

DOI: 10.33741/0435-1991.42.13

ВМІСТ МОЛОЧНОЇ ТА ПІРОВИНОГРАДНОЇ КИСЛОТ У ПЛАЗМІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІСЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Майкут-Забродська І. М.

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

Резюме

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є клональним мієлопроліферативним захворюванням, при якому в результаті специфічної транслокації ділянок між 9 і 22 хромосомами формується химерний ген *BCR-ABL*, що має тирозинкіназну активність. Потребує досконального вивчення стан метаболізму молочної і піровиноградної кислот у плазмі крові пацієнтів при ХМЛ.

Мета. Дослідити основні біохімічні показники, що характеризують стан метаболізму молочної і піровиноградної кислот у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ на стадіях перебігу захворювання для теоретичного обґрунтування підходів до корекції виявлених змін.

Матеріали і методи. Представлені дані про дослідження біохімічних показників, що характеризують стан метаболізму молочної і піровиноградної кислот у плазмі крові 77 пацієнтів із ХМЛ на різних стадіях перебігу захворювання. Групи пацієнтів були близькими за віком, статтю, тривалістю захворювання. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Контрольна група представлена 20 первинними донорами. Вміст молочної і піровиноградної кислот у плазмі периферичної венозної крові визначали за методом Асатиани В. С. (1969). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати. Представлені результати дослідження біохімічних показників, що характеризують стан метаболізму молочної і піровиноградної кислот у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ. Установлено, що по мірі прогресування ХМЛ поглиблюється дисбаланс у метаболізмі молочної і піровиноградної кислот у плазмі крові у пацієнтів. Концентрація ПВК і МК в крові є інформативними лабораторними свідченнями адекватності забезпечення кровопостачання та оксигенації тканин. Важливе значення має коефіцієнт співвідношення МК: ПВК. Встановлено, що у пацієнтів із ХМЛ концентрація ПВК і МК у крові достовірно підвищується на стадії бластного кризу, порівняно із пацієнтами у хронічній і фазі акселерації ($p < 0,05$).

У статті обговорюються можливі патофізіологічні механізми виявлених змін.

Висновки. По мірі прогресування ХМЛ поглиблюється дисбаланс біохімічних показників, що характеризують стан метаболізму молочної і піровиноградної кислот у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, молочна кислота, піровиноградна кислота, плазма крові, обмін.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

THE CONTENT OF LACTIC AND PYRUCUTRIC ACID IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Maikut-Zabrodska I. M.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease in which a chimeric BCR-ABL gene with tyrosine kinase activity is formed as a result of specific translocation of areas between chromosomes 9 and 22. The state of metabolism of lactic and pyruvic acids in blood plasma of patients with CML requires thorough study.

Aim. To explore the main biochemical parameters characterizing the state of metabolism of lactic and pyruvic acids in the blood plasma of patients with CML at the stages of the course of the disease for the theoretical justification of approaches to the correction of the detected changes.

Materials and methods. Data on the study of biochemical parameters characterizing the state of metabolism of lactic and pyruvic acids in the blood plasma of 77 patients with CML at different stages of the course of the disease are presented. The groups of patients were similar in terms of age, sex, and duration of the disease. All patients during hospitalization were examined using clinical, laboratory, instrumental and special research methods, and if necessary, specialists of related specialties were consulted. The control group is represented by 20 primary donors. The content of lactic and pyruvic acids in the plasma of peripheral venous blood was determined according to the method of V.S. Asatiana. (1969). Statistical processing of the obtained results was carried out using the methods of variational statistics using the Microsoft Excel XP computer program.

Results. The results of the study of biochemical parameters characterizing the state of metabolism of lactic and pyruvic acids in the blood plasma of patients with CML are presented. It was established that as CML progresses, the imbalance in the metabolism of lactic and pyruvic acids in the blood plasma of patients deepens. The concentration of PVA and LA in the blood is informative laboratory evidence of the adequacy of blood supply and tissue oxygenation. The LA: PVA ratio is important. It was established that

in patients with CML, the concentration of PVA and LA in the blood increases significantly at the stage of blast crisis, compared to patients in the chronic and acceleration phase ($p < 0,05$).

The article discusses possible pathophysiological mechanisms of the detected changes.

