ISSN 2306-4269. Lviv Clinical Bulletin. 2020, 2(30): 8-13 https://doi.org/10.25040/lkv2020.02.008

УДК 616.155.392:616.36–0.56.5

Г. С. Маслова, І. М. Скрипник, Т. В. Лиманець
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Вступ. Ураження печінки у хворих на гостру лейкемію настають через широкий спектр причин, зокрема, вплив антинеопластичних лікарських засобів, інфільтрацію пухлиною тканин печінки, інтоксикацію внаслідок наявності гемобластозу [2, 4, 5]. Чинниками ризику, які потенціюють виникнення уражень печінки за наявності злоякісних пухлин, можуть бути ожиріння й асоційовані з ним хвороби [2, 5, 17, 18]. Етіологічний чинник і механізм формування ураження печінки визначають після гістологічного дослідження біоптатів печінки, проте зробити біопсію у таких хворих часто неможливо [4, 5]. Труднощі діагностики пухлинного ураження печінки полягають і у відсутності характерних клінічних ознак, бо у хворих із гемобластозами воно може варіювати від безсимптомного перебігу до виникнення тяжкої фульмінантної печінкової недостатності [2].

Результати патоморфологічного дослідження, виконаного на матеріалі аутопсій, показали, що зі 60 хворих на гемобластози у 44 (73,3 %) виявлено пухлинну інфільтрацію печінки, частота якої була різною залежно від варіанта хвороби. Її діагностовано у 94,0 % хворих на гостру нелімфобластну лейкемію, у 64,0 % – на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) та у 57,0 % хворих на парапротеїнемічні гемобластози [4]. Описані окремі випадки виникнення гострих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії після введення цитостатичних лікарських засобів. Результати гістологічного дослідження біоптатів печінки у хворих свідчили про наявність інфільтрації тканин печінки пухлиною [19]. Лабораторні дослідження показали, що інфільтрація печінки солідними і гемопоетичними пухлинами у біохімічному аналізі крові може виявлятись у вигляді зростання активності лужної фосфатази (ЛФ) [4, 5, 8–10]. Ризик пухлинної інфільтрації органів і систем організму асоціюється із наростанням тяжкості злоякісної хвороби.

Важливу роль у підтриманні життєдіяльності пухлини відіграють аргінін і продукти його метаболізму [15]. Аргінін не вважають незамінною амінокислотою, оскільки існують механізми його біосинтезу в організмі. Аргінін потрібен для білкового синтезу, забезпечення внутрішньоклітинного транспорту, підтримання клітинного поділу і стабільності дезоксирибонуклеїнової кислоти. Стабільний вміст аргініну в організмі підтримується вживанням його з їжею, біосинтезом із цитруліну, який продукується у кишці та нирках [1, 3, 13]. Проте за умов підвищеного попиту за наявності злоякісних хвороб зменшення доступності аргініну обмежує тривалість життя клітин. Основними ферментами метаболізму аргініну є аргіназа I і II та індуцибельна синтаза оксиду азоту (inducible Nitric Oxide Synthase iNOS) [13]. Аргіназа конкурує за субстрат з iNOS і регулює доступність орнітину для поліамінового синтезу [1, 3]. У разі метаболізму аргініну під впливом NOS субпродуктом оксиду азоту є цитрулін, який згодом може бути субстратом для синтезу аргініну. Цей шлях метаболізму трактують як аргінінцитруліновий цикл [1].

