

РОЛЬ ЗМІН АКТИВНОСТІ АРГІНАЗИ І ОРНІТИН-ДЕКАРБОКСИЛАЗИ У ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Г.С. Маслова, І.М. Скрипник

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Ключові слова: гостра мієлобластна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, аргіназа, орнітиндекарбоксилаза, ураження печінки.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 2 (94). С. 63-69.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.2.94.2020.45

E-mail: maslovaas1708@gmail.com

Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів». Шифр та номер держреєстрації теми 0115U001087.

Мета – дослідити роль активності аргінази, орнітиндекарбоксилази (ОДК) у патогенезі уражень печінки у хворих на гостру мієлобластну (ГМЛ) і гостру лімфобластну (ГЛЛ) лейкемію із супутнім ожирінням.

Матеріал і методи. Обстежено 40 хворих із вперше встановленим діагнозом гострої лейкемії, із них 20 пацієнтів із ГМЛ (10 (50%) чоловіків / 10 (50%) жінок) і 20 пацієнтів із ГЛЛ (12 (60%) чоловіків / 8 (40%) жінок), віком 16-77 років. Аналізували показники загального та біохімічного аналізів крові. У сироватці крові досліджували активність аргінази та ОДК.

Результати дослідження. Ураження печінки на фоні ГМЛ і ГЛЛ характеризувались формуванням цитолітичного і холестатичного синдромів. Активність аргінази у хворих на ГМЛ зростала у 3,9 раза, а в пацієнтів із ГЛЛ – в 1,8 раза порівняно з нормою ($p < 0,05$). Активність ОДК у хворих на ГМЛ та ГЛЛ підвищувалась у 1,9 раза порівняно з нормальними значеннями ($p < 0,05$).

Висновки. Маніфест гострої мієлобластної лейкемії і гострої лімфобластної лейкемії супроводжується підвищенням активності аргінази і орнітиндекарбоксилази, що асоціюється із порушенням біохімічних печінкових тестів.

Ключевые слова: острая миелобластная лейкемия, острая лимфобластная лейкемия, аргиназа, орнитин-декарбоксилаза, поражение печени.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 2 (94). С. 63-69.

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ И ОРНИТИНДЕКАРБОКСИЛАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

А.С Маслова, И.Н. Скрипник

Цель - исследовать роль активности аргиназы, орнитин-декарбоксилазы (ОДК) в патогенезе поражений печени у больных с острой миелобластной (ОМЛ) и острой лимфобластной (ОЛЛ) лейкемией с сопутствующим ожирением.

Материал и методы. Обследовано 40 больных с впервые установленным диагнозом острой лейкемии, из них 20 пациентов с ОМЛ (10 (50%) мужчин / 10 (50%) женщин) и 20 пациентов с ОЛЛ (12 (60%) мужчин / 8 (40%) женщин) в возрасте 16-77 лет. Анализировали показатели общего и биохимического анализов крови. В сыворотке крови исследовали активность аргиназы и ОДК.

Результаты исследования. Поражение печени на фоне ОМЛ и ОЛЛ характеризовались формированием цитолитического и холестатического синдромов. Активность аргиназы у больных ОМЛ увеличивалась в 3,9 раза, а у пациентов с ОЛЛ - в 1,8 раза по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Активность ОДК у больных ОМЛ и ОЛЛ повышалась в 1,9 раза по сравнению с

Оригінальні дослідження

нормальними значеннями ($p < 0,05$).

Выводы. Манифест острой миелобластной лейкемии и острой лимфобластной лейкемией сопровождается повышением активности аргиназы и орнитиндекарбоксилазы, что ассоциируется с нарушением биохимических печеночных тестов.

Key words: acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, arginase, ornithine decarboxylase, liver injury.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 2 (94). P. 63-69.

THE ROLE OF ARGINASE AND ORNITHINE DECARBOXYLASE ACTIVITY CHANGES IN THE PATHOGENESIS OF LIVER INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA WITH CONCOMITANT OBESITY

H.S. Maslova, I.M. Skrypnyk

Objective – to investigate the role of arginase, ornithine decarboxylase (ODC) activity in the liver injury pathogenesis in patients with acute myeloid (AML) and acute lymphoblastic (ALL) leukemia with concomitant obesity.

