RS Global Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland

ARTICLE TITLE	ДИНАМІКА РІВНЯ ГІСТАМІНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ АНЕМІЇ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ
AUTHOR(S)	Видиборець С. В., Андріяка А. О.
ARTICLE INFO	Stanislav Vydyborets, Artem Andriiaka. (2021) Dynamics of Histamine Level in the Blood Plasma of Malignant Neoplasm Anemia in Patients with Colorectal Cancer. World Science. 4(65). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042021/7539
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30042021/7539
RECEIVED	12 February 2021
ACCEPTED	10 April 2021
PUBLISHED	15 April 2021
LICENSE

This work is licensed under a **Creative Commons Attribution 4.0 International License.**

© The author(s) 2021. This publication is an open access article.

ДИНАМІКА РІВНЯ ГІСТАМІНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ АНЕМІЇ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

Видиборець С. В., *д.мед.н., професор, завідувач кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0546-4325*
Андріяка А. О., *аспірант кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4562-5680*

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30042021/7539

ARTICLE INFO

Received: 12 February 2021
Accepted: 10 April 2021
Published: 15 April 2021

KEYWORDS

colorectal cancer, anemic syndrome, hypoxia, biogenic amines, free histamine, blood plasma.

ABSTRACT

Colorectal cancer is an extremely urgent issue in modern medicine. This disease is often complicated by anemia, which has specific pathogenetics mechanisms of development and forms a mutual burden syndrome of diseases in cancer patients. The anemic syndrome is accompanied by the development of tissue hypoxia, which in turn activates the processes of oxidative stress and leads to increased release of biologically active compounds, in particular, biogenic amines. One of these is histamine. Its high concentrations cause spasm of the arterioles, which exacerbates tissue hypoxia. We have examined (n=153) patients with colorectal cancer without anemia, (n=75) patients with colorectal cancer complicated by malignant tumor anemia, and (n=53) patients with iron deficiency anemia. The content of plasma free serotonin fractions was determined by the fluorometric method proposed by Mikhailychenko B.V., Vydyborets S.V. (1999). The patients with iron deficiency anemia and malignant tumor anemia have shown to have a significant increase in plasma free histamine, compared with the control group and the group of patients with colorectal cancer with out anemia. Plasma free histamine was increasing together with the severity of anemia. The article discusses the feasibility of using the content of plasma free histamine, as an option, to assess the state of compensation of secondary metabolic disorders in iron deficiency anemia and malignant tumor anemia during treatment and its possible differential diagnostic value.

Citation: Stanislav Vydyborets, Artem Andriiaka. (2021) Dynamics of Histamine Level in the Blood Plasma of Malignant Neoplasm Anemia in Patients with Colorectal Cancer. *World Science.* 4(65). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042021/7539

Copyright: © 2021 **Stanislav Vydyborets, Artem Andriiaka.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Щорічно у світі онкологічні захворювання діагностуються у понад 6 млн людей і більше як 4 млн людей помирають від означених захворювань, що становить приблизно 10% від загальної кількості випадків смертей. Щодо показника онкологічної захворюваності в Україні, то вона характеризується поступовим зростанням, число вперше виявлених пацієнтів становить 304-308 на 100 тис мешканців [1]. Як свідчать офіційні дані МОЗ України, уже при первинному зверненні у 25% пацієнтів виявляється IV стадія захворювання, що в більшості випадків є причиною відмови таким пацієнтам у спеціалізованій допомозі та переведення їх на симптоматичне лікування [2].

Накопичення гістаміну є однією із перших ланок довгого ланцюга фізіологічних і біохімічних процесів, що супроводжують анемічну гіпоксію і метаболічну інтоксикацію у

онкологічних пацієнтів. Гістамін – (бета-імідазолін-4(5)-етиламін) є біогенним фізіологічно активним гетероциклічним аміном. Наразі виявлено і ідентифіковано 12 похідних гістаміну в тканинах живих істот. Їх наявність пояснюють присутністю в молекулі гістаміну двох реакційно спроможних центрів: ядра аміногрупи (NH-) та бокового ланцюга аміногрупи (NH_2-), завдячуючи яким і існує означений спектр похідних гістаміну. Встановлено існування певної залежності між конформацією молекули гістаміну і її біологічною активністю [3].