Активність аргінази переважно асоціюється з активністю орнітиндекарбоксилази (ОДК), яка забезпечує трансформацію орнітину в путресцин, спермідин і спермін. Таким чином, клітини, що мають дефіцит аргінази, не можуть підтримувати процеси проліферації [1, 3]. Важливо, що у клітинах злоякісних пухлин спостерігається різке зростання активності аргінази, яке призводить до формування резистентності до інгібітора ОДК – дифторметилорнітину. Індукцію активності ОДК вважають одним із важливих механізмів, які потенціюють виникнення, перебіг із наростанням тяжкості злоякісних пухлин і їх резистентність до хіміотерапії. Доведено, що активність аргінази та

 © Маслова Г. С., Скрипник І. М., Лиманець Т. В., 2020

експресія аргінази I зростають за наявності мієлодиспластичного синдрому і гострої мієлобластної лейкемії [12], гепатоцелюлярної карциноми [16, 20]. Існують суперечливі результати досліджень активності аргінази у хворих на ГЛЛ. На нашу думку, особливе значення може мати дослідження активності ферментів аргінінцитрулінового циклу за наявності ГЛЛ, а також оцінювання їх асоціації із лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки.

Мета дослідження. Дослідити активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації із лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України щодо проведення досліджень рандомізованим способом обстежено 30 хворих на ГЛЛ, що перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ПОР» за період 2010–2019 рр. (основна група). До дослідження включені хворі з уперше поставленим діагнозом ГЛЛ. Діагноз ГЛЛ визначено на підставі комплексного клінічного, лабораторного та інструментального дослідження відповідно до вимог сучасної медицини (Наказ МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р.; Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [14]). У дослідження включено 11 (36,7 %) жінок і 19 (63,3 %) чоловіків, віком 16–77 років. Загальний стан хворих за ECOG відповідав I-II, а за індексом Д. А. Карновського – 60,0–80,0 %. Визначали зріст і масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: ІМТ = маса тіла (кг)/зріст ($м^2$). У дослідження включали хворих із ІМТ понад 25, що відповідало надмірній масі тіла й ожирінню. ІМТ обстежених хворих склав 27,11 ± 0,31 $кг/м^2$.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, із них 9 (45,0 %) жінок, 11 (55,0 %) чоловіків, віком 22–26 років.

Досліджували такі показники загального аналізу крові: еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити.

Визначали показники біохімічного аналізу крові (аланінову (АЛТ) та аспарагінову (АСТ) амінотрансферази, загальний білок, загальний білірубін, ЛФ, гамаглутамілтранспептидазу (ГГТП), сечовину) на автоматичному біохімічному аналізаторі Sapphire 400 (виробник Hirose Electronics).

Активність аргінази в сироватці крові визначали модифікованим методом за приростом орнітину з використанням нінгідринового реактиву. Фотоколориметрію проводили за довжини хвилі 490 нм [6].

Активність ОДК в сироватці крові визначали за зменшенням субстрату орнітину в інкубаційному середовищі з використанням реактиву Чинарда у модифікації В. А. Храмова. Фотоколориметрію проводили за довжини хвилі 490 нм [7].

Концентрацію цитруліну в сироватці крові оцінювали за допомогою методу, що базується на спектрометрії за довжини хвилі 530 нм супернатанту, отриманого осадженням грубодисперсних білків під впливом 5% розчину трихлороцтової кислоти, з подальшим утворенням хромогену з додаванням діацетилмоноксиму за наявності сульфатної та ортофосфорної кислот [11].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали за допомогою статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), що дає змогу проводити параметричний і непараметричний статистичний аналіз. За нормального розподілу показників результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (m). Достовірність відмінностей визначали за допомогою t критерію Стьюдента. У випадку розподілу, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Ф. Вілкоксона та Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Щоб оцінити відносний ризик визначали відношення ризиків (risk ratio – RR) та його 95,0% довірчий інтервал (confidence interval – CI).

Взаємозв'язок досліджуваних показників оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Ч. Е. Спірменом. Статистично достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих основної групи дебют ГЛЛ супроводжувався змінами показників загального аналізу крові, що характеризувалися зниженням показників гемоглобіну у 1,67 разу ($p = 0,0001$), тромбоцитів – у 2,3 разу ($p = 0,0004$) за одночасного зростання кількості лейкоцитів у 8,36 разу ($p = 0,01$) порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1

Значення показників загального аналізу крові у хворих на гостру лімфобластну лейкемію (M ± m; *p*)