Materials and methods. We examined 40 patients with newly diagnosed acute leukemia, including 20 patients with AML (10 (50%) men / 10 (50%) women) and 20 patients with ALL (12 (60%) men / 8 (40%) women), aged 16-77 years. The indicators of complete and biochemical blood tests were analyzed. Arginase and ODC activity was measured in the blood serum.

Study results. Liver injury in patients with AML and ALL was characterized by cytolytic and cholestatic syndromes development. Arginase activity in patients with AML 3.9-fold, and in patients with ALL – 1.8-fold exceeded normal ranges ($p < 0.05$). ODC activity in patients with AML and ALL was 1.9-fold higher compared to normal values ($p < 0.05$).

Conclusions. Manifestation of AML and ALL is accompanied by increased activity of arginase and ODC, which is associated with biochemical liver tests violation.

Вступ. В усьому світі ожиріння асоціюється зі зростанням захворюваності на рак. За результатами епідеміологічних досліджень, у США до 20% випадків онкологічних захворювань пов'язані з ожирінням [11]. У перспективному дослідженні, проведеному у США впродовж 16 років, досліджено 900 000 випадків раку у дорослих (404 576 чоловіків та 495 477 жінок). За умов високого індексу маси тіла (ІМТ) (понад 40 кг/м²) зафіксовано підвищення рівня смертності від усіх видів раку на 52% вище для чоловіків і на 62% вище для жінок. Для чоловіків відносний ризик смертності становив 1,52 (СІ 95%, 1,13-2,05), а для жінок – 1,62 (95%, 1,40-1,87). Як для чоловіків, так і для жінок більш високий показник смертності асоційований із раком стравоходу, товстої кишки, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, а також із неходжкінською злоякісною лімфомаю та множинною мієломою [6]. На даний момент з'являються підтвердження зв'язку ожиріння з гострою мієлобластною лейкемією (ГМЛ) і гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) [6, 7, 15]. Відповідно до результатів метааналізу [8], ожиріння асоційоване із відносним ризиком (RR 1,26: 95%СІ 1,17-1,37; $p < 0,001$) для захворюваності на лейкемію та смертності (RR 1,29: 95%СІ 1,11-1,49; $p = 0,001$). Доведено зв'язок відносного ризику захворюваності ожиріння і ГМЛ (RR

1,53: 95%СІ 1,26-1,85; $p < 0,001$), ожиріння і ГЛЛ (RR 1,62: 95%СІ 1,12-2,32; $p = 0,001$).

Упродовж останніх десятиліть продовжується дослідження ролі аргінази в патогенезі виникнення і прогресування злоякісних захворювань. Аргіназа – фермент, який бере участь у кінцевому етапі циклу сечовини та володіє двома важливими фізіологічними функціями, а саме детоксикації аміаку з утворенням сечовини і синтезу орнітину як субстрату для утворення проліну і поліамінів [1, 5]. Основним ферментом, який каталізує синтез путресцину, спермідину і сперміну, є орнітин-декарбоксилаза (ОДК). Поліаміни відіграють важливу роль у проліферації та регенерації клітин і тканин. Згідно із сучасними уявленнями, саме із підвищеною продукцією поліамінів пов'язаний розвиток, прогресування пухлин і їх резистентність до ХТ [1, 10, 13, 16, 17]. У клінічних дослідженнях показано, що в дебюті ГМЛ за рахунок вивільнення аргінази бластними клітинами створюється імуносупресивне середовище, що сприяє прогресуванню ГМЛ [14]. На фоні злоякісних захворювань розвиваються умови підвищеної потреби аргініну, дефіцит якої усувається за рахунок ресинтезу із цитруліну в орнітин/цитрулін/аргінін-циклі. На фоні ожиріння спостерігається зростання рівня спермідину як основного поліаміну в прогресуванні адипогенезу [16].

Окрім зростання захворюваності на злоякісні захворювання ожиріння, впливають показники виживаності для окремих видів раку, що пов'язано із резистентністю до хіміотерапії [11]. Проте слід зазначити, що проведення специфічної терапії хворим на гострі лейкемії із супутнім ожирінням може супроводжуватись рядом складних аспектів, а саме із порушенням метаболізму препаратів, а також наявністю захворювань, асоційованих із ожирінням, у тому числі і з боку печінки, що обмежують дотримання доз і режимів введення цитостатиків [2]. З цієї точки зору особливого значення має вивчення механізмів патогенезу уражень печінки у хворих на ГЛЛ і ГМЛ із супутнім ожирінням, що може допомогти оптимізувати підходи до супровідної терапії в осіб групи високого ризику.

Мета роботи – дослідити роль активності аргінази, ОДК у патогенезі уражень печінки у хворих на ГМЛ і ГЛЛ із супутнім ожирінням.

Матеріал і методи. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України до проведення досліджень рандомізованим способом у дослідження включено 40 хворих із вперше встановленим діагнозом гострої лейкемії, із них 20 пацієнтів із ГМЛ (10 (50%) чоловіків / 10 (50%) жінок) і 20 пацієнтів із ГЛЛ (12 (60%) чоловіків / 8 (40%) жінок). Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» за період 2010-2019 роки. Віковий діапазон обстежених пацієнтів 16-77 років. Верифікацію діагнозу ГЛЛ і ГМЛ проведено відповідно до результатів комплексного клінічного, лабораторного і інструментального дослідження згідно із вимогами сучасної медицини [9, 12]. Загальний стан пацієнтів за ECOG відповідав I-II, а за індексом Карновського – 60-80%. Визначали антропометричні показники пацієнтів: зріст і масу тіла пацієнтів. Підраховували ІМТ за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$. У дослідження включені хворі на ГМЛ і ГЛЛ із ІМТ більше 25, що відповідало надмірній масі тіла і ожирінню. ІМТ хворих на ГМЛ склав $29,35 \pm 0,93$ кг/м², у пацієнтів із ГЛЛ – $27,63 \pm 0,41$ кг/м². Проведено виключення вірусних гепатитів В і С. Групу практично здорових склали 20 осіб, із них 9 (45%) жінок, 11 (55%) чоловіків, віком 22-26 років.

Аналізували такі показники загального аналізу крові: еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити. Оцінювали показники біохімічного аналізу крові: аланінову (АЛТ) та аспарагінову (АСТ) амінотрансферази, загальний білок, загальний білірубін, лужну фосфатазу (ЛФ), гаммаглутамілтранспептидазу (ГГТП), сечовину.

У сироватці крові досліджували активність аргінази [3] та ОДК [4].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), що дозволяє проводити параметричний та непараметричний статистичний аналіз.

При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (М) та їх похибки (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стьюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження і їх обговорення. Під час оцінки показників загального аналізу обстежених пацієнтів виявлені зміни, що відповідали розгорнутій клінічній картині гострої лейкемії. Так, у хворих на ГМЛ встановлено зниження рівня еритроцитів у 1,8 раза ($p=0,0001$), гемоглобіну - в 1,7 раза ($p=0,0001$), тромбоцитів - у 3,4 раза ($p<0,0001$) порівняно із практично здоровими особами (табл. 1). У пацієнтів із ГЛЛ у загальному аналізі крові кількість еритроцитів знижувалась в 1,9 раза ($p=0,0001$), гемоглобіну – в 1,7 раза ($p=0,0001$), тромбоцитів – у 3 рази ($p=0,0004$) порівняно з нормою (табл. 1). Рівень лейкоцитів достовірно зростав у хворих на ГМЛ у 4,6 раза ($p=0,04$), у пацієнтів із ГЛЛ – у 9,8 раза ($p=0,01$) порівняно із практично здоровими особами (табл. 1).

Під час аналізу показників біохімічної панелі хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням зафіксовано зростання активності АСТ у 1,7 раза ($p=0,03$), ЛФ – у 1,7 раза ($p=0,002$), ГГТП – у 2,4 раза ($p=0,001$), вмісту загального білірубину – в 1,8 раза ($p=0,002$) і сечовини – у 2,9 раза ($p=0,0003$) у сироватці крові порівняно із практично здоровими особами (табл. 2). У пацієнтів із ГЛЛ із супутнім ожирінням у сироватці крові мало місце підвищення активності АЛТ у 1,9 раза ($p=0,009$), АСТ – в 1,9 раза ($p=0,04$), ЛФ – у 3,3 раза ($p=0,0001$), ГГТП – у 4,1 раза ($p<0,0001$) і сечовини – у 1,4 раза ($p=0,01$) порівняно з показниками норми (табл. 2). Отже, дебют гострої лейкемії супроводжується порушеннями печінкових тестів, які характеризуються розвитком цитолітичного і холестатичного синдромів. На фоні ГМЛ формуються зміни метаболічної функції печінки, що проявляються у вигляді достовірного зростання вмісту білірубину в сироватці крові пацієнтів. Розгорнута картина ГЛЛ супроводжувалась розвитком більш вираженого холестатичного синдрому, порівняно із ГМЛ.

У пацієнтів із ГМЛ зафіксована тенденція до зростання вмісту сечовини в сироватці крові порівняно із хворими на ГЛЛ. Підтвердженням асоціації онкогематологічного захворювання і виникненням цитолітичного синдрому є наявність високого прямого кореляційного зв'язку між кількістю лейкоцитів у гемограмі і активністю АСТ у сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням ($r=+0,53$; $p<0,05$) (рис. 1).

У хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку між активністю АСТ і вмістом сечовини у сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням ($r=+0,56$; $p<0,05$) (рис. 2).

Оригінальні дослідження

Таблиця 1

Значення показників загального аналізу крові у хворих на гостру мієлобластну і гостру лімфобластну лейкемію із супутнім ожирінням (M±m; p)

Показники загального аналізу крові	ПЗ (n=20)	ГМЛ (n=20)	ГЛЛ (n=20)
Еритроцити×10 ¹² /л	4,54±0,05	2,43±0,18*	2,40±0,14*
Гемоглобін, г/л	136,4±1,70	78,25±5,78*	77,40±5,14*
Лейкоцити×10 ⁹ /л	6,15±0,19	28,27±8,85*	60,30±23,67*
Тромбоцити×10 ⁹ /л	210,2±4,76	61,10±9,44*	69,66±1,41*

Примітка у цій і наступній таблиці: ПЗ – практично здорові; * p<0,05 – достовірні відмінності між показниками у групах хворих на ГМЛ, ГЛЛ і практично здоровими.

Таблиця 2

Значення показників біохімічного аналізу крові у хворих на гостру мієлобластну і гостру лімфобластну лейкемію із супутнім ожирінням (M±m; p)

Показники біохімічного аналізу крові	ПЗ (n=20)	ГМЛ (n=20)	ГЛЛ (n=20)
АЛТ, Од/л	14,65±1,03	34,20±4,89	28,25±3,54*
АСТ, Од/л	18,75±0,83	32,30±4,92*	36,95±6,93*
Загальний білок, г/л	73,10±1,15	73,3±1,56	69,66±1,41
Загальний білірубін, мкмоль/л	9,80±0,63	17,90±2,13*	11,07±0,96
ЛФ, Од/л	61,35±4,31	104,1±10,45*	206,1±25,03*
ГГТП, Од/л	21,10±0,47	50,20±7,67*	86,90±10,91*
Сечовина, ммоль/л	4,10±0,28	11,82±0,91*	5,58±0,46*

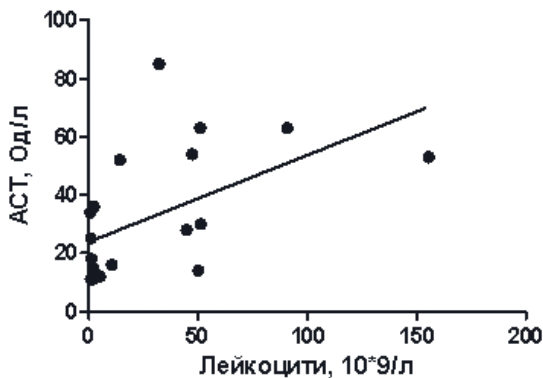


Рис. 1. Прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у гемограмі і активністю АСТ у сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням

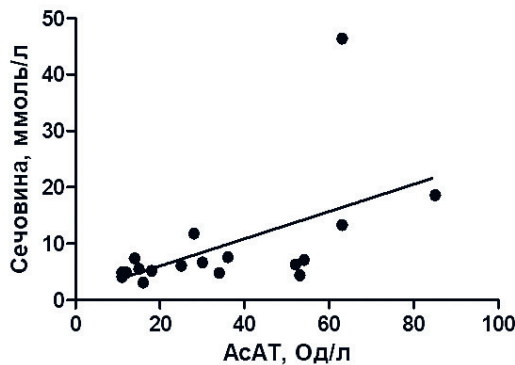


Рис. 2. Прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ і вмістом сечовини у сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням

У хворих на ГЛЛ виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ і АЛТ у сироватці крові хворих на ГЛЛ із супутнім ожирінням ($r=+0,48$; $p<0,05$) (рис. 3).

Активність аргінази у хворих на ГМЛ зростала у 3,9 раза ($11,82\pm0,91$ проти $3,053\pm0,41$ ммоль/л; $p<0,0001$) а в пацієнтів із ГЛЛ – в 1,8 раза ($6,69\pm0,26$ проти $3,053\pm0,41$ ммоль/л; $p=0,0002$) порівняно із практично здоровими особами (рис. 4). Отже, на фоні маніфесту ГМЛ спостерігалась чітка тенденція до підвищення активності аргінази в сироватці крові пацієнтів, порівняно із хворими на ГЛЛ, що підтверджується результатами інших клінічних досліджень про високий рівень синтезу і вивільнення аргінази бластними клітинами ГМЛ, що

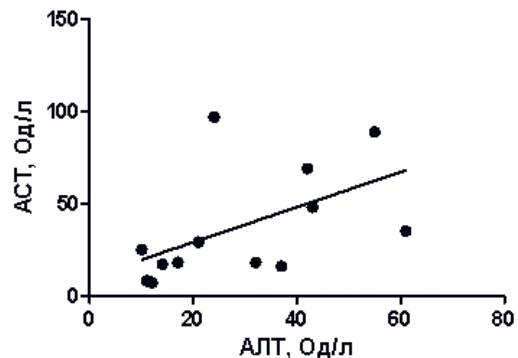


Рис. 3. Прямий кореляційний зв'язок між активністю АСТ і АЛТ у біохімічному аналізі крові хворих на ГЛЛ із супутнім ожирінням

приводить до дефіциту аргініну в мікросередовищі кісткового мозку. Аргінін є необхідним для нормального функціонування нейтрофілів, макрофагів, тобто під впливом високої аргіназної активності бластних клітин ГМЛ розвивається імуносупресивне середовище, що сприяє подальшій проліферації бластних клітин. Підтримка необхідного внутрішньоклітинного рівня аргініну саме у бластних клітинах відбувається за рахунок високої експресії транспортерів аргініну на мембранах бластних клітин (cationic amino acid transporter) CAT 1, CAT-2В, що дозволяє останнім використовувати позаклітинний аргінін [14].

Активність ОДК зростала у хворих на ГМЛ у 1,9 раза ($2,86 \pm 0,14$ проти $1,47 \pm 0,24$ нкат/л; $p=0,0007$) і в пацієнтів із ГЛЛ – в 1,9 раза ($2,82 \pm 0,17$ проти $1,47 \pm 0,24$ нкат/л; $p=0,0001$) порівняно із практично здоровими особами (рис. 5). Отримані нами результати збігаються з даними інших досліджень про зростання активності ОДК на фоні злоякісних пухлин, у тому числі ГМЛ та ГЛЛ. Даний механізм допомагає запобіганню апоптозу пухлинних клітин, тобто сприяє прогресуванню злоякісних захворювань [16, 17].

Підтвердженням впливу онкогематологічних захворювань на формування уражень печінки може бути

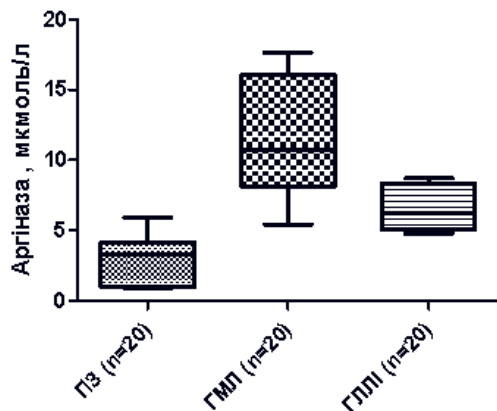


Рис. 4. Активність аргінази у сироватці крові хворих на ГМЛ і ГЛЛ із супутнім ожирінням

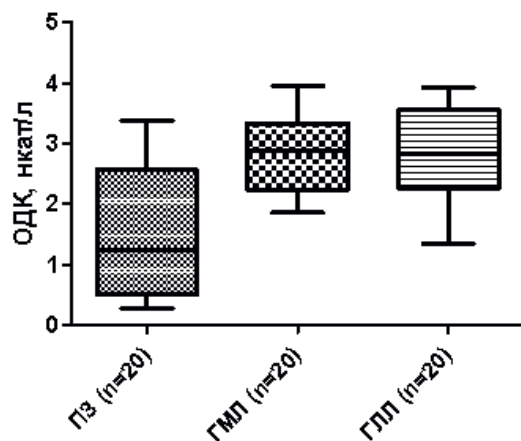


Рис. 5. Активність ОДК у сироватці крові хворих на ГМЛ і ГЛЛ із супутнім ожирінням

наявністю помірного прямого кореляційного зв'язку між активністю ОДК і ЛФ у сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням ($r=+0,44$; $p<0,05$) (рис. 6).

У пацієнтів із ГЛЛ у поєднанні з ожирінням виявлено наявність помірного прямого кореляційного зв'язку між активністю ОДК і вмістом сечовини ($r=+0,49$; $p<0,05$) (рис. 7).

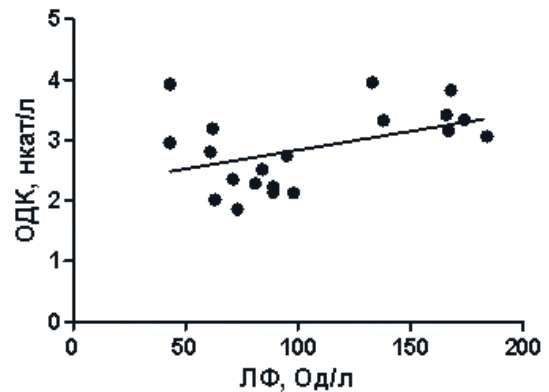


Рис. 6. Прямий кореляційний зв'язок між активністю ОДК і ЛФ у сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням

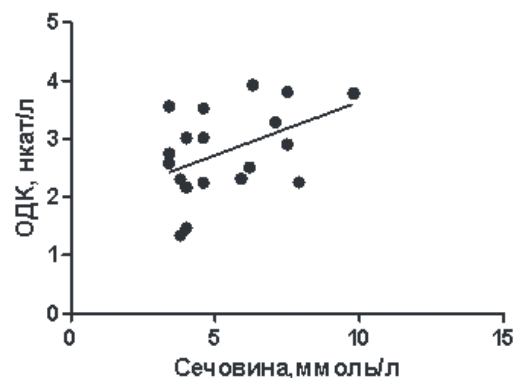


Рис. 7. Прямий кореляційний зв'язок між активністю ОДК і вмістом сечовини у сироватці крові хворих на ГЛЛ із супутнім ожирінням

Таким чином, за результатами нашого дослідження виявлено, що дебют ГМЛ і ГЛЛ супроводжуються зростанням активності аргінази і ОДК сироватки крові як вагомому механізму підтримки функціонування і прогресування пухлини. Ураження печінки у даній категорії хворих до призначення ХТ характеризувались формуванням цитолітичного і холестатичного синдромів, розвиток яких асоціювався із показниками активності онкогематологічного процесу.