Гістамін є складовою частиною майже всіх тканин, біологічних рідин і випорожнень тварин і людини. Найбільше його знаходиться в шкірі, тканинах травного тракту, легень, тобто в тканинах, що максимально контактують із зовнішнім середовищем. Частіше гістамін визначають в крові, плазмі, сечі, слині, спинномозковій рідині, тканинах, рідше – волоссі, поті, слизі носових ходів, жовчі. В крові гістамін локалізується, в основному, в базофільних і еозинофільних лейкоцитах. Нормальний вміст гістаміну в цільній крові людини становить 40-70 нг/мл, а у плазмі – на 1-2 порядки нижче.

В організмах тварин і людини гістамін синтезується із білків їжі при декарбоксилуванні гістидину бактеріями кишечникової флори групи E. coli, та частково, в незначних кількостях, безпосередньо із їжі – екзогенний, та шляхом внутрішньоклітинного декарбоксилування гістидину гістидиндекарбоксилазою – ендогенний.

В свіжих фруктах и овочах (томати, банани, сливи), гістамін міститься у кількостях, що не перевищують безпечні його рівні. В той же час, пиво, вино, сир, консервована риба в олії, квашена капуста, консервовані овочі можуть містить токсичні кількості гістаміну.

Гістамін є біологічно-активною сполукою, що вивільнюється опасистими клітинами у разі гіпоксичних станів [3]. Гістамін, що вивільнився в кров і тканини, метаболізується трьома шляхами: дезамінірування діаминоксидазою або гістаміназою з утворенням імідазолоцтової кислоти через 4-имидазолкарбоксиальдегид; метилірування з утворенням 1-метилгістаміну або N-метилгістаміну з допомогою ферменту гістамін-N-метилтрансферази; ацелірилюванням з утворенням 4-(бета-ацетиламіноетил)імідазолу за допомогою ферменту ацетилази (є у бактерій, не виявлена у хребетних).

Гістамін є тканинним гормоном, медіатором у нервовій системі, стимулятором і інгібітором внутрішньоклітинних, тканинних, органних перетворень, а також фармакологічним препаратом. Реакції, що викликаються гістаміном, нерідко виходять за межі гомеостазу і супроводжуються патологічними порушеннями як в органах, так і організмі в цілому. Присутність його у кількостях, що перевищують «фармакологічні», нерідко викликають порушення нормальної життєдіяльності організму. Токсичний ефект гістаміну посилюється такими препаратами як інгібітори моноамінооксидази, алкоголем, іншими біологічно активними амінами.

Не дивлячись на важливу роль гістаміну в патогенезі чисельних патологічних процесів і захворювань, його зміни вмісту при анемії злоякісного новоутворення при коло ректальному раку залишилися поза увагою дослідників, що і спонукало нас до наукового пошуку.

Завданням дослідження було провести біохімічні дослідження вмісту вільної фракції гістаміну у плазмі периферичної крові здорових осіб, хворих на залізодефіцитну анемію (ЗДА) та анемію злоякісного новоутворення (АЗН) при колоректальному раку для виявлення можливих специфічних змін та використання показника його вмісту в клінічній і диференційно-діагностичній практиці.

Матеріали та методи. З метою вирішення поставленої задачі на базі Київського обласного онкологічного диспансера було проведено дане клінічне дослідження. У ньому брали участь 392 пацієнти, серед яких було 186 (47,45 %) жінок і 206 (52,55%) чоловіків. Матеріалом для дослідження служила плазма крові 392 пацієнтів (58 чоловіків і 52 жінок), серед яких обстежено 53 пацієнти (31 жінка і 22 чоловіків) із ЗДА, вони склали першу (I) групу спостереження та 392 пацієнтів (206 чоловіків та 186 жінок) 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 злоякісними новоутвореннями ободової кишки (шифр МКХ-10 International Classification of Diseases (ICD) under the code C.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).