Показники загального аналізу крові	Основна група ($n = 30$)	Контрольна група ($n = 20$)	Достовірність, *p*
Еритроцити$\times 10^{12}$/л	2,53 ± 0,14	4,54 ± 0,05	$p > 0,05$
Гемоглобін, г/л	81,40 ± 4,98	136,40 ± 1,70	$p = 0,0001$
Лейкоцити$\times 10^{9}$/л	51,45 ± 17,13	6,15 ± 0,19	$p = 0,01$
Тромбоцити$\times 10^{9}$/л	92,17 ± 16,28	210,20 ± 4,76	$p = 0,0004$

Під час оцінювання показників біохімічного аналізу крові у хворих на ГЛЛ основної групи відхилення значень «печінкових тестів» виявлено у 15 (50,0 %). Із них у 2 (6,7 %) зафіксовано зростання активності АЛТ і АСТ, у 6 (20,0 %) – підвищення активності ЛФ і ГГТП, у 7 (23,3 %) – поєднане зростання активності

АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТП. Середні значення активності АЛТ і АСТ в сироватці крові хворих основної групи у 2,4 (p = 0,009) і 2 (p = 0,04) рази відповідно перевищували показники в осіб контрольної групи (табл. 2). Активність ЛФ і ГГТП в сироватці крові хворих у дебюті ГЛЛ зростали у 2,8 (p = 0,0001) і 3,6 (p = 0,0001) разу відповідно порівняно з показниками практично здорових осіб (табл. 2). Середні значення загального білка і загального білірубіну в сироватці крові хворих на ГЛЛ і практично здорових осіб достовірно не відрізнялись (p > 0,05; табл. 2). Уміст сечовини в сироватці крові хворих основної групи в 1,43 разу (p = 0,01) збільшувався порівняно зі здоровими (табл. 2).

Таблиця 2

Значення показників біохімічного аналізу крові у хворих на гостру лімфобластну лейкемію (M ± m; p)

Показники біохімічного аналізу	Основна група	Контрольна група	Достовірність, p
АЛТ, Од/л	35,57 ± 3,92	14,65 ± 1,03	p = 0,009
АСТ, Од/л	37,83 ± 4,81	18,75 ± 0,83	p = 0,04
Загальний білок, г/л	71,64 ± 1,08	73,10 ± 1,15	p > 0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,60 ± 0,71	9,80 ± 0,63	p > 0,05
ЛФ, Од/л	174,80 ± 18,75	61,35 ± 4,31	p = 0,0001
ГГТП, Од/л	75,83 ± 7,98	21,10 ± 0,47	p = 0,0001
Сечовина, ммоль/л	5,87 ± 0,33	4,10 ± 0,28	p = 0,01

Оцінка впливу надмірної маси тіла на порушення показників «печінкових тестів» у хворих на ГЛЛ підтвердила прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і активністю ЛФ (r = +0,38; p < 0,05) і зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ і показником загального білірубіну (r = -0,4; p < 0,05).

З урахуванням результатів сучасних клінічних досліджень, які доводять значення показника ЛФ у діагностиці пухлинної інфільтрації печінки [8, 9], вивчали наявність асоціації між активністю ЛФ у сироватці крові хворих на ГЛЛ і показниками лейкоцитів у загальному аналізі крові. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між цими показниками (r = +0,46; p < 0,05).

У хворих основної групи діагностовано асоціацію холестазного синдрому і порушення функціонального стану печінки, що підтверджувалось наявністю прямого кореляційного зв'язку між активністю ЛФ і ГГТП (r = +0,41; p < 0,05) і активністю ЛФ і вмістом загального білірубіну (r = +0,39; p < 0,05) у сироватці крові.

Дебют ГЛЛ супроводжувався зростанням активності аргінази сироватки крові у 2,2 разу (p = 0,0001), що збігається з результатами інших клінічних досліджень, які доводять підвищення активності аргінази за наявності солідних злоякісних пухлин, гострої мієлобластної лейкемії і мієлодиспластичного синдрому [19]. Активність аргінази зростає упродовж першого дня після трансплантації печінки як реакція на ушкодження гепатоцитів унаслідок ішемічно-реперфузійної травми, інтоксикації і корелює з активністю трансаміназ [8]. У хворих на ГЛЛ основної групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю ЛФ і активністю аргінази (r = +0,61; p < 0,05) у сироватці крові.

