

степеню порушень діяльності голосового апарату. *Оториноларингологія. Вост. Евр.* 2016. Т. 3. С. 236-237.

3. Brain activity during phonation in women with muscle tension dysphonia: An fMRI / M. Kryshchopava et al. *J Voice*. 2017. Vol. 31, No. 6. P. 675-690. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.03.010>

4. Brain activity related to phonation in young patients with adductor spasmodic dysphonia / A. Kiyuna

et al. *Auris Nasus Larynx*. 2014. Vol. 41, No. 3. P. 278-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2013.10.017>

5. Ludlow C. L. Central Nervous System Control of Voice and Swallowing. *J Clin Neurophysiol*. 2015. Vol. 32, No. 4. P. 294-303.

DOI: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000186>

REFERENCES

1. Antomonov MY. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: Medinform; 2017 p. 578. Russian.

2. Shydlovska TA, Volkova TV, Shemli Mokhamed. [Percentage distribution electroencephalography basic rhythms of patients suffering hypotonic dysphonia having different degrees of voice apparatus disorders according to videolaryngostroboscopy]. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2014;2(15):36-47. Russian.

3. Kryshchopava M, Lierde K Van, Meerschman I, et al. Brain activity during phonation in women with muscle

tension dysphonia: An fMRI. *J Voice*. 2017;31(6):675-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.03.010>

4. Kiyuna A, Maeda H, Higa A, et al. Brain activity related to phonation in young patients with adductor spasmodic dysphonia. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(3):278-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2013.10.017>

5. Ludlow CL. Central Nervous System Control of Voice and Swallowing. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(4):294-303.

doi: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000186>

Стаття надійшла до редакції
26.12.2019



УДК 616.155.392-002.1-056.257:615.28

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206378>

**Г.С. Маслова,
І.М. Скрипник**

ВПЛИВ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ АРГІНІН / ЦИТРУЛІНОВОГО ЦИКЛУ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Українська медична стоматологічна академія
кафедра внутрішньої медицини № 1
(зав. – к. мед. н., доц. Г.С. Маслова)
вул. Шевченка, 23, Полтава, 36011, Україна
Ukrainian Medical Stomatological Academy
Chair of internal medicine N 1
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36011, Ukraine
e-mail: maslovaas1708@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 2. С. 103-108

Cited: *Medicni perspektivi*. 2020;25(2):103-108

Ключові слова: аргінін, цитрулін, орнітиндекарбоксилаза, аргіназа, гостра мієлобластна лейкемія, ожиріння
Ключевые слова: аргинин, цитруллин, орнитиндекарбоксилаза, аргиназа, острая миелобластная лейкемия, ожирение

Key words: arginine, citrulline, ornithine decarboxylase, arginase, acute myeloid leukemia, obesity

Реферат. Влияние химиотерапии на показатели аргинин/цитруллинового цикла у больных острой миелобластной лейкемией с сопутствующим ожирением. Маслова А.С., Скрыпник И.Н. Целью работы явилось исследование изменения показателей аргинин/цитруллинового цикла у больных острой миелобластной лейкемией (ОМЛ) с сопутствующим ожирением в динамике химиотерапии (ХТ). В исследование было включено 20 пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ, которые имели индекс массы тела (ИМТ) выше 25. Среднее значение ИМТ составило $29,35 \pm 0,93 \text{ кг/м}^2$. Пациентам был проведен курс индукции ремиссии «7+3» или «5+2». Обследование проведено дважды: до ХТ и на 28-й день. Оценивали показатели общего анализа крови. В сыворотке крови определяли содержание аргинина, цитруллина, активность аргиназы, орнитин-декарбоксилазы (ОДК). По результатам исследования в сыворотке крови пациентов с ОМЛ выявлено снижение содержания аргинина в 3 раза, а также – увеличение активности аргиназы в 3,9 раза, ОДК – в 1,9 раза, концентрации цитруллина – в 7,6 раза в сравнении с контролем ($p < 0,05$). После проведения ХТ на фоне нормализации показателей общего анализа крови у больных ОМЛ с сопутствующим ожирением наблюдалось снижение концентрации аргинина в 1,3 раза, активности аргиназы – в 2,2 раза, ОДК – в 1,8 раза, содержания цитруллина – в 2,4 раза ($p < 0,05$). После ХТ выявлено наличие высокой прямой корреляционной связи между ИМТ и концентрацией аргинина у пациентов с ОМЛ с сопутствующим ожирением ($r = +0,63$; $p < 0,05$), а также между активностью ОДК и содержанием аргинина ($r = +0,55$; $p < 0,05$). Таким образом, у больных ОМЛ с сопутствующим ожирением до ХТ имело место наличие нарушений в аргинин/цитруллиновом цикле, которые обусловлены онкогематологическим заболеванием. Наличие избыточного веса и ожирения влияет на показатели сывороточного уровня аргинина, что может способствовать формированию резистентности к ХТ.

Abstract. Chemotherapy effect on arginine / citrulline cycle indicators in patients with acute myeloid leukemia and concomitant obesity. Maslova G.S., Skrypnyk I.M. The aim of study was to investigate the changes in the arginine / citrulline cycle in patients with acute myeloid leukemia (AML) with concomitant obesity in dynamics of chemotherapy (CT). The study included 20 patients with newly diagnosed AML who had a body mass index (BMI) above 25. The average BMI was $29.35 \pm 0.93 \text{ kg/m}^2$. Patients have undergone a course of remission induction CT "7+3" or "5+2". All patients were examined twice: before CT and on the 28th day. Complete blood test was assessed. Arginine and citrulline content, arginase and ornithine decarboxylase (ODC) activity were measured in the blood serum. The study results showed a 3-fold decrease in arginine content in the blood serum of patients with AML, as well as a 3.9-fold increase in arginase activity, 1.9-fold – ODC, 7.6-fold higher citrulline concentration compared with control ($p < 0.05$). After CT, against the background of complete blood count normalization in AML patients with concomitant obesity, a 1.3-fold decrease in arginine concentration was noted, while the arginase activity increased by 2.2 times, ODC activity – by 1.8 times and citrulline content – by 2.4 times ($p < 0.05$). After CT a high direct correlation between BMI and arginine concentration in AML patients with concomitant obesity ($r = +0.63$; $p < 0.05$), as well as between the activity of ODC and arginine content ($r = +0.55$; $p < 0.05$) was revealed. Thus, in AML patients with obesity prior to CT the disorders in the arginine / citrulline cycle were present, which are caused by oncohematological disease. Excess weight and obesity affect serum arginine levels, which may contribute to chemotherapy resistance.

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.

Гостра мієлобластна лейкемія (ГМЛ) становить до 80% всіх випадків гострих лейкемій [2, 6]. У країнах Європи та США спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ГМЛ з 3,48 на 100 000 населення в 1976 році до 5,06 на 100 000 населення в 2013 році [6]. Впродовж останніх десятиліть з'являються нові докази зв'язку ожиріння і ризику розвитку всіх видів раку, у тому числі і ГМЛ [11, 12].

Розгорнута картина ГМЛ супроводжується рядом порушень у циклі аргінін/цитрулін, які характеризуються зростанням активності аргінази за рахунок її гіперпродукції бластними клітинами [8]. Висока активність аргінази призводить до формування дефіциту аргініну, який не може

бути усунутий за рахунок ресинтезу із цитруліну у клітинах кишечника і нирок [7, 8, 13]. Цей механізм спрямований на створення імуносупресивного мікросередовища в кістковому мозку, що сприяє розмноженню злоякісних клітин [8]. Потенцієм виникнення і прогресування пухлин наявність високої активності ферменту аргінін/цитрулінового циклу орнітин-декарбоксилази (ОДК) [10]. Наявність ожиріння у хворих на гострі лейкемії може сприяти зростанню продукції аргініну як субстрату аргінін/цитрулінового циклу, що може сприяти формуванню резистентності до специфічної хіміотерапії (ХТ) [2, 11]. З цієї точки зору особливого значення може мати вивчення змін показників аргінін/цитрулінового циклу на фоні ХТ у хворих на ГМЛ із наявністю супутнього ожиріння.

Мета роботи – дослідити зміни показників циклу аргінін/цитрулін у хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням у динаміці стандартної ХТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України до проведення досліджень рандомізованим способом у дослідження включено 20 хворих із вперше встановленим діагнозом ГМЛ, із них 10 (50%) чоловіків і 10 (50%) жінок, віком 18-77 (основна група). Пацієнти проходили обстеження і лікування в гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» за період 2010-2019 роки.

Діагноз ГМЛ було встановлено на підставі комплексного клінічного, лабораторного й інструментального дослідження згідно з вимогами сучасної медицини [6]. Загальний стан пацієнтів за ECOG відповідав I-II, а за індексом Карновського – 60-80%. Критерієм включення в дослідження була наявність надмірної ваги або ожиріння. Проводили визначення антропометричних показників пацієнтів: зріст і вага пацієнтів. Підраховували ІМТ за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. У дослідження були включені хворі на ГМЛ із ІМТ більше 25. Середнє значення показника ІМТ хворих на ГМЛ становило $29,35 \pm 0,93 \text{ кг/м}^2$. Було проведено виключення вірусних гепатитів В і С за скринінговими маркерами. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, із них 9 (45%) жінок, 11 (55%) чоловіків, віком 22-26 років.

Хворі на ГМЛ отримали курс індукції ремісії «7+3» та «5+2», що включають циторабін і антрацикліновий антибіотик (доксорубіцин, ідарубіцин), для варіантів М4 і М5 гострої мієломобластної і монобластної лейкемії відповідно застосовували курси індукції ремісії «7+3+етопозид» та «5+2+етопозид» [6].

Обстеження пацієнтів проводили двічі: до ХТ і на 28-й день. Аналізували такі показники загального аналізу крові: еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити. У сироватці крові досліджували вміст аргініну [3], цитруліну [9], активність аргінази [4] та ОДК [5].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA, ліцензійний номер U1048-12MC), що дозволяє проводити параметричний та непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки

(m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою критерію Стьюдента (t). При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона (W). Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном (r). Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дебюті онкогематологічного захворювання зміни в загальному аналізі крові обстежених пацієнтів відповідали розгорнутій картині ГМЛ, які характеризувались зростанням рівня лейкоцитів у 4,6 раза ($p = 0,04$ за t і W критеріями) за одночасного зниження кількості еритроцитів в 1,8 раза ($p = 0,0001$ за t критерієм), гемоглобіну – в 1,7 раза ($p = 0,0001$ за t і W критеріями), тромбоцитів – у 3,4 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) порівняно із практично здоровими особами (табл. 1).

У сироватці крові пацієнтів із ГМЛ із супутнім ожирінням виявлено зменшення вмісту аргініну в 3 рази ($p < 0,0001$ за t і W критеріями) порівняно з нормою. Одночасно в обстежених нами пацієнтів виявлено зростання активності аргінази в 3,9 раза порівняно із практично здоровими ($p < 0,0001$ за t і W критеріями). Отримані нами результати співпадають з результатами інших досліджень, що доводять зниження рівня аргініну на фоні онкогематологічних захворювань, у тому числі і ГМЛ [8, 13]. Зменшення концентрації аргініну в сироватці крові хворих на ГМЛ може бути зумовлене саме високим рівнем синтезу аргінази бластними клітинами [8].

У пацієнтів основної групи в сироватці крові виявлено зростання активності ОДК в 1,9 раза ($p = 0,0007$ за t і W критеріями) порівняно з контролем. Клінічними дослідженнями доведено, що на фоні різних видів онкологічних захворювань відмічається підвищення активності ОДК як фактора, що потенціює прогресування пухлини [10]. Паралельно в сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням зафіксовано підвищення вмісту цитруліну в 7,6 раза ($p = 0,0001$ за t і W критеріями), який є проміжним продуктом оксиду азота (NO) у реакції метаболізму аргініну під впливом синтази NO (NOS), переважно індукцибельної її форми. Аргіназний і NO-синтазний шлях перетворення аргініну вважають конкуруючими [7]. Виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією цитруліну й активністю ОДК у сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням ($r = -0,61$; $p < 0,05$ за Пірсоном). Проте на фоні маніфесту ГМЛ нами встановлена активація обох шляхів:

аргіназного і NO-синтазного. Останній зумовлює формування оксидативного стресу внаслідок надмірної продукції NO [13].

Після проведення першого курсу індукції ремісії спостерігалась тенденція до нормалізації показників загального аналізу крові, що характеризувалось зростанням рівня еритроцитів в

1,2 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями), гемоглобіну – в 1,3 раза ($p=0,0001$ за t і W критеріями), тромбоцитів – у 2,7 раза ($p=0,0002$ за t і W критеріями) порівняно із первинним обстеженням (табл. 1). Проведення ХТ у пацієнтів основної групи супроводжувалось зниженням рівня лейкоцитів у 6,8 раза ($p=0,004$ за t і W критеріями) (табл. 2).

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові у хворих на ГМЛ у динаміці ХТ, $M \pm m$

Показники	Практично здорові (n=20)	ГМЛ (n=20)	
		До ХТ	Після ХТ
Еритроцити $\cdot 10^{12}/л$	4,54±0,05	2,43±0,18*	2,95±0,07&
Гемоглобін, г/л	136,4±1,70	78,25±5,78*	99,8±1,74&
Лейкоцити $\cdot 10^9/л$	6,15±0,19	28,27±8,85*	4,16±0,34&
Тромбоцити $\cdot 10^9/л$	210,2±4,76	61,10±9,44*	162,8±20,35&

Примітки: достовірні відмінності: * – $p < 0,05$ – між показниками хворих на ГМЛ до ХТ і практично здоровими; & – $p < 0,05$ – між показниками хворих на ГМЛ до і після ХТ.

На 28-й день лікування в сироватці крові хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням на фоні ХТ спостерігалось зниження концентрації аргініну в 1,3 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями), активності аргінази – у 2,2 раза ($p = 0,0001$ за t і W критеріями), ОДК – в 1,8 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями), вмісту цитруліну – у 2,4 раза ($p < 0,0001$ за t і W критеріями). Такі зміни можна пояснити ефективністю ХТ і зменшенням об'єму пухлини. Після ХТ у хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку між ІМТ і концентрацією аргініну ($r = +0,63$; $p < 0,05$ за Пірсоном). Цей факт може підтверджувати вплив ожиріння на ефективність специфічної терапії, оскільки зростання ІМТ асоціюється із більш високими по-

казниками аргініну як вагомому субстрату для підтримки життєдіяльності клітин, у тому числі і клітин пухлини [8, 11].

Таким чином, у хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням виявлені порушення аргінін/цитрулінового циклу, які характеризувались зниженням вмісту аргініну в сироватці крові, підвищенням аргіназної і NO-синтазної активності. Проведення ХТ приводило до нормалізації показників гемограми пацієнтів, яка асоціювалась із пригніченням активності аргінази, ОДК, а також зменшенням вмісту цитруліну в сироватці крові хворих. Наявність надмірної ваги й ожиріння впливало на рівень аргініну в сироватці крові пацієнтів із ГМЛ, що може сприяти формуванню резистентності до ХТ.

Таблиця 2

Показники аргініну, аргінази, ОДК, цитруліну у сироватці крові хворих на ГМЛ у динаміці ХТ, $M \pm m$

Показники	ПЗ (n=20)	ГМЛ (n=20)	
		До ХТ	Після ХТ
Аргінін, мкмоль/л	93,65±3,61	30,87±1,55*	23,89±0,81&
Аргіназа, ммоль/л	3,09±0,44	11,82±0,14*	5,38±0,26&
ОДК, нкат/л	1,48±0,27	2,86±0,91*	1,62±0,13&
Цитрулін, мкмоль/л	56,31±2,47	428,7±18,67*	178,6±8,13&

Примітки: достовірні відмінності: * – $p < 0,05$ – між показниками хворих на ГМЛ до ХТ і практично здоровими; & – $p < 0,05$ – між показниками хворих на ГМЛ до і після ХТ.



ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням у сироватці крові виявлено зростання вмісту аргініну в 3 рази, активності аргінази – у 3,9 рази, ОДК – у 1,9 рази, концентрації цитруліну – у 7,6 рази.

2. Проведення ХТ супроводжувалось зростанням рівня еритроцитів в 1,2 рази, гемоглобіну – в 1,3 рази, тромбоцитів – у 2,7 рази за одночасного зменшення кількості лейкоцитів у 6,8 рази порівняно з первинним обстеженням.

3. Після проведення ХТ у хворих на ГМЛ із супутнім ожирінням мало місце зниження концентрації аргініну в 1,3 рази, активності аргінази – у 2,2 рази, ОДК – в 1,8 рази, вмісту цитруліну – у 2,4 рази.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Мединформ, 2018. 579 с.

2. Скрипник І. М., Маслова Г. С. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкомії в динаміці індукції ремісії. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. Т. 100, № 2. С. 16-22.

3. Стюарт Дж., Янг Дж. Твердофазный синтез пептидов / ред. Ю. П. Швачкина; пер. с англ. Г. П. Мишина. Москва: Мир, 1971. С. 129-130.

4. Храмов В. А., Листопад Г. Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. *Лаб. дело*. 1973. № 10. С. 591-592.

5. Храмов В. А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. *Клин. лаб. диагностика*. 1997. № 4. С. 14-15.

6. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Heuser et al. *Ann Oncol*. 2020. P. S0923-7534(20)36079-8.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>

7. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease / R. W. Caldwell et al. *Physiol Rev*. 2018. Vol. 98, No. 2. P. 641-665. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016>

8. Arginine dependence of acute myeloid leukemia blast proliferation: a novel therapeutic target / F. Mussai

et al. *Blood*. 2015. Vol. 125, No. 15. P. 2386-2396. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-600643>

9. Boyde T. R., Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime. *Analytical Biochemistry*. 1980. Vol. 107. P. 424-431. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(80\)90404-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90404-2)

10. Inhibition of ornithine decarboxylase 1 facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models / S. K. Lam et al. *Oncology Reports*. 2018. Vol. 40, No. 4. P. 1994-2004. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2018.6598>

11. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy / E. Orgel et al. *Leuk Lymphoma*. 2018. Vol. 59, No. 1. P. 138-145.

DOI: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1136741>

12. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (Alliance) clinical trials / J. J. Castillo et al. *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91, No. 2. P. 199-204. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.24230>

13. The arginine metabolome in acute lymphoblastic leukemia can be targeted by the pegylated-recombinant arginase I BCT-100 / C. De Santo et al. *Int J Cancer*. 2018. Vol. 142, No. 7. P. 1490-1502. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31170>

REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. *Medinform*. 2018:579. Russian.

2. Skrypnyk IM, Maslova HS. [Evaluation of the frequency of development and nature of hepatotoxic reactions in patients with acute leukemia in the dynamics of remission induction]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2018;2(100):16-22. Ukrainian.

3. Styuart Dzh, Yang Dzh, Shvachkina YuP, editor. Translation from English. Mishina GP. [Solid-phase synthesis of peptides]. Moskva: Mir; 1971. p. 129-30. Russian.

4. Khranov VA, Listopad GG. [Modification of the Chinard ornithine method and its use for the quantification of serum arginase]. *Laboratornoe delo*. 1973;10:591-2. Russian.

5. Khranov VA. [A simple method for determining the activity of ornithine decarboxylase in mixed human saliva]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1997;4:14-5. Russian.

6. 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;S0923-7534(20):36079-8.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>

7. 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: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016>

8. 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: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-600643>

9. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, Using Diacetyl Monoxime. *Analytical Biochemistry*. 1980;107:424-31. doi: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(80\)90404-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90404-2)

10. 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. *Oncology Reports*. 2018;40(4):1994-2004. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2018.6598>

11. 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: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1136741>

12. 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: <https://doi.org/10.1002/ajh.24230>

13. 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):1490-502.

doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.31170>

Стаття надійшла до редакції
09.12.2019