Вік обстежених від 22 до 79 років. Середній вік пацієнтів становив (63,3 ± 1,2) років. У обстежених пацієнтів при надходженні до стаціонару був наявний анемічний синдром. Наявність колоректального раку III-IV стадії за C.У. Dukes (1956) було визначено гістохімічно.

Усі пацієнти обстежені до початку призначення будь-якого лікування. Діагноз ЗДА верифікували на підставі характерної клінічної картини (ознак анемічної гіпоксії та сидеропенічного синдрому), характерної гематологічної картини периферичної крові та показників метаболізму заліза.

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. 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 діагностували у 29 хворих, середній - у 12, тяжкий - у 10 осіб, такий, що загрожує життю - у 6.

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Обстеження й лікування хворих проводили відповідно до Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11. 2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р, № 1118 від 21.12. 2012 р).

Контрольну групу склали 50 здорових первинних донорів, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання. Всі донори обстежені в ДУ «Дорожня станція переливання крові Південно-Західної залізниці» відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

У пацієнтів із колоректальним раком проводили ретельне гістологічне дослідження препаратів, при цьому враховували характер меж пухлини з оточуючими тканинами, виразність інфільтрації, наявність пухлинних клітин у судинах, число мітозів, в тому числі атипових. Окрім означеного, визначали в пухлинах клітинні елементи різного ступеню зрілості (в %) – низько диференційовані (НД), помірно диференційовані (ПД), високо диференційовані (ВД) клітини. За загальноприйнятими критеріями оцінювали ступінь злоякісності та гістологічний тип пухлини.

Визначення вільної фракції гістаміну в плазмі крові проводили флюорометричним методом за методикою Михайличенко Б. В., Выдыборца С. В. (1999) [4]. Автор і його науковий керівник щиро дякують зав. кафедри судової медицини і права професора Б. В. Михайличенка за методичну допомогу при проведенні наукового пошуку. Результати досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики із вирахуванням t-критерія вірогідності Ст'юдента ($p<0,05$).

Результати та їх обговорення. При аналізі отриманих даних установлено, що показник концентрації гемоглобіну у пацієнтів II і III груп був достовірно меншим, ніж у контрольній та I групах ($p<0,001$). У контрольній групі цей показник, у середньому, становив (142,72±4,60) г/л. При цьому у чоловіків він становив (146,72±4,60) г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 164 г/л, а у жінок – (131,06±3,77) г/л, при індивідуальних коливаннях від 125 до 147 г/л. Показник концентрації гемоглобіну у чоловіків був вищим, ніж у жінок ($p<0,001$), в той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника концентрації гемоглобіну залежно від статі ($p>0,05$).

Показник кількості еритроцитів у контрольній групі, у середньому, становив $(4,76\pm0,15)\times10^{12}$/л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $(4,86\pm0,15)\times10^{12}$/л, а у жінок – $(4,38\pm0,13)\times10^{12}$/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 4,4 до $5,0\times10^{12}$/л, а у жінок – від 4,2 до $4,7\times10^{12}$/л. Кількість еритроцитів у чоловіків контрольної групи була більша, ніж у жінок ($p<0,001$). У той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника кількості еритроцитів залежно від статі ($p>0,05$).

Показник кількості лейкоцитів у чоловіків контрольної групи, у середньому, становила (5,85±1,24)×10^9/л, при індивідуальних коливаннях від 3,9 до 7,3×10^9/л, а у жінок – 5,83±1,32×10^9/л, при індивідуальних коливаннях від 3,8 до 8,3×10^9/л. Ми не встановили достовірних відмінностей даного показника у групах обстежених порівняно із контролем, як і відмінностей залежно від статі (p>0,05).