Таблиця 3

Уміст аргінази, орнітин-декарбоксилази, цитруліну в сироватці крові хворих на гостру лімфобластну лейкемію із супутнім ожирінням (M ± m; p)

Показник	Основна група	Контрольна група	Достовірність, p
Аргіназа, ммоль/л	6,69 ± 0,26	3,05 ± 0,41	p = 0,0001
ОДК, нкат/л	2,87 ± 0,15	1,47 ± 0,24	p = 0,001
Цитрулін, мкмоль/л	413,40 ± 18,41	57,20 ± 2,27	p = 0,0001
Аргіназа/цитрулін	0,017 ± 0,001	0,059 ± 0,001	p = 0,002

У хворих на ГЛЛ у сироватці крові спостерігалось підвищення активності ОДК у 1,95 разу (p = 0,001) порівняно з групою контролю (табл. 3). Зростання активності ОДК супроводжується посиленням продукції путресцину як субстрату синтезу поліамінів, що вважають вагомим чинником виникнення, наростання тяжкості злоякісних пухлин, а також резистентності до хіміотерапії [1, 3].

У хворих основної групи за умов маніфесту ГЛЛ у сироватці крові виявлено збільшення вмісту цитруліну в 7,22 разу (p = 0,0001), що супроводжувалось зміною співвідношення аргіназа/цитрулін з 0,059 ± 0,001 до 0,017 ± 0,001, тобто у 3,5 разу (p = 0,002). Цей факт свідчить про перевагу NOS-шляху метаболізму аргініну порівняно з аргіназним, що призводить до надмірної продукції оксиду азоту й вільних радикалів. Збільшення у сироватці крові вмісту цитруліну і зміна співвідношення аргіназа/цитрулін асоціювались із порушенням функціонального стану печінки. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між умістом загального білка і цитруліну в сироватці крові (r = -0,47; p < 0,05), а також прямий кореляційний зв'язок між умістом загального білка та співвідношенням аргіназа/цитрулін (r = +0,51; p < 0,05).

Висновки. До проведення хіміотерапії у хворих на гостру лімфобластну лейкемію зафіксовано зростання активності аргінази у 2,2 разу, орнітин-декарбоксилази – у 1,95 разу порівняно з практично здоровими (p < 0,05). Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю лужної фосфатази й аргінази (r = +0,61; p < 0,05). У хворих на гостру лімфобластну лейкемію до проведення специфічного лікування у сироватці крові зареєстровано зростання вмісту цитруліну в 7,22 разу, що супроводжувалось зменшенням співвідношення аргіназа/цитрулін у 3,5 разу (p < 0,05). Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між умістом загального білка і цитруліну в сироватці крові (r = -0,47; p < 0,05), а також прямий кореляційний зв'язок між умістом загального білка та співвідношенням аргіназа/цитрулін (r = +0,51; p < 0,05).

Список літератури

1. Граник ВГ. Метаболизм L-аргинина (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2003;37(3):3–20 (Granik VG. The metabolism of L-arginine (review). Chemical Pharmaceutical Journal. 2003; 37(3):3-20) (Russian).
2. Домникова НП, Непомнящих ГИ, Тетерина НВ. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластозами. Бюллетень СО РАМН. 2008;6(134):41–46 (Domnikova NP, Nepomnyaschikh GI, Teterina NV. Clinical features of liver injury in patients with haemoblastosis. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008;6(134):41-46) (Russian).
3. Максимчук НО, Коновчук ВМ. Метаболізм аргініну: перспективи клінічного використання (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2017;21(1(81):205–210 (Maksymchuk NO, Konovchuk VM. Arginine metabolism: prospects for clinical use (review of literature). Buk Med Herald. 2017;21(1(81):205-210) (Ukrainian). https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.44
4. Непомнящих ГИ, Постникова ОА, Домникова НП, Бакарев МА. Морфологический анализ патологии печени при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях. Сибирский онкологический журнал. 2012;1(49):26–30 (Nepomnyaschikh GI, Postnikova OA, Domnikova NP, Bakarev MA. Morphological analysis of liver pathology in acute leukemia and lymphoproliferative diseases. Siberian Oncology Journal. 2012;1(49):26-30) (Russian).
5. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2(100):16–22 (Skrypnyk IM, Maslova GS. Evaluation of the frequency of development and nature of hepatotoxic reactions in patients with acute leukemia in the dynamics of remission induction. Modern Gastroenterology. 2018;2(100):16-22) (Ukrainian).
6. Храмов ВА, Листопад ГГ. Модификация метода определения орнитина по CHINARD и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973;10:591–592 (Khramov VA, Listopad GG. Modification of the CHINARD ornithine method and its use for the quantification of serum arginase. Laboratory Work. 1973;10:591-592) (Russian).
7. Храмов ВА. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;4:14–15 (Khramov VA. A simple method for determining the activity of ornithine decarboxylase in mixed human saliva. Clinical Laboratory Diagnostics. 1997;4:14-15) (Russian).
8. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR. Biomarkers of drug toxicity. Biomarkers in Toxicology. 2014; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128146552000384 doi.org/10.1016/B978-0-12-814655-2.00038-4 https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404630-6.00034-8
9. Balbaied T, Moore E. Overview of optical and electrochemical alkaline phosphatase (ALP) biosensors: recent approaches in cells culture techniques. Biosensors (Basel). 2019;9(3):102. https://doi.org/10.3390/bios9030102
10. Bonkovsky HL, Jones DP, Russo MW et al. Drug-induced liver injury. 6th edn. Ch 25 W.B. Saunders: Philadelphia: PA; 2011 p. 417-461. https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0881-3.00025-5
11. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, Using Diacetyl Monoxime. Analytical Biochemistry.1980;107:424-431. https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90404-2 https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90404-2
12. Cull AH, Mahendru D, Snetsinger B, Good D, Tyryshkin K, Chesney A et al. Overexpression of arginase 1 is linked to DNMT3A and TET 2 mutations in lower-grade myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Res. 2018;65:5-13. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.12.003
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):1490-1502. https://doi.org/10.1002/ijc.31170
14. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025
15. Keshet R, Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer. Dis Model Mech. 2018;11(8):dmm033332. https://doi.org/10.1242/dmm.033332
16. Obiorah IE, Chahine J, Park BU, Ko K, deGuzman J, Kallakury B. Well differentiated arginase-1 negative hepatocellular carcinoma. Transl Gastroenterol Hepatol. 2019;4:66. https://doi.org/10.21037/tgh.2019.08.01
17. Rivet C, Leverger G, Jacquemin E, Bernard O. Acute leukemia presenting as acute hepatitis without liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(5):640-641. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000484
18. Skrypnyk I, Maslova G. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, June 12-14 2014). Prague; 2014. P. 44.
19. Sobotka LA, Malli A, Chen W, Mumtaz K. Acute liver failure due to liver parenchymal infiltration with acute myelogenous leukaemia in a patient with myelodysplastic syndrome. BMJ Case Rep. 2018; Available from: https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2018-224590.long. https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2018-224590.long. https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224590
20. Wang X, Xu Y, Wang R, Dai N, Zhang W, Li F. The significance of arginase-1 expression in the diagnosis of liver cancer. A protocol for a systematic review. Medicine (Baltimore). 2020;99(9):e19159. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019159

Стаття надійшла до редакції журналу 22.01.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Г. С. Маслова, І. М. Скрипник, Т. В. Лиманець

Вступ. Дебют гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) супроводжується формуванням уражень печінки, дослідження патогенезу яких має вагоме значення для визначення тактики ведення хворих.

Мета. Дослідити активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації із лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 30 хворих на ГЛЛ, з індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м^2 (11 жінок (36,7 %) і 19 чоловіків (63,3 %)), віком 16–77 років (основна група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (9 жінок (45,0 %) і 11 чоловіків (55,0 %)), віком 22–26 років. Досліджували показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (аланінову (АЛТ) та аспарагінову (АСТ) амінотрансферазу, загальний білок, загальний білірубін, лужну фосфатазу (ЛФ), гамаглутамілтранспептидазу (ГГТП), сечовину). У сироватці крові визначали активність аргінази, орнітин-декарбоксилази (ОДК) і вміст цитруліну.

Результати. У хворих із ГЛЛ виявлено достовірне зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитів і зростання кількості лейкоцитів порівняно з контролем ($p < 0,05$). У сироватці хворих на ГЛЛ констатовано підвищення активності АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП та вмісту сечовини порівняно з нормою ($p < 0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і активністю ЛФ та зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ і показником загального білірубіну. У хворих із ГЛЛ зафіксовано зростання активності аргінази, ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові ($p < 0,05$). Фіксували зниження співвідношення аргіназа/цитрулін ($p < 0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю ЛФ і аргінази, між вмістом загального білка і співвідношенням аргіназа/цитрулін, а також зворотний кореляційний зв'язок між вмістом загального білка та цитруліну в сироватці крові ($p < 0,05$).

Висновки. У хворих на ГЛЛ ураження печінки супроводжуються зростанням активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну в сироватці крові хворих.

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкемія, ожиріння, аргіназа, орнітиндекарбоксилаза, цитрулін.

Activity of Arginine/Citruline Cycle Enzymes and Their Association with Laboratory-Biochemical Indicators of Liver Injury in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

G. Maslova, I. Skrypnyk, T. Lymanets

Introduction. The onset of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is accompanied by liver injury, which may be due to chemotherapy, tumor infiltration of liver tissue, intoxication. The study of pathogenetic features of liver injury development in patients with oncohematological diseases may be important for their management.

The aim of the study. To investigate the activity of arginine/citrulline cycle enzymes and their association with laboratory and biochemical indicators of liver injury in patients with acute lymphoblastic leukemia.

Materials and methods. The study involved 30 patients with ALL, who were hospitalized in the hematology department of ME «Poltava Regional Clinical Hospital of Poltava regional council» for the period 2010–2019 (main group). The study included newly diagnosed ALL patients with a body mass index (BMI) >25 kg/m^2, of which 11 (36.7 %) were women and 19 (63.3 %) - men, aged 16-77 years. The control group consisted of 20 almost healthy individuals, including 9 (45.0 %) women, 11 (55.0 %) men, aged 22-26 years. The complete blood test and following indicators of biochemical blood test were evaluated: alanine (ALT) and asparagine (AST) aminotransferases, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase (AP), gammaglutamyltranspeptidase (GGTP) and urea. The argynase and ornithine decarboxylase (ODC) activity, citrulline content were measured in the blood serum.

Results. In patients with ALL, the ALT activity was 2.4-fold higher, AST – 2-fold, AP – 2.8-fold, GGTP – 3.6-fold higher in the main group of patients compared with almost healthy individuals in the control group ($p < 0.05$). The urea content in the patients' blood serum of the main group was 1.43-fold higher than the control group indicator ($p < 0.05$). In patients with ALL BMI correlated strongly with AP activity ($r = +0.38$; $p < 0.05$) and an inverse correlation was found between BMI and total bilirubin level ($r = -0.4$; $p < 0.05$).

In the main group patients, the ALL onset was accompanied by an increased argynase activity in 2.19 times, ODC – in 1.95 times ($p < 0.05$). The direct correlation between AP and argynase activities ($r = +0.61$; $p < 0.05$) in the blood serum of ALL patients was established.

Patients in the main group showed a 7.22-fold increase in serum citrulline content, when ALL manifested, which was accompanied by a 3.5-fold reduction of Argynase/citrulline ratