

УДК: 616.155.392:615.22-085

# Вплив S-адеметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії

І.М. Скрипник, Г.С. Маслова

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

**Мета дослідження:** вивчення характеру змін показників аргініну і його метаболітів у динаміці призначення S-адеметіоніну на фоні програмної хіміотерапії (ХТ) у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію (В-ХЛЛ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 26 хворих на В-ХЛЛ. Залежно від включення у терапію супроводу S-адеметіоніну пацієнти були розподілені на дві групи: I група (n=12) – хворі на В-ХЛЛ, що отримували ХТ; II група (n=14) – хворі на В-ХЛЛ, яким на фоні ХТ призначали S-адеметіонін 1000 мг/день внутрішньовенно крапельно 10 днів, потім 1000 мг/день перорально протягом 18 днів. Оцінювання стану хворих проводили двічі: перед початком ХТ та після двох курсів ХТ. У сироватці крові досліджували вміст аргініну, цитруліну, активність аргінази, орнітиндекарбоксилази (ОДК).

**Результати.** Проведення ХТ хворим на В-ХЛЛ із включенням до складу супровідної терапії S-адеметіоніну дозволяє підвищити рівень аргініну в 1,2 разу (p=0,01), активність ОДК – у 28 разів (p=0,001) і знизити активність аргінази в 1,4 разу (p=0,01), вміст цитруліну – у 7,9 разу у сироватці крові (p=0,0001).

**Заключення.** У хворих на В-ХЛЛ призначення S-адеметіоніну на фоні ХТ дозволяє зменшити прояви порушень аргінін/цитрулінового циклу, що зумовлені онкогематологічним захворюванням.

**Ключові слова:** В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія, аргінін, аргіназа, орнітиндекарбоксилаза, цитрулін, S-адеметіонін.

## Effect of S-ademethionine on arginine content and its metabolites in patients with chronic lymphocytic leukemia during chemotherapy

I.M. Skrypnyk, G.S. Maslova

**The objective:** to investigate the nature of changes in arginine and its metabolites in the dynamics of S-ademethionine administration on the background of program chemotherapy (CT) in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL).

**Materials and methods.** 26 patients with B-CLL were examined. Depending on the inclusion of S-ademethionine in therapy, patients were divided into two groups: I (n=12) – patients with B-CLL, who received CT; II (n=14) – patients with B-CLL, who on the background of CT was treated with S-ademethionine 1000 mg/day intravenously for 10 days, then 1000 mg/day orally for 18 days. Assessment was performed twice: before the CT started and after 2 courses of CT. The content of arginine, citrulline, arginase activity, ornithine decarboxylase (ODC) in the blood serum was investigated.

**Results.** Holding CT for patients with B-CLL with inclusion of concomitant therapy with S-ademethionine can increase the arginine level in 1.2 times (p=0.01), the ODC activity – 28 times (p=0.001) and decrease the arginase activity in 1.4 times (p=0.01), the citrulline content – 7.9 times in the blood serum (p=0.0001).

**Conclusion.** In patients with B-CLL, the appointment of S-ademethionine on the background of CT can reduce the manifestations of arginine/citrulline cycle disorders caused by oncohematological disease.

**Keywords:** B-cell chronic lymphocytic leukemia, arginine, arginase, ornithine decarboxylase, citrulline, S-ademethionine.

## Влияние S-адеметионина на содержание аргинина и его метаболитов у больных хронической лимфоцитарной лейкемией на фоне химиотерапии

И.Н. Скрипник, А.С. Маслова

**Цель исследования:** изучение характера изменений показателей аргинина и его метаболитов в динамике назначения S-адеметионина на фоне программной химиотерапии (ХТ) у больных В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкемией (В-ХЛЛ).

**Материалы и методы.** Обследованы 26 больных В-ХЛЛ. В зависимости от включения в терапию сопровождения S-адеметионина пациенты были распределены на две группы: I группа (n=12) – больные В-ХЛЛ, которые получали ХТ; II группа (n=14) – больные В-ХЛЛ, которым на фоне ХТ назначали S-адеметионин 1000 мг/день внутривенно 10 дней, потом 1000 мг/день перорально в течение 18 дней. Оценку состояния больных проводили дважды: перед началом ХТ и после двух курсов ХТ. В сыворотке крови исследовали содержание аргинина, цитрулина, активность аргиназы, орнитиндекарбоксилазы (ОДК).