Кількість тромбоцитів у контрольній групі, у середньому, становила (203,40±13,94)×10^9/л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив (204,38±15,23)×10^9/л, а у жінок – (201,67±11,51)×10^9/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до 230×10^9/л, а у жінок – від 190 до 220×10^9/л. Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був вищим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем (p<0,001). Даний факт, можливо, підтверджує думку про наявність явних чи прихованих кровотеч у пацієнтів II і III груп із компенсаторним посиленням кровотворення у мієлоцитарному паростку, зокрема, тромбоцитопоезу

Показник кількості ретикулоцитів у контрольній групі, в середньому, становив (0,88±0,05) ‰, у чоловіків – (0,87±0,05), а у жінок – (0,88±0,04) ‰. Нами встановлено, що у пацієнтів II групи даний показник був достовірно нижчим, ніж у контрольній, I і III групах обстежених (p<0,001), що можна, на наш погляд, пояснити пригніченням еритропоезу у пацієнтів із АЗН дією гуморальних чинників та інтоксикаційним синдромом.

Показник МСН у контрольній групі, в цілому, становив (30,63±0,25) пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У жінок даний показник, в середньому, складав (29,40±0,42) пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно - (31,13±0,24) пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених цієї групи залежно від статі не виявлено (p>0,05). Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був нижчим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем (p<0,001). Даний факт свідчить про наявність порушень синтезу гемоглобіну і дефіциту заліза у пацієнтів II і III груп. Можна припустити, що у III групі обстежених він виникає за рахунок хронічних крововтрат, а у пацієнтів II групи, очевидно, за рахунок підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів і гепсидину.

Показник MCV у контрольній групі, в цілому, становив (93,41±0,91) fl, при коливанні показника від від 84 до 97 fl. У жінок означений показник, в середньому, складав (94,22±1,69) fl при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 fl, а у чоловіків, відповідно - (92,29±1,01) fl, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 fl. Достовірних відмінностей показника MCV у I групі, порівняно з контрольною, нами не виявлено (p>0,05), в той же час встановили зниження показника у пацієнтів II і III груп (p<0,001).

Показник МСНС у контрольній групі, в цілому, становив (34,38±0,23) %, при коливанні показника від 33 до 35 %. У жінок показник МСНС, в середньому, складав (34,35±0,31) % при індивідуальних коливаннях від 33 до 35 %, а у чоловіків, в середньому, - (34,41±0,41) %, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35 %. Достовірних відмінностей показника МСНС у пацієнтів I групи порівняно із контрольною, нами не виявлено (p>0,05). Ми встановили зниження показника МСНС у пацієнтів II і III груп (p<0,001), що відображає наявність порушень обміну заліза і процесів еритропоезу та синтезу гемоглобіну.

Із наведених у табл. 1 даних видно, що вміст ЗС у групі контролю, у середньому, становив (20,04±2,03) мкмоль/л. Даний показник у обстежених чоловіків, у середньому, становив (20,75±1,94) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – (18,77±1,53) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок (p<0,01). Із результатів нашого дослідження видно, що у пацієнтів II і III груп мало місце достовірне зниження показника вмісту ЗС (p<0,001).

Показник ЗЗЗС у контрольній групі, у середньому, становив (57,25±2,49) мкмоль/л. У чоловіків, у середньому, становив (56,52±2,37) мкмоль/л, а у жінок – (58,55±2,20) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. Показник ЗЗЗС у жінок контрольної групи був більшим, ніж у чоловіків (p<0,01). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник ЗЗЗС був достовірно нижчим, що відображає наявність порушень обміну заліза (p<0,001).

Показник НЗЗС у чоловіків контрольної групи, у середньому, становив 35,77±4,07 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 43,37 мкмоль/л, а у жінок – (39,78±3,53) мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у групі контролю показник НЗЗС становив (37,21±4,31) мкмоль/л, у жінок він був вищим, ніж у чоловіків ($p<0,01$). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп показник НЗЗС був достовірно більшим, що відображає наявність порушень обміну заліза ($p<0,001$).

Показник НТЗ у групі контролю, у середньому, становив (35,18±4,90) %. У чоловіків даний показник, у середньому, становив (36,88±4,74) %, а у жінок – (32,17±3,63) %, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10 %, а у жінок – від 26,40 до 38,30 %. Показник НТЗ у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок ($p<0,01$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник НТЗ був достовірно нижчим, що підтверджує наявність порушень обміну заліза ($p<0,001$).

Вміст ТФ у сироватці крові у контрольній групі, у середньому, становив (3,23±0,10) г/л. У чоловіків даний показник, у середньому, становив 3,20±0,09 г/л, а у жінок – (3,28±0,09) г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,23 до 3,38 г/л, а у жінок – від 2,24 до 3,42 г/л. Вміст ТФ у сироватці крові у жінок контрольної групи був більший, ніж у чоловіків ($p<0,01$). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп зміни показника ТФ, порівняно із контролем, мали різноспрямований характер, у пацієнтів II групи він достовірно меншим, а у пацієнтів III групи достовірно більшим ($p<0,001$). Такий характер змін свідчить про порушення синтезу і обміну ТФ в умовах пухлинної інтоксикації.

Показник вмісту ФН у сироватці крові обстежених контрольної групи чоловіків, у середньому, становив (24,91±2,14) мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – (19,19±1,41) мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому, у контрольній групі вміст ФН становив (22,85±3,36) мкг/л. Показник вмісту ФН у сироватці крові чоловіків даної групи був більший, ніж у жінок ($p<0,001$). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп зміни показника ФН, порівняно із контролем, також мали різнонаправлений характер, у пацієнтів II групи він достовірно більшим, а у пацієнтів III групи достовірно меншим ($p<0,001$). Такий характер змін обумовлений тим, що ФН є гострофазним білком і умовах пухлинної інтоксикації його рівень закономірно зростає.

Дані про отримані результати досліджень вмісту вільного гістаміну у плазмі крові обстежених осіб наводимо в табл. 1.

Таблиця 1. Показник вмісту вільного гістаміну у плазмі крові обстежених (M±m), мкг/л

Показник	Групи обстежених			Достовірність різниці (p)
	Контрольна (n=50)	I (перша), (n=53)	II (друга), (n=392)	
Вільний гістамін, мкг/л	1,00±0,63	1,33±0,80	1,65±0,93	$p_1< 0,05$ $p_2< 0,05$ $p_3< 0,05$

Примітки: p_1 – достовірність різниці у пацієнтів I групи порівняно із контрольною групою; p_2 – достовірність різниці у пацієнтів II групи порівняно із контрольною групою; p_3 – достовірність різниці у пацієнтів I і II груп.

Як видно із наведених у табл. 1 даних, показник вмісту вільного гістаміну в плазмі крові у пацієнтів I і II груп обстежених був достовірно вищим за показник у контрольній групі ($p< 0,05$). Слід відмітити, що даний показник був достовірно найвищим у пацієнтів II групи, що може свідчити про порушення його синтезу і процесів вивільнення і інактивації в умовах пухлинної інтоксикації та анемічної гіпоксії ($p< 0,05$).

Цілком закономірно, що аналізуючи отримані дані, ми вважали за необхідне дослідити як змінюється показник вільного гістаміну у плазмі крові хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН, залежно від виразності анемічного синдрому. Дані представлені у табл. 2.

Таблиця 2. Показник вмісту вільного гістаміну у плазмі крові хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН залежно від ступеню виразності анемії (M±m), мкг/л

Групи обстежених, (n)		Достовірність різниці (p)
Контрольна (n=50)	Злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН (n=57)	
1,00±0,63	легкий перебіг анемії (n=29) 1,25±0,57	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,001$
	анемія середнього ступеня важкості (n=12) 1,63±0,85	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,01$
	тяжкий перебіг анемії (n=10) 1,83±0,27	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_6 < 0,01$
	анемія, що загрожує життю (n=6) 1,95±0,56	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,01$ $p_5 < 0,01$

Примітки: p_1 – достовірність різниці порівняно із контрольною групою; p_2 – достовірність різниці із пацієнтами II групи; p_3 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали легкий перебіг анемії; p_4 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали середній перебіг анемії; p_5 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали тяжкий перебіг анемії; p_6 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали перебіг анемії, що загрожує життю.

Як видно із наведених у табл.2 даних, у хворих на злоякісні новоутворення товстої кишки із супутньою АЗН, показник вмісту вільного гістаміну у плазмі крові збільшувався пропорційно зростанню ступеня тяжкості перебігу анемії. Тобто, ступінь перебігу анемії, що загрожувала життю при АЗН у пацієнтів на злоякісні новоутворення товстої кишки супроводжується найвиразнішим збільшенням вмісту вільного гістаміну у плазмі крові, що очевидно, є відображенням особливостей його обміну при пухлинному процесі в умовах пухлинної інтоксикації, анемічної гіпоксії і може свідчити про розбалансування процесів його синтезу, вивільнення і інактивації.

Адаптація та виживання організму залежить від цілісності і збереження регуляторних систем в межах усього організму та ауторегуляторних механізмів на рівні окремих органів. В цілісному організмі існують метаболічні, гуморальні та нейрогенні ауто регуляторні механізми метаболічного захисту кожного з функціонуючих органів. Особливо важливу роль в регуляції адекватного кровопостачання життєво важливих органів відіграють нейрогормони. До останніх належить і гістамін. Існує думка, що прогресування хронічних захворювань, в значній мірі, обумовлене пагубним впливом порушення біоритмів на тканини і органи внаслідок дефіциту енергії, що виникає внаслідок цього. В процесі хвороби через виникаючий дефіцит енергії, через відхилення від закону «оптимальної конструкції» і порушення біоритмів в тканинах, виникає новий патогенетичний механізм, що продовжує руйнувати тканини, що непошкоджені етіологічним чинником. Відбувається відокремлення хвороби від етіологічного чинника і продовження її перебігу навіть після повного усунення зовнішньої пошкоджувальної дії. За розкриття механізму циркадних біоритмів Д. Холлу, М. Росбашу і М. Янгу в 2017 році присуджено Нобелівську премію. Незважаючи на різноманітність патології, існує єдиний патогенетичний механізм виникнення усіх хронічних хвороб, незалежний від причини захворювання. Відомо, що при будь-якому захворюванні, окрім властивих специфічних симптомів, що визначають його нозологічну належність, мають місце і неспецифічні прояви – такі як м'язева слабкість, в'ялість, втрата працездатності, може бути субфебрилітет, втрата апетиту, маси тіла, апатія, депресія тощо.

При обговоренні даного питання не може не звертати особливу увагу той факт, що рецептори для гістаміну виявлені на поверхні клітин різних солідних пухлин (карциномах, зокрема, простати, шлунка, молочної залози, меланомі, лімфомах, гліомах, нейробластомах тощо [5]. Результати досліджень різних авторів свідчать, що різні пухлини відрізняються як за типом гістамінових рецепторів, так і за їх афінністю, що в кінцевому результаті визначає і характер впливу ліганд-рецепторної взаємодії на ріст пухлини. Отримано чисельні докази, що гістамін є не тільки стимулятором проліферації, що здійснюється через Н2-рецептори, а і хемоаттракантом, що дозволило зробити припущення про участь гістаміну в міграції пухлинних клітин через Н1-рецептори [5].

Цікавим є факт, що ряд пухлинних клітин, не тільки мають рецептори для гістаміна, а і містять цей медіатор внутрішньоклітинно. Вивчення означеного факту в системах in vitro дозволило припустити, що гістамін посилює ріст пухлин через Н2-рецептори. Подальше вивчення показало, що ріст трансплантованих клітин меланоми імунодефіцитним мишам пригнічується антагоністом Н2-рецепторів – циметидином. Поряд з цим інший блокатор Н2-рецепторів ранітидин при ізольованому застосуванні мав слабко виразний інгібіторний ефект [6].

Для вияснення ролі ендогенного гістаміна, що міститься в пухлинних клітинах, було використано різні моделі пухлинного росту у мишей із генетичним зниженням вмісту гістидиндекарбоксилази. Аналіз результатів введення у різних модифікаціях дослідів дефіцитним мишам мутантних клітин, що стабільно експресували гіститдиндекарбоксилазу, дозволив авторам зробити висновок, що ендогенний гістамін в пухлинних клітинах локально супресує протипухлинний імунітет і посилює ріст пухлини через Н2-рецептори [7].