Conclusions. *As CML progresses, the imbalance of biochemical indicators characterizing the metabolic state of lactic and pyruvic acids in the blood plasma of patients with CML deepens.*

Keywords: *chronic myeloid leukemia, lactic acid, pyruvic acid, blood plasma, exchange.*

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Піровиноградна кислота (ПВК) – є простою кетокислотою, яка посідає центральне місце у обміні речовин і перетвореннях вуглеводів, бере суттєву участь у метаболізмі [1]. ПВК є вузловим метаболітом у низці біохімічних перетворень, які пов'язані з енергетичним обміном у мітохондріях. Основними метаболічними шляхами пірувату є аеробне окислення за участю піруватдегідрогенази до оксалоацетату, який є проміжною ланкою циклу Кребса або анаеробне перетворення в молочну кислоту [2–3]. Молочна кислота (МК) є представником карбонових кислот. Вона займає ключові позиції у метаболізмі речовин в організмі як кінцевий продукт анаеробного гліколізу та глікогенолізу, є субстратом глюконеогенезу. Гіперлактатемія найчастіше свідчить про порушення рівноваги між системним забезпеченням киснем і потребою у ньому [1]. Концентрація лактату в крові є простим і одночасно інформативним лабораторним показником адекватності кровозабезпечення і оксигенації тканин [3]. Експериментальні і клінічні дослідження показують, що важкість перебігу ряду захворювань і ризик виникнення небажаних негативних наслідків часто безпосередньо залежать від рівня лактату [2]. Відомо, що у онкогематологічних пацієнтів спостерігаються зміни метаболізму, що супроводжуються посиленням гліколітичних процесів, виникає синдром білково-енергетичної недостатності. При формуванні даного синдрому відмічають виразне переважання катаболічних процесів [2]. Не дивлячись на важливе фізіологічне значення в процесах метаболізму, такі сполуки як МК та ПВК залишилися поза увагою дослідників, які вивчали метаболічні порушення при ХМЛ.

Мета. Дослідити вміст МК та ПВК у плазмі периферичної венозної крові пацієнтів із ХМЛ на стадіях перебігу захворювання для теоретичного обґрунтування підходів до корекції виявлених змін.

Матеріали і методи

Проведено дослідження вмісту МК і ПВК у плазмі периферичної венозної крові у 77 пацієнтів на різних стадіях перебігу ХМЛ: першу групу (I) склали пацієнти хронічної стадії (n=19), другу (II) акселерації (n=33), третю (III) – стадії з бластним кризом (n=25). Стадії перебігу ХМЛ визначали відповідно до сучасних критеріїв: I стадія хронічна, II стадія акселерації, III стадія – бластного кризу [4–6].

Перебіг хронічної фази у обстежених пацієнтів характеризувався поступово прогресуючими змінами в гемограмі: розвивався гіперлейкоцитоз, збільшувалась кількість нейтрофілів, мало місце зрушення формули крові вліво до промієлоцитів або поодиноких бластів, відносна лімфоцитопенія, збільшення кількості базофілів і еозинофілів (базофільно-еозинофільна асоціація), тромбоцитоз. Анемія для хронічної фази не характерна і ми не спостерігали пацієнтів з анемічним синдромом. У мієлограмах спостерігали підвищення загальної кількості клітин кісткового мозку за рахунок гранулоцитарного паростка (до 90–95%), збільшення загальної кількості клітин базофільного і еозинофільного паростків більше 6,5%, зниження лужної фосфатази в нейтрофілах. При гістологічному дослідженні кісткового мозку в трепанобіоптатах виявляли гіперплазію гемопоетичної тканини за рахунок клітин гранулоцитарного паростка, іноді у поєднанні з мегакаріоцитарним.

У пацієнтів другої (II) групи, які були в стадії акселерації, спостерігали поступовий розвиток резистентності до терапії, що раніше була ефективною і появу ознак прогресування гемобластозу (наростання лейкоцитозу, збільшення незрілих форм гранулоцитів, промієлоцитів і мієлоцитів, відсотка бластних клітин, збільшення тромбоцитів, мала місце прогресуюча спленомегалія, анемія, ознаки наростаючої пухлинної метаболічної інтоксикації тощо). Наразі для оцінки фази акселерації перебігу ХМЛ ми користувалися критеріями World Health Organization (WHO) і European Leukemia Net (ELN, 2020) [4, 5].

Для пацієнтів третьої (III) групи, які були в термінальній стадії (бластний криз) властивою була наявність бластних клітин при дослідженні мієлограми понад 30% (критерій ELN), або 20% (критерій WHO), з'являлися ділянки екстрамедулярного кровотворення в інших, окрім печінки і селезінки, органах. В гемограмах в період бластного кризу спостерігали анемію важкого ступеня, тромбоцитопенію і агранулоцитоз. За даними морфологічних, цитохімічних і імунологічних досліджень бластних клітин у подавляючій кількості пацієнтів (n=12) при бластному кризі виявляли мієлобластний варіант, у частини пацієнтів (n=8) лімфобластний і у меншій (n=5) – недиференційований варіант.