**Результаты.** Проведение ХТ больным В-ХЛЛ с включением в состав сопроводительной терапии S-адеметионина позволяет повысить уровень аргинина в 1,2 раза (p=0,01), активность ОДК – в 28 раз (p=0,001), снизить активность аргиназы в 1,4 раза (p=0,01) и содержание цитрулина – в 7,9 раза (p=0,0001) в сыворотке крови.

**Заключение.** У больных В-ХЛЛ назначение S-адеметионина на фоне ХТ позволяет уменьшить проявления нарушений аргинин/цитрулинового цикла, обусловленных онкогематологическим заболеванием.

**Ключевые слова:** В-клеточная хроническая лимфоцитарная лейкемия, аргинин, аргиназа, орнитиндекарбоксилаза, цитруллин, S-адеметионин.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», № державної реєстрації теми 0115U001087.

В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія (В-ХЛЛ) належить до одного із найбільш поширених видів лейкемії у країнах західного світу із частотою нових випадків 4,2 на 100 тис. за рік. Захворюваність на В-ХЛЛ зростає із віком, перевищуючи 30:100 000 за рік в осіб віком понад 80 років. Медіана віку пацієнтів із первинним діагнозом В-ХЛЛ становить 72 роки. Біля 10% від загальної кількості хворих на ХЛЛ – це особи віком до 55 років [8]. В-ХЛЛ характеризується накопиченням зрілих, як правило, неопластичних В-лімфоцитів CD5+, CD23+ у периферичній крові, кістковому мозку, лімфатичних вузлах, селезінці [2, 8]. Незважаючи на величезний прогрес у лікуванні В-ХЛЛ інгібіторами трансдукції сигналу рецепторів В-клітин (ібрутиніб) та інгібіторами bcl2 (венетоклакс), проблема ефективного лікування пацієнтів потребує подальшого вивчення [8, 20].

Тактика ведення хворих на В-ХЛЛ залежить від сукупності факторів, а саме: від біологічних характеристик пухлини, наявності симптомів активності і поширеності пухлинного процесу; віку пацієнта, наявності супутньої патології та її тяжкості [2]. Протягом останніх десятиліть вивчається роль аргініну і його метаболітів у розвитку та прогресуванні солідних і гематологічних пухлин. Однією із ключових ознак пухлинної клітини є перебудова її метаболічного програмування [10, 12–15]. Спостерігається підвищене поглинання глюкози пухлиною у поєднанні з її надмірним використанням у процесах аеробного гліколізу, що називають ефектом Варбурга [10]. Особливого значення у підтримці життєдіяльності і постійного росту клітин пухлини мають амінокислоти [10, 12, 13]. Даний факт створює можливість за допомогою медикаментозних препаратів втручатись у метаболізм пухлинних клітин [12, 15].

Аргінін – це частково незамінна амінокислота. В умовах пухлинного процесу фіксують нестачу аргініну, що пов'язано із надмірним поглинанням останнього клітинами пухлини. Доведено, що клітини пухлини є аргінін-ауксотрофними, тобто такими, що втратили можливість підтримувати власний рівень аргініну за рахунок його ресинтезу [6, 14, 15]. Даний факт обумовлений відсутністю на пухлинних клітинах експресії аргінінсуцинатсинтази і аргінінсуцинатліази, які метаболізують цитрулін до аргініну. Підтримка належного рівня аргініну у такому випадку можливе лише за рахунок його транспорту із позаклітинного середовища [20]. У мікросоточенні пухлин конкурентами за аргінін виступають імунні клітини. Аргінін-ауксотрофія підтверджена для меланоми, саркоми, гепатоцелюлярної карциноми, а також гострої мієлобластної і гострої лімфобластної лейкемії [15, 20].

З іншого боку, на процеси канцерогенезу може впливати активність орнітиндекарбоксілази (ОДК), ферменту аргінін/цитрулінового циклу, що забезпечує метаболізм орнітину з утворенням путресцину, спермідину і сперміну. Саме підвищення утворення поліамінів вважають фактором ризику виникнення та прогресування пухлин [11, 16, 17, 19].

Важливою проблемою проведення хіміотерапії (ХТ) у хворих на В-ХЛЛ є імовірність розвитку гепатотоксичних реакцій, що можуть бути зумовлені як впливом онкогематологічного захворювання, так і дією препаратів цитостатичного ряду. З цієї точки зору особливого значення має розроблення супровідної терапії, яка повинна включати засоби профілактики виникнення гепатотоксичних реакцій. Під час вибору препарату гепатопротекторної дії слід враховувати його вплив на аргінін/цитруліновий цикл.

**Мета дослідження:** дослідити характер змін аргініну і його метаболітів у динаміці призначення S-адеметіоніну на фоні програмної ХТ у хворих на В-ХЛЛ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 26 хворих на В-ХЛЛ, яким проводили ХТ на базі гематологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського ПОР» за

період з 2012 до 2019 рр. Співвідношення чоловіків і жінок становило 14 (53,8%) / 12 (46,2%) осіб. Діапазон віку обстежених хворих – 54–78 років.

У дослідження були включені хворі на В-ХЛЛ з ознаками прогресії онкогематологічного захворювання. Встановлення діагнозу В-ХЛЛ, визначення показань до призначення цитостатичної терапії, вибір схеми ХТ, критерії відповіді на ХТ було визначено відповідно до наказу МОЗ України від 12.05.2016 р. №439, протоколу ESMO. Загальний стан обстежених пацієнтів за ECOG відповідав I–II, а за індексом Карновського – 60–80%. Критерієм включення у дослідження було наявність надмірної маси тіла або ожиріння. Проводили визначення антропометричних показників пацієнтів: зріст і масу тіла пацієнтів. Підраховували ІМТ за формулою:

$$ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2.$$

У дослідження були включені хворі на ГМЛ із ІМТ більше 25 кг/м<sup>2</sup>.

Пацієнтам призначали специфічну цитостатичну терапію згідно зі схемами FC±R (флударабін 25 мг/м<sup>2</sup> – 1–3-й дні, циклофосфан 300 мг/м<sup>2</sup> – 1–3-й дні, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день), BR (бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> у 1-й і 2-й дні, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день 1-го циклу, потім з 2-го циклу по 500 мг/м<sup>2</sup> на добу у 1-й день), CVP±R (циклофосфамід 300 мг/м<sup>2</sup> – 1–5-й дні, вінкрисин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (до 2 мг) у 1-й день, преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> – 1–5-й дні, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> на добу у 1-й день). Цикл ХТ повторювали кожні 28 днів. Залежно від включення у терапію супроводу S-адеметіоніну пацієнти були розподілені на дві групи:

I група (n=12) – хворі на В-ХЛЛ, що отримували ХТ;

II група (n=14) – хворі на В-ХЛЛ, яким на фоні ХТ призначали S-адеметіонін (гентрал) 1000 мг/день внутрішньовенно крапельно на 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду 10 днів, потім 1000 мг/день перорально протягом 18 днів (цикл повторювали кожні 28 днів).

Оцінювання стану хворих проводили двічі: перед початком ХТ та після двох курсів ХТ. У сироватці крові досліджували вміст аргініну [3], цитруліну [7], активність аргінази [4], ОДК [5].

До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб: 9 (45%) жінок та 11 (55%) чоловіків віком 22–26 років.

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

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час первинного обстеження хворих на В-ХЛЛ I і II груп виявлені порушення аргінін/цитрулінового циклу, які зумовлені прогресією онкогематологічного захворювання. Вміст аргініну у сироватці крові хворих I і II групи зростав у 2,6 разу порівняно з практично здоровими (p=0,0005 за t- і W-критеріями для пацієнтів I групи; p=0,0001 за критеріями t і W для пацієнтів II групи; табл. 1, 2). Даний факт може бути зумовлений підвищенням захвату аргініну клітинами пухлини [12–15]. Одночасно у пацієнтів I групи виявлено зростання активності аргінази сироватки крові у 2,6 разу (p=0,001

Показники аргініну, аргінази, ОДК, цитруліну у сироватці крові хворих I групи, M±m

Показник	Контрольна група (ПЗ), n=20	I група, n=12	
		До ХТ	Після ХТ
Аргінін, мкмоль/л	93,65±3,61	35,49±1,39*	29,32±1,15
Аргіназа, ммоль/л	3,09±0,44	8,14±0,71*	5,74±0,48 <sup>§</sup>
ОДК, нкат/л	1,48±0,27	0,04±0,001*	0,68±0,055 <sup>§</sup>
Цитрулін, мкмоль/л	56,31±2,47	394,0±32,04*	51,01±2,66 <sup>§</sup>

Примітка: ПЗ – практично здорові особи; \* – p<0,05 – між показниками хворих I групи до ХТ і практично здоровими; <sup>§</sup> – p<0,05 – між показниками хворих I групи до і після ХТ.

за критеріями t і W; табл. 1), у хворих II групи – у 2,5 разу (p=0,0004 за критеріями t і W; табл. 2). Висока активність аргінази характерна для активної фази онкологічних і онкогематологічних пухлин [12–15, 20].

Цікавим є факт різкого зниження активності ОДК у хворих із прогресією В-ХЛЛ. Так, у пацієнтів I групи активність ОДК зменшувалась у 37 разів (p=0,0005 за t- і W-критеріями; табл. 1), а у хворих II групи – у 49 разів (p=0,0001 за критеріями t і W; табл. 2). Отримані результати можна пояснити гіпометиляцією гена ОДК на фоні В-ХЛЛ. Важливо, що за умов прогресії гострої лімфобластної, гострої мієлобластної лейкемії та множинної мієломи не спостерігається гіпометиляції гена ОДК, який може бути причиною пригнічення синтезу ОДК [18].

До початку ХТ в обстежених пацієнтів виявлено зростання вмісту цитруліну у сироватці крові у хворих I групи – у 7 разів (p=0,0005 за критеріями t і W; табл. 1), у пацієнтів II групи – у 7,2 разу (p=0,0001 за критеріями t і W; табл. 2). Підвищення концентрації цитруліну у сироватці крові пацієнтів може бути зумовлене зростанням активності синтази оксиду азоту переважно за рахунок її індукційної форми [14].

У хворих на В-ХЛЛ до початку ХТ виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку між вмістом аргініну і цитруліну у сироватці крові (r=+0,6; p=0,03 за Пірсоном для пацієнтів I групи; r=+0,7; p=0,002 за Пірсоном для пацієнтів II групи).

Після двох курсів ХТ у пацієнтів I групи, які отримували виключно цитостатичну терапію, у сироватці крові спостерігалось зниження активності аргінази в 1,4 разу (p=0,0005 за критеріями t і W; табл. 1) за одночасного зростання активності ОДК у 17 разів (p=0,0005 за критеріями t і W; табл. 1). У сироватці крові хворих I групи спостерігалось зниження вмісту цитруліну у 7,7 разу (p=0,0005 за критеріями t і W; табл. 1). Отримані результати можна пояснити ефективністю ХТ і зменшенням об'єму пухлини [12]. У хворих I групи після проведення специфічної ХТ виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку між активністю аргінази і ОДК у сироватці крові (r=+0,7; p=0,002 за Пірсоном) і високого зворотного кореляційного зв'язку між активністю аргінази і вмістом цитруліну у сироватці крові (r=-0,8; p=0,002 за Пірсоном).

У хворих II групи, які на фоні ХТ отримували S-адеметіонін, під час другого обстеження у сироватці крові спостерігалось зростання вмісту аргініну в 1,2 разу (p=0,01 за критеріями t і W; табл. 2), пригнічення активності аргінази в 1,4 разу (p=0,01 за критеріями t і W; табл. 2), підвищення активності ОДК у 28 разів (p=0,001 за критеріями t і W; табл. 2), зменшення концентрації цитруліну у 7,9 разу (p=0,0001 за критеріями t і W; табл. 2) порівняно з первинним обстеженням.

Динаміка показників аргінін/цитрулінового циклу у пацієнтів II групи також можна пояснити ефективним проведенням ХТ. У хворих II групи після проведення двох курсів ХТ виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку між активністю аргінази і ОДК у сироватці крові (r=+0,8; p=0,001 за Пірсоном) і помірного зворотного кореляційного зв'язку між активністю ОДК і вмістом цитруліну у сироватці крові (r=-0,4; p=0,04 за Пірсоном).

Після двох курсів ХТ із включенням до складу супровідної терапії S-адеметіоніну вміст аргініну у сироватці крові хворих II групи зростав в 1,5 разу (p=0,0005 за критеріями t і W; табл. 1, табл. 2), а активність ОДК – в 1,2 разу (p=0,0005 за критеріями t і W; табл. 1, табл. 2) порівняно з пацієнтами I групи.

За результатами даного дослідження показники аргінін/цитрулінового циклу на фоні терапії S-адеметіоніном не досягли рівня практично здорових осіб. Отже, призначення S-адеметіоніну на фоні ХТ дозволяє підтримувати рівень показників аргініну і продуктів його метаболізму на рівні, що необхідний для підтримки функціонування клітин організму і попередження розвитку ускладнень цитостатичної терапії [9].

## ВИСНОВКИ

1. На фоні прогресії В-ХЛЛ спостерігається порушення аргінін/цитрулінового циклу, що характеризується зменшенням вмісту аргініну і активності ОДК і зростанням активності аргінази і концентрації цитруліну у сироватці крові (p<0,05).

2. Проведення ХТ хворим на В-ХЛЛ із включенням до складу супровідної терапії S-адеметіоніну дозволяє підвищити рівень аргініну в 1,2 разу (p=0,01), знизити активність аргінази в 1,4 разу (p=0,01), збільшити активність ОДК у 28 разів (p=0,001) і зменшити вміст цитруліну у 7,9 разу (p=0,0001) у сироватці крові.

Показники аргініну, аргінази, ОДК, цитруліну у сироватці крові хворих II групи, M±m

Показник	Контрольна група (ПЗ), n=20	II група, n=14	
		До ХТ	Після ХТ
Аргінін, мкмоль/л	93,65±3,61	36,27±1,36*	43,39±1,51 <sup>§</sup>
Аргіназа, ммоль/л	3,09±0,44	7,87±0,70*	5,73±0,32 <sup>§</sup>
ОДК, нкат/л	1,48±0,27	0,03±0,001*	0,84±0,0,05 <sup>§</sup>
Цитрулін, мкмоль/л	56,31±2,47	405,8±25,32*	51,44±2,21 <sup>§</sup>

Примітка: ПЗ – практично здорові особи; \* – p<0,05 – між показниками хворих II групи до ХТ і практично здоровими; <sup>§</sup> – p<0,05 – між показниками хворих II групи до і після ХТ.

Сведения об авторах

**Скрыпник Игорь Николаевич** – Кафедра внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии, 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (050) 597-49-08. *E-mail: inskrypnyk@gmail.com*  
<https://orcid.org/0000-0002-3426-3429>

**Маслова Анна Сергеевна** – Кафедра внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии, 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (050) 346-16-48. *E-mail: maslovaas1708@gmail.com*  
<https://orcid.org/0000-0002-4729-1736>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. – К.: Мединформ, 2018. – 579 с.
2. Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении подходы к терапии первой линии и их эволюция // Клиническая онкология. – 2013;3(11):121-9.
3. Спюарт Дж, Янг Дж. Швачкина Ю.П. редактор. Перевод с англ. Мишина Г.П. Твердофазный синтез пептидов. – М.: Мир;1971. – С. 129–130.
4. Храмов В.А., Листопад Г.Г. Модификация метода определения орнитина по Chinarд и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // Лабораторное дело. – 1973;10:591-2.
5. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997;4:14-5.
6. Al-Koussa H., Mais N.E., Maalouf H., Abi-Habib R., El-Sibai Mirvat. Arginine deprivation: a potential therapeutic for cancer cell metastasis? A review. *Cancer Cell Int.* 2020;20:150. doi: 10.1186/s12935-020-01232-9
7. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime. *Analytical Biochemistry.* 1980;107:424-31.
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015;26(Supplement 5):v78-84. doi:10.1093/annonc/mdv303.
9. Frau M, Feo F, Pascale RM. Pleiotropic effects of methionine adenosyltransferases deregulation as determinants of liver cancer progression and prognosis. *J Hepatol.* 2013;59(4):830-41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.031.
10. Hosios AM, Hecht VC, Danaei LV, Johnson MO, Rathmell JC, Steinhauser ML, et al. Amino acids rather than glucose account for the majority of cell mass in proliferating mammalian cells. *Dev Cell.* 2016;36(5):540–49. doi: 10.1016/j.devcel.2016.02.012
11. 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.
12. Martinez-Outschoom UE, Peiris-Pages M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14(2):113. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.60B
13. McCracken AN, Edinger AL. Nutrient transporters: the Achilles' heel of anabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(4):200–8. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.002
14. Morris SM. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginase. *British Journal of Pharmacology.* 2009;157(6):922-30. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00278.x
15. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab.* 2016;23(1):27-47. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006
16. Saltykova LB, Blinov MN. [Polyamine Levels and Biosynthesis in Leukocytes During Leukemic Transformation]. *Eksp Onkol.* 1987;9(2):18-21.
17. Stabellini G, Calastrini C, Gagliano N, Dellavia C, Moscheni C, Vizzotto L, et al. Polyamine levels and ornithine decarboxylase activity in blood and erythrocytes in human disease. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2003;23(1):17-22.
18. Wahlfors J, Hiltunen H, Heinonen K, Hämäläinen E, Alhonen L, Jänne J. Genomic Hypomethylation in Human Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 1992;80(8):2074-80.
19. 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. *Experimental and Molecular Medicine.* 2011;43(4):189-96. doi: 10.3858/emm.2011.43.4.023.
20. Werner A, Pieh D, Echchannaoui H, Rupp J, Rajalingam K, Theobald M, et al. Cationic Amino Acid Transporter-1-Mediated Arginine Uptake is Essential for Chronic Lymphocytic Leukemia Cell Proliferation and Viability. *Front Oncol.* 2019; Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01268>

Статья поступила в редакцию 10.07.2020