Окреслилися також і деякі підходи до вивчення взаємозв'язку між експресією рецепторів для гістаміну і ступенем диференціювання пухлини.

У функціонуванні макрофагів суттєву роль відіграє гістамін, рецептори для якого експресують мононуклеарні фагоцити. Найбільш вивченими у цьому аспекті є моноцити периферичної крові [8]. Гістамін і серотонін активують альвеолярні і перитонеальні макрофаги. Недавно було продемонстровано, що макрофаги поглинають гістамін і таким чином включаються в нейтралізацію його негативних ефектів у ділянці запалення [9]. Гістамін, разом із ПГЕ2 і катехоламінами, регулює вроджений і набутий імунітет, посилюючи взаємодію між моноцитами і іншими клітинами [10].

Порівняно недавно, на нейтрофілах і макрофагах, а також на лейкоцитах, моноцитах, опасистих клітинах, Т-лімфоцитах було виявлено поверхневий глікопротеїн – CD200 (OX2) та ідентифіковано ген, що відповідає за його експресію. Установлено, що CD200 відноситься до сімейства регуляторних білків і кілерних імуноглобулін залежних рецепторівіз можливістю виконання активаційних і інгібітор них функцій. Остання властивість дозволяє CD200 виконувати важливі функції у імунорегулюванні [11].

Одним із важливих механізмів цитотоксичності макрофагів є продукція оксиду азоту (NO). Останнім часом значно розширилися уявлення щодо його біологічної ролі. Наразі відомо, що NO синтезується за участю NO-синтетази (NOS), про яку відомо, що вона існує як мінімум у трьох ізоформах: e, n, i. І саме iNOS присутня у ділянках запалення, включається в регуляцію цитокінів і індукується в макрофагах, гепатоцитах і інших клітинах під дією бактеріальних агентів [12]. Цитостатична дія NO макрофагів, зокрема при інфільтрації ними пухлини, по відношенню до клітин пухлини здійснюється шляхом пригнічення проліферації клітин-мішеней, що відбувається внаслідок блокування синтезу ДНК, насамперед за рахунок взаємодії із залізомісткими білками клітини (присутність заліза здатна гальмувати цитотоксичну активність NO по відношенню до клітин пухлини [13]. Доведено, що при наявності кисню утворюються активні метаболіти NO, які можуть спричинювати пряму цитотоксичну дію. Гіперпродукція NO супроводжується гальмуванням гліколізу, і, як наслідок цього, порушенням енергетичного метаболізму клітини-мішені.

Оцінюючи вірогідність цитотоксичної дії NO під дією iNOS макрофагами, слід зазначити, що існує і інша точка зору, згідно якої NO може вироблятися пухлинними клітинами і нерідко високий рівень його продукції асоціюється із пухлинною прогресією [14]. За даними ряду досліджень в умовах ішемії кишечника спостерігається також і значне збільшення рівня серотоніну в плазмі крові за рахунок збільшення його вивільнення пошкодженими клітинами кишечника. На фоні ішемічних змін в кишечнику внаслідок збільшення кількості серотонін-

продукуючих клітин та їх проліферації, значно активізується синтез серотоніну [15-17]. Даний процес супроводжується і збільшенням синтезу і вивільнення гістаміну із опасистих клітин, що посилює процеси атерогенезу. Підвищена концентрація серотоніну і гістаміну призводить до прогресування вже існуючих патологічних змін.

Висновки.

1. У пацієнтів із ЗДА і колоректальним раком, що супроводжується анемією злоякісного новоутворення, мають місце порушення обміну гістаміну, що проявляється достовірним збільшенням його вмісту у плазмі крові.

2. Оскільки на етапі встановлення діагнозу має місце початкове збільшення вмісту гістаміну в плазмі крові при анемії злоякісного новоутворення, обумовленій колоректальним раком, перспективним напрямком наукових і клінічних досліджень є дослідження динаміки вмісту даної біологічно активної сполуки в процесі лікування для використання показника його вмісту як додаткового критерію оцінки ступеня компенсації метаболічних процесів при лікуванні пацієнтів.

3. Показник вмісту вільного гістаміну в плазмі крові у пацієнтів із анемією злоякісного новоутворення при колоректальному раку є достовірно вищим, ніж у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, тому, очевидно, його можна використовувати і як додатковий диференційно діагностичний критерій розмежування означених захворювань.

4. На наш погляд перспективним напрямком досліджень у пацієнтів із колоректальним раком, що супроводжується анемією злоякісного новоутворення, є дослідження вмісту вільного гістаміну і вільного серотоніну в плазмі крові в динаміці лікування залежно від редукції анемії та подальшого виду лікування основного захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Колеснік ОО, Гулак ЛО. [та співав.] Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. 20. ПП Поліум, 2019. 102.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Колоректальний рак. Наказ Міністерства охорони здоров'я України, 12.07.2016, № 703.
3. Клінічна біохімія : [підручник] / за заг. ред. ГГ. Луньової. – К. : Атіка, 2013. 1156.
4. Михайличенко БВ, Видиборець СВ. Метод одночасного флуориметричного визначення біогенних амінів в аналізованій пробі біосубстрату. Лабораторна діагностика. 1999; 2: 58-66.
5. Kodama T, Takeda K, Shimozato O. [et al.] Perforin-dependent NK ctll cytotoxicity is sufficient for anti-metastatic effect of IL-12. Eur. J. Immunol. 1999; 29(4): 1390 – 1396.
6. Robertson MJ, Williams BT, Christopherson K. Regulation of human natural killer cell migration and proliferation by the exodus subfamily of CC chemokines. Cell Immunol. 2000; 199(1): 8-14.
7. Gan X, Zhang L, Solomon GF, Bonavida B. Mechanism of norepinephrine-mediated inhibition of human NK cytotoxic functions: inhibition of cytokine secretion, target binding, and programming for cytotoxicity. Brain, Behav and Immun. 2002; 16(3): 227 – 246.
8. Smart LM, Kay AB. Histamine receptors on human peripheral blood leukocytes. Clin. Exp. Immunol. 1981; 44(3): 581-586.
9. Kondomerkos DJ, Kalamidas SA, Kotoulas OB. In vitro effects of hormones and autacoids on the activity of acid phosphatase in the lysates of endotoxin-activated rat peritoneal and bronchoalveolar macrophages. Histol. Histopathol. 2003;18(4):1103-1113.
10. Nishibori M, Takahashi HK, Mori S. The regulation of ICAM-1 and LFA-1 interaction by autacoids and statins: a novel strategy for controlling inflammation and immune responses. Pharmacol. Sci. 2003;92(1): 7-12.
11. Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T. [et al.]. Implications for immunosurvellance of altered HLA class I phenotypes in human tumors. Immunol. Today. 1997; 18(2): 89-95.
12. Jadeski LC, Lala PK. Nitric oxide syntethase inhibition by N(G)-nitro-L-arginine methyl ester inhibits tumor-induced angiogenesis in mammary tumors. Amer. J. Pathol. 1999; 155(4): 1381-1390.
13. Harhaji L, Vuckovic O, Miljikovic D. [et al.]. Iron down-regulates macrophage antitumor activity by bloking nitric oxide production. Clin. Exp. Immunol. 2004; 137(1): 109-116.
14. Timoshenko AV, Lala PK, Chakraborty C. PGE2-mediated upregulation of iNOS in murine breast cancer cells through the activation of EP4 receptors. Int. J. Cancer. 2004; 108(3): 384-389.
15. Jang SH, Kwon YM, Chang MC. Serotonin syndrome in stroke patients. Journal of Rehabilitation Medicine. 2015; 3: 282-285.
16. Martin AM, Young RL, Leong L, [et al.]. The diverse metabolic roles of peripheral serotonin. Endocrinology. 2017; 5: 1049-1063.
17. Yabut JV, Crane JD, Green AE, [et al.]. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: New implications for an ancient molecule. Endocrine reviews. 2019; 4: 1092-1107.