Підтвердженням діагнозу ХМЛ було виявлення в клітинах крові і кісткового мозку характерного цитогенетичного маркера – Ph-хромосоми t(9;22)(q34;q11) і гена *BCR-ABL* при молекулярному дослідженні [7–10].

Групи пацієнтів були близькими за віком, статтю, тривалістю захворювання. У дослідження були включені пацієнти із ХМЛ і здорові особи, які надали письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали вимогам критеріїв включення/виключення. Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської 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 Гельсінської 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 20 практично здорових осіб, які були первинними донорами Київського міського центру крові виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації). Усі донори обстежені 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».

Вміст молочної і піровиноградної кислот в плазмі периферичної венозної крові визначали за методом Асатиани В. С. (1969) [11].

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали з використанням методів описової статистики за *t*-критерієм Стьюдента, кореляційного, регресійного, дискримінантного аналізу за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel XP.

Якщо в результаті розрахунків було отримане $p > 0,05$, то нульова гіпотеза про відсутність відмінностей груп за ознакою, що вивчалася, не відхилялася. Коли в результаті розрахунків було отримане $p < 0,05$, то нульова гіпотеза відхилялася і приймалася альтернативна гіпотеза про існування відмінностей груп за ознакою, що вивчалася. У випадку, якщо характер розподілу відмінний від нормального, використовувалися непараметричні методи: для

бінарних ознак – критерій χ^2 , для порівняння двох незалежних (незв’язаних) груп – метод Манна-Уїтні, залежних груп – критерій знаків. Завдання про встановлення наявності або відсутності зв’язку між двома ознаками, що мали низку якісних градацій, вирішували за допомогою запропонованого Пірсоном критерію χ^2 . У тому разі, коли кількість спостережень хоча б в одному випадку була меншою за 6, використовувався точний критерій Фішера.

Результати та їх обговорення

Наводимо результати дослідження вмісту МК і ПВК та обчислення коефіцієнту їх співвідношення у плазмі крові обстежених нами осіб контрольної групи та пацієнтів із ХМЛ (табл. 1).

Таблиця 1

Показник, що досліджувався	Контрольна група (n=20)	Пацієнти із ХМЛ, стадії захворювання (n=77)			Достовірність різниці (p)
		I – хронічна (n=19)	II – акселерації (n=33)	III – бластний криз (n=25)	
Вміст МК, (нмоль/г)	1,05±0,04	3,14±0,17	3,16±0,18	3,19±0,15	p ₁ <0,001 p ₂ <0,1 p ₃ <0,001
Вміст ПВК, (нмоль/г)	0,09±0,001	0,29±0,02	0,30±0,02	0,33±0,03	p ₁ <0,001 p ₂ <0,1 p ₃ <0,001
Коефіцієнт МК : ПВК	11,80±0,33	10,83±0,21	10,53±0,36	9,67±0,05	p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001

Примітки: p₁ – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою; p₂ – достовірність різниці між показниками порівняно із пацієнтами з ХМЛ на хронічній стадії; p₃ – достовірність різниці між показниками порівняно із пацієнтами з ХМЛ в стадії бластного кризу

Аналізуючи вміст МК в плазмі крові осіб контрольної групи, ми відмітили, що індивідуальні коливання показника її вмісту у чоловіків були від 0,75 до 1,98 нмоль/г, а у жінок – від 0,85 до 1,21 нмоль/г. Щодо вмісту ПВК у плазмі крові здорових осіб, ми відмітили, що індивідуальні коливання показника її вмісту у чоловіків були від 0,07 до 0,11 нмоль/г, а у жінок – від 0,08 до 0,10 нмоль/г. Достовірної різниці вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених нами осіб контрольної групи залежно від статі та віку нами не виявлено (p>0,1).

Для оцінки ступеня порушень обміну МК і ПВК дуже важливим є визначення коефіцієнту їх співвідношення у біологічних субстратах. Ми вираховували коефіцієнт співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених шляхом поділу отриманого значення показника вмісту МК на показник вмісту ПВК у кожного обстеженого. Аналіз отриманих результатів визначення коефіцієнту співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених осіб контрольної групи, дозволив констатувати, що індивідуальні коливання його у чоловіків були від 10,25 до 21,06, а у жінок – від 10,59 до 12,92. Достовірної різниці значень показника коефіцієнта співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові осіб контрольної групи залежно від статі та віку нами також не було виявлено ($p > 0,1$).

Аналізуючи вміст МК у плазмі крові хворих на ХМЛ в хронічній стадії, ми відмітили, що індивідуальні коливання показника її вмісту у чоловіків були від 1,39 до 4,77 нмоль/г, а у жінок – від 1,41 до 4,62 нмоль/г. Достовірної різниці вмісту МК у плазмі крові обстежених залежно від статі та віку нами не виявлено ($p > 0,1$). Нами встановлено, що показник вмісту МК у плазмі крові хворих був достовірно вищим за контрольні значення ($p < 0,001$).

Визначаючи вміст ПВК у плазмі крові хворих на ХМЛ в стадії акселерації, ми відмітили, що індивідуальні коливання її вмісту у чоловіків були від 0,10 до 0,73 нмоль/г, а у жінок – від 0,08 до 0,85 нмоль/г. Нами встановлено, що показник вмісту ПВК у плазмі крові хворих на ХМЛ в стадії акселерації був достовірно вищим за контрольні значення ($p < 0,001$), але не відрізнявся від його значень у пацієнтів із ХМЛ, які відносилися до хронічної стадії перебігу ($p < 0,1$).

Ми вираховували коефіцієнт співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених шляхом поділу отриманого значення показника вмісту МК на показник вмісту ПВК у кожного хворого. Аналіз отриманих результатів визначення коефіцієнту співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові хворих на ХМЛ, показав, що індивідуальні коливання його у чоловіків були від 8,57 до 14,97, а у жінок – від 8,69 до 15,39. Достовірної різниці значень показника коефіцієнта співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених хворих на ХМЛ на хронічній стадії і здорових осіб, а також із показниками пацієнтів із ХМЛ у період акселерації, нами не виявлено, що свідчить про збереження співвідношення даних речовин у плазмі крові, не дивлячись на достовірне їх збільшення рівня в цілому. В той час спостерігали достовірні зміни значень показника коефіцієнта співвідношення вмісту МК і ПВК у плазмі крові обстежених хворих на ХМЛ в стадії бластного кризу, що свідчило про суттєве розбалансування обмінних процесів.

Як видно із аналізу, у пацієнтів із ХМЛ на III стадії перебігу захворювання, порівняно із I і II стадіями, відзначали найбільш виразні зміни біохімічних показників. Із дослідження видно, що у пацієнтів із ХМЛ на III стадії відмічається прогресуюче накопичення пірувату, що є властивим для анаеробного типу гліюконеогенезу. Це підкріплюється і фактом підвищення лактату, що утворюється при нестачі кисню із ПВК. Можна зробити припущення, що означені порушення можуть бути тісно пов'язані з порушеннями білкового і вуглеводного обмінів, що скеровує метаболічні процеси в бік гліюконеогенезу.

Дослідження вмісту МК і ПВК при онкогематологічних захворюваннях, на жаль, є поодинокими. Останнім часом було проведено дослідження вмісту МК і ПВК у пацієнтів із гострими лейкеміями [12]. Дослідники встановили, що при прогресуванні лейкемічного процесу відбувається поступове розбалансування обміну означених речовин, що на їх думку є однією із ланок формування синдрому ендогенної інтоксикації при гострих лейкеміях.

Таким чином, у пацієнтів із ХМЛ на III стадії відбуваються зміни обміну МК і ПВК, що є непрямим свідченням порушень в системі анаболізм-катаболізм із збільшенням потреби в донаторах енергії і пластичного матеріалу, що супроводжується посиленням катаболічних процесів.

Висновки

1. Встановлено, що у пацієнтів із ХМЛ у плазмі крові мали місце зміни біохімічних показників МК і ПВК, що проявлялось збільшенням їх вмісту.
2. Накопичення МК і ПВК у плазмі крові залежало від стадії перебігу захворювання, найсуттєвіші порушення спостерігали у пацієнтів із ХМЛ на III стадії перебігу захворювання.
3. Виявлені зміни вмісту МК і ПВК у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ на III стадії були достовірними, порівняно із аналогічними у пацієнтів I і II стадій перебігу захворювання, що на наш погляд, непрямю відображало формування синдрому ендогенної інтоксикації при прогресуванні ХМЛ.
4. Виявлені порушення вмісту МК і ПВК у плазмі крові пацієнтів із ХМЛ диктують необхідність теоретичного обґрунтування для призначення в комплекс лікувальних заходів лікарських засобів, що покращують оксигенацію тканин та енергетичний обмін.

Література

1. Луньова ГГ. (ред.) Клінічна біохімія: підручник. К.: Атіка. 2013: 1156.
2. Борисенко ДА, Выдыборец СВ. Содержание молочной кислоты в эритроцитах пациентов с анемией злокачественного новообразования при уротелиальном раке мочевого пузыря. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2020; 6(2): 179–187. Available from: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.2.003>
3. Перфилова ТН, Перфилов ВП. Микрометод определения молочной кислоты. Рационализаторские предложения и изобретения в медицине. К.: Здоровья. 1974: 169–170.
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34:966–984. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2020;95(6):691–709. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25792>
6. Bhatia R. Novel approaches to therapy in CML. Am Soc Hematol: educ program. 2017;1:115–120. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.115>
7. Chauhan R, Sazawal S, Pati H. Laboratory monitoring of chronic myeloid leukemia in patients on tyrosine kinase inhibitors. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018; 34(2): 197–203. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12288-018-0933-1>

References

1. Luniova G. (eds.) Manual of clinical biochemistry. Kyiv: Atika. 2013: 1156.
2. Borysenko DA, Vydoborets SV. [The content of lactic acids in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder]. Gematologija Transfusiologija. Vostochnaja Evropa. 2020; 6(2): 179–187. Available from: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.2.003> [in Russian].
3. Perfilova TN, Perfilov VP. Mikrometod opredelenija molochnoj kisloty. Razionalizatorskije predlozhenija i izobretenija v medizine. Kyiv: Zdorov'ja. 1974: 169–170 [in Russian].
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34:966–984. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2020;95(6):691–709. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25792>
6. Bhatia R. Novel approaches to therapy in CML. Am Soc Hematol: educ program. 2017;1:115–120. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.115>
7. Chauhan R, Sazawal S, Pati H. Laboratory monitoring of chronic myeloid leukemia in patients on tyrosine kinase inhibitors. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018; 34(2): 197–203. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12288-018-0933-1>

8. Jiang O, Huang X, Chen Z, et al. BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor (TKI) HQP1351 (Olverembatinib) is efficacious and well tolerated in patients with T3151-mutated chronic myeloid leukemia (CML): results of pivotal (phase II) trials. *Blood*. 2020; 136(suppl.1):50–51. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-142142>
9. Izzo B, Gottardi EM, Errichiello S, Daraio F, Barate C, Gallimberti S. Monitoring chronic myeloid leukemia: how molecular tools may drive therapeutic approaches. *Front Oncol*. 2019;9:833. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00833>
10. Yu S, Cui M, He X, Jing R, Wang H. A review of the challenge in measuring and standardizing BCR-ABL1. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55(10): 1465–1473. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0927>
11. Асатиани ВС. Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969:186–201.
12. Видиборець СВ, Борисенко ЄО. Комплексне біохімічне дослідження вмісту молочної і піровиноградної кислот у плазмі крові хворих на гострі лейкози в процесі інтенсивної хіміотерапії. *Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник*. Київ. 2012;36:67–75.
8. Jiang O, Huang X, Chen Z, et al. BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor (TKI) HQP1351 (Olverembatinib) is efficacious and well tolerated in patients with T3151-mutated chronic myeloid leukemia (CML): results of pivotal (phase II) trials. *Blood*. 2020; 136(suppl.1):50–51. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-142142>
9. Izzo B, Gottardi EM, Errichiello S, Daraio F, Barate C, Gallimberti S. Monitoring chronic myeloid leukemia: how molecular tools may drive therapeutic approaches. *Front Oncol*. 2019;9:833. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00833>
10. Yu S, Cui M, He X, Jing R, Wang H. A review of the challenge in measuring and standardizing BCR-ABL1. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(10):1465–1473. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0927>
11. Asatiani V.S. Fermentnyje metody analiza. Moskva: Nauka, 1969:186–201. [in Russian].
12. Vydiborets SV, Borysenko EO. Kompleksne biochimichne doslidzhenia vmistu molochnoi i pirovynogradnoi kyslot u plasmi krovi chvorych na gostri leikozy v prozesi intensyvnoi chimioterapii. *Gematologija i pereyvannja krovi: mizhvidomchij zbirnyk*. Kyiv. 2012;36:67–75. [in Ukrainian].

Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: vydyborets57@gmail.com