Висновки

1. Ураження печінки у хворих на гостру мієлобластну лейкемію із супутнім ожирінням характеризувались зростанням активності аспарагінової амінотрансферази в 1,7 раза, лужної фосфатази – в 1,7 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 2,4 раза, вмісту загального

Оригінальні дослідження

білірубину – в 1,8 раза і сечовини – у 2,9 раза порівняно із практично здоровими особами ($p < 0,05$).

2. У пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією із супутнім ожирінням ураження печінки характеризувались підвищенням активності на аланінову амінотрансферазу в 1,9 раза, аспарагінової амінотрансферази – в 1,9 раза, лужної фосфатази – у 3,3 раза, гаммаглутамілтранспептидази – у 4,1 раза і сечовини – в 1,4 раза порівняно із практично здоровими ($p < 0,05$).

3. Активність аргінази у сироватці крові у хворих на гостру мієлобластну лейкемію із супутнім ожирінням зростала у 3,9 раза, а в пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією – в 1,8 раза порівняно із практично здоровими особами ($p < 0,05$).

4. Активність орнітин-декарбоксілази у сироватці крові у хворих на гостру мієлобластну лейкемію та гостру лімфобластну лейкемію підвищувалась у 1,9 раза порівняно із практично здоровими ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Гранік ВГ. Метаболізм L-аргініна (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2003;37(3):3-20.
2. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2:16-22.
3. Храмов ВА, Листопад ГГ. Модифікація метода определения орнитина по CHINARD и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973;10:591-2.
4. Храмов ВА. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксілазы в смешанной слюне человека. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;4:14-5.
5. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol Rev*. 2018;98(2):641-65. DOI: 10.1152/physrev.00037.2016.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38. DOI: 10.1056/NEJMoa021423.
7. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (Alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016;91(2):199-204. DOI: 10.1002/ajh.24230.
8. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, Furman M, Dalia S, Merhi B, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012;36(7):868-75. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.12.020.
9. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014073. doi: 10.4084/MJHID.2014.073.
10. De Santo C, Booth S, Vardon A, Cousins A, Tubb V, Perry T, et al. The arginine metabolome in acute lymphoblastic leukemia can be targeted by the pegylated-recombinant arginase I BCT-100. *Int J Cancer*. 2018;142(7):1490-1502. DOI: 10.1002/ijc.31170.
11. Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, Wang X, Butturini A, Avramis VI, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-Asparaginase via release of glutamine. *Cancer Res*. 2013;73(10):2998-3006. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4402.
12. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31: S0923-7534(20)36079-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.018.

annonc.2020.02.018.

13. Lam SK, U KP, Li YY, Xu S, Cheng PN, Ho JC. Inhibition of ornithine decarboxylase 1 facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models. *Oncol Rep*. 2018;40(4):1994-2004. DOI: 10.3892/or.2018.6598.

14. Mussai F, Egan S, Higginbotham-Jones J, Perry T, Beggs A, Odintsova E, et al. Arginine dependence of acute myeloid leukemia blast proliferation: a novel therapeutic target. *Blood*. 2015;125(15):2386-96. DOI: 10.1182/blood-2014-09-600643.

15. Orgel E, Mueske NM, Sposto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):138-45. DOI: 10.3109/10428194.2015.1136741.

16. Vuohelainen S, Pirinen E, Cerrada-Gimenez M, Keinänen TA, Uimari A, Pietilä M, et al. Spermidine is indispensable in differentiation of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6B):1683-92. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00808.x.

17. Wang MF, Liao YF, Hung YC, Lin CL, Hour TC, Lue KH, et al. Hydroxydibenzoylmethane induces apoptosis through repressing ornithine decarboxylase in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Exp Mol Med*. 2011;43(4):189-96. DOI: 10.3858/emmm.2011.43.4.023.

References

1. Granik VG. Metabolizm L-arginina (obzor) [The metabolism of L-arginine (review)]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2003;37(3):3-20. (in Russian).
2. Skrypnyk IM, Maslova HS. Otsinka chastoty rozvytku i kharakteru hepatotoksychnykh reaktsii u khvorykh na hostri leikemii v dynamitsi induktsii remisii [Evaluation of the frequency of development and nature of hepatotoxic reactions in patients with acute leukemia in the dynamics of remission induction]. *Suchasna gastroenterologhiia*. 2018;2:16-22. (in Ukrainian).
3. Khramov VA, Listopad GG. Modifikatsiya metoda opredeleniya ornitina po CHINARD i ee ispol'zovanie dlya kolichestvennogo opredeleniya syvorotochnoy arginazy [Modification of the method for determining ornithine according to CHINARD and its use for the quantitative determination of serum arginase]. *Laboratornoe delo*. 1973;10:591-2. (in Russian).
4. Khramov VA. Prostoy metod opredeleniya aktivnosti ornitindekarboksilazy v smeshannoy slyune cheloveka [A simple method for determining the activity of ornithine decarboxylase in mixed human saliva]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1997;4:14-5. (in Russian).
5. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiol Rev*. 2018;98(2):641-65. DOI: 10.1152/physrev.00037.2016.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38. DOI: 10.1056/NEJMoa021423.
7. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (Alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016;91(2):199-204. DOI: 10.1002/ajh.24230.
8. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, Furman M, Dalia S, Merhi B, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012;36(7):868-75. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.12.020.
9. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014073. DOI: 10.4084/MJHID.2014.073.
10. De Santo C, Booth S, Vardon A, Cousins A, Tubb V, Perry T, et al. The arginine metabolome in acute lymphoblastic leukemia can be targeted by the pegylated-recombinant arginase I BCT-100. *Int J Cancer*. 2018;142(7):1490-1502. DOI: 10.1002/ijc.31170.

11. Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, Wang X, Butturini A, Avramis VI, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-Asparaginase via release of glutamine. *Cancer Res.* 2013;73(10):2998-3006. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4402.
12. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;30:S0923-7534(20)36079-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.018.
13. Lam SK, U KP, Li YY, Xu S, Cheng PN, Ho JC. Inhibition of ornithine decarboxylase 1 facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models. *Oncol Rep.* 2018;40(4):1994-2004. DOI: 10.3892/or.2018.6598.
14. Mussai F, Egan S, Higginbotham-Jones J, Perry T, Beggs A, Odintsova E, et al. Arginine dependence of acute myeloid leukemia blast proliferation: a novel therapeutic target. *Blood.* 2015;125(15):2386-96. DOI: 10.1182/blood-2014-09-600643.
15. Orgel E, Mueske NM, Spoto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(1):138-45. DOI: 10.3109/10428194.2015.1136741.
16. Vuohelainen S, Pirinen E, Cerrada-Gimenez M, Keinänen TA, Uimari A, Pietilä M, et al. Spermidine is indispensable in differentiation of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Cell Mol Med.* 2010;14(6B):1683-92. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00808.x.
17. Wang MF, Liao YF, Hung YC, Lin CL, Hour TC, Lue KH, et al. Hydroxydibenzoylmethane induces apoptosis through repressing ornithine decarboxylase in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Exp Mol Med.* 2011;43(4):189-96. DOI: 10.3858/emmm.2011.43.4.023.

Відомості про авторів

Маслова Ганна Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри; Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини № 1; м. Полтава, Україна.

Скрипник Ігор Миколайович – доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини №1, Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини № 1, м. Полтава, Україна.

Сведения об авторах

Маслова Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой, Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренней медицины №1, г. Полтава, Украина.

Скрипник Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-педагогической работе и последипломному образованию, профессор кафедры внутренней медицины № 1, г. Полтава, Украина.

Information about the authors

Maslova Hanna Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department; Ukrainian Medical Dental Academy, Department of Internal Medicine №1; (36011, Poltava, 23 Shevchenka Street, (05322) 2-28-20, Poltava, Ukraine.

Skrypnyk Ihor Mykolayovych – Doctor of Medical Science, Professor, Vice Rector for Scientific and Pedagogical Work and Postgraduate Education, Professor of the Department of Internal Medicine №1, Ukrainian Medical Dental Academy, Department of Internal Medicine №1; (36011, Poltava, 23 Shevchenka Street, (05322) 2-28-20, Poltava, Ukraine.

Надійшла до редакції 25.05.2020

Рецензент — проф. Федів О.І.

© Г.С. Маслова, І.М. Скрипник, 2020