. Handbook. K: Atika; 2013. 1156 p. [Ukrainian]
  12. Halem E, El Banna N, Huang ME. Multifaceted roles of glutathione and glutathione-based systems in carcinogenesis and anticancer drug resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Nov 20; 27(15): 1217-1234. PMID: 28537430. doi: 10.1089/ars.2017.7134
  13. Corso CR, Asso A. Glutathione system in animal model of solid tumors: from regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Aug; 128: 43-57. PMID: 29958630. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.014
  14. Mykhailychenko B, Vydyborets S. Metod kil'kisnogo vyznats'hennia geparynu v biosubstratah [Method of quantitative determination of heparin in biological specimens]. *Laboratorna diagnostika*. 2000; 4: 53-56. [Ukrainian]
  15. Mikhailichenko BV, Vydyborets SV. Metod odnochasnogo fluorymetrychnogo vyznachennja biogenykh aminiv v analizovanij probi biosubstratu [The metod of simultaneous fluorimetric assay of biogenic amines in biological specimens]. *Laboratorna diagnostika*. 1999; 2: 58-61. [Ukrainian]
  16. Rybina O, Gubkin A, Sakhin V, Rukavitsyn O. Anemicheskij syndrome v gastroenterologicheskoy practice [Anemic syndrome in gastroenterological diseases: problems and solutions]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(3): 357-371. [Russian]
  17. Sakhin VT, Kryukov EV, Rukavitsyn OA. Anemiya hronicheskikh zabolovanij – osobennosti patogeneza i popytka klasifikacii [Anemia of chronic diseases – features of pathogenesis and an attempt of classification]. *Pacific Medical Journal*. 2019; 1: 33-37. [Russian]
  18. Weiss G, Ganz T, Goodnugh LT. Iron metabolism and its disorders. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019; 133(1): 40-50. PMID: 30401705. PMCID: PMC6536698. doi: 10.1182/blood-201806-856500
  19. Zhang J. Efficacy and safety of iron therapy in patients with chronic heart failure and iron deficiency: A systematic review and meta-analysis based on 15 randomized controlled trails. *Postgraduate Medical Journal*. 2020; 96(1142): 1664-1672. PMID: 32843482. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137342
  20. Borysenko D, Vydyborets S. The main parameters of iron metabolism in patients with urotlial bladder cancer at different development stages of malignant neoplasm anemia. *Scientific journal of Polonia university*. 2020; 43(6): 247-255. doi: 10.23856/4332
  21. Gordienko AV, Sakhin VT, Kryukov EV, Sotnikov AV, Rukavitsyn O. Znachenie obmena zheleza, gepcidina i rastvorimogo receptora transferrina v patogeneze anemii u pacientov, stradayushchih zlokachestvennymi novobrazovaniyami [Significance of the exchange of iron, hepcidin, and soluble transferrin receptor in the pathogenesis of anemia in patients with malignant neoplasms]. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 63(3): 91-94. [Russian]. doi: 10.17816/brmma12258
  22. Popovych M. Zhelezo defizitnaja anemija: ozenka statusa zheleza v organizme po urovnju syvorotochnogo ferritina s uchetom rekomendacij VOZ (2020) [Iron deficiency anemia: Assesment of iron status in the human body by serum ferritin level, taking into account WHO Recommendations (2020)]. *Hematology. Transfusiology. Vostochnaya Evropa*. 2020; 6(4): 479-488. [Russian]
  23. Gonzalez-Costello G. Use intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real world evidence. *Eur J Int Med*. 2020; 80: 91-98. PMID: 32439287. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.031
  24. Martin-Malo A. (Differences between of iron in patients with iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2019; 6(2): 241-253. PMID: 30694615. PMCID: PMC6437426. doi: 10.1002/ehf2.12400

УДК 616-006+34:577.2

## ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

**Андріяка А. А.**

**Резюме.** Цель. Оптимизировать лечебную тактику у пациентов с анемией злокачественного новообразования при колоректальном раке с учетом вторичных метаболических нарушений.

**Материал и методы.** Материалом для исследования служила плазма крови 445 пациентов (228 мужчин и 217 женщин), среди которых обследовано 53 пациента (22 мужчины и 31 женщины) с железодефицитной анемией, они составили первую (I) группу наблюдения и 392 пациента (206 мужчин (52,55%) и 186 женщин (47,45 %)) с колоректальным раком, течение основного заболевания у которых сопровождалось анемией злокачественного новообразования (вторая (II) группа. Среди пациентов, которые составили вторую (II) группу было 222 лиц (119 мужчин и 103 женщины) со злокачественными

новообразованиями ободочной кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.18), 29 лиц (16 мужчин и 13 женщин) со злокачественными новообразованиями ректосигмоидального отдела (шифр МКХ-10 C.19), 138 пациентов (82 мужчин и 56 женщин) со злокачественными новообразованиями прямой кишки (шифр МКХ-10 C.20), и 3 пациента (2 мужчин и 1 женщина) со злокачественными новообразованиями анального канала (шифр МКХ-10 C.21). Средний возраст пациентов составлял  $(63,3 \pm 1,2)$  лет. Определение содержания свободной фракции гепарина в плазме крови осуществляли фотоколориметрическим методом на ФЕК 56-М после предварительного его выделения электрофоретическим путем по соответствующей методике (Б. В. Михайличенко, С. В. Выдыборец (2000)). Исследование содержания свободных фракций гистамина (СГ) и серотонина (СС) в плазме крови осуществляли методом флуориметрического анализа на анализаторе "БИАН-130"- "БИАН-100" по методике Б. В. Михайличенко, С. В. Выдыборца (1999).

**Результаты.** До начала лечения у пациентов с анемией злокачественного новообразования независимо от течения при колоректальном раке имело место достоверное увеличение показателей содержания свободных фракций гепарина, гистамина и серотонина в плазме крови ( $p < 0,001$ ), также нарушалось соотношение СГ:СС по сравнению со значениями в группе контроля ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало как об усиленном высвобождении гепарина, гистамина и серотонина из депо, так и нарушении процессов инактивации изученных биологически активных веществ.

Учитывая выявленные вторичные нарушения обмена серотонина, гистамина, гепарина, что проявлялось достоверным повышением их содержания в плазме крови пациентов с анемией злокачественного новообразования при колоректальном раке, предположили необходимость применения в комплексе лечебных мероприятий препарата, с антигипоксическим, мембраностабилизирующим, противотечным действием.

**Выводы.** Назначение дополнительно к базисной терапии аргинина глутамата, который действует как антигипоксикант, мембраностабилизатор достоверно нормализует вторичные метаболические нарушения содержания гистамина, серотонина и гепарина в плазме крови при анемии злокачественного новообразования у пациентов с колоректальным раком.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, анемия злокачественного новообразования, свободный серотонин, свободный гепарин, свободный гистамин, плазма крови.

UDC: 616-006+34:577.2

### **Optimization of Diagnosis of Secondary Metabolic Disorders and Treatment Tactics in Patients with Malignant Neoplasm Anemia in Colorectal Cancer**

**Andriiaka A. O.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to study the content of free fraction of heparin, histamine and serotonin in plasma of peripheral venous blood of patients with malignant neoplasm anemia in colorectal cancer, depending on the severity of anemia.*

**Materials and methods.** *The material for the study was the blood plasma of 445 patients (228 men and 217 women). Among them, 53 patients (31 women and 22 men) with iron deficiency anemia were examined and included in the first observation group (I) and 392 patients (206 men (52.55 %) and 186 women (47.45 %)) with colorectal cancer whose course of the underlying disease was burdened with malignant neoplasm anemia (ICD-10 code: D63.0) were included in the second observation group (II). Among the patients in the second (II) observation group, there were 222 individuals (119 men and 103 women) with malignant neoplasms of the colon (ICD-10 code: C.18), 29 individuals (16 men and 13 women) with malignant neoplasms of the rectosigmoid junction (ICD-10 code: C.19), 138 individuals (82 men and 56 women) with malignant neoplasms of the rectum (code ICD-10 C.20) and 3 patients (2 men and 1 woman) with malignant neoplasms of the anus (ICD-10 code: C.21). The mean age of the patients was  $63.3 \pm 1.2$  years old. The plasma level of free fraction of heparin of the examined patients was determined using the photocolorimetric method on photoelectric colorimeter 56-M after its preliminary isolation by electrophoretic method according to the appropriate procedure (B. V. Mykhailychenko, S. V. Vydyborets (2000)). The plasma level of free histamine and serotonin of the examined patients was studied using the method of fluorometric analysis on the analyzer "BIAN-130"- "BIAN-100" according to the procedure of B. V. Mykhailychenko, S. V. Vydyborets (1999).*

**Results and discussion.** *It was found that prior to the initiation of treatment in patients with malignant neoplasm anemia, regardless of the course of colorectal cancer, there was a significant increase in the plasma level of free fraction of heparin, histamine, serotonin ( $p < 0.001$ ); the ratio of free histamine to free serotonin was also changed in comparison with the values in the control group ( $p < 0.05$ ), which indicated both an increased release of heparin, histamine and serotonin from the depot, and an impaired inactivation processes of these biologically active substances.*

Considering all of the above and the quite obvious reasons, namely, the secondary metabolic disorders of serotonin, histamine, heparin which manifested by a significant increase in their plasma level of patients with malignant neoplasm anemia in colorectal cancer, we suggested the need to use a medicinal product in a complex of therapeutic measures which can cause antihypoxic, membrane stabilizing and anti-edema action.

**Conclusion.** Malignant neoplasm anemia in colorectal cancer is accompanied by significant changes in the metabolism of biologically active substances – free fraction of heparin, histamine, serotonin, and the ratio of free histamine to serotonin. It was correctly concluded that in addition to the baseline therapy the administration of arginine glutamate which causes both antihypoxic and membrane-stabilizing action, reliably contributes to the normalization of secondary metabolic disorders of histamine, serotonin and heparin metabolism in malignant neoplasm anemia in patients with colorectal cancer.

**Keywords:** colorectal cancer, anemia in neoplastic disease, free histamine, free serotonin, free heparin, blood plasma.

**ORCID and contributionship:**

Artem O. Andriiaka: 0000-0003-4562-5680 <sup>A-F</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Artem O. Andriiaka**

Kyiv, Shupyk National Healthcare University of Ukraine,  
Department hematology and transfusiology,  
9, Dorogozhytskaya Str., Kyiv 04112, Ukraine  
tel: +380 63 719 54 90, e mail: aandriiaka\_0806@ukr.net

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 17.08.2021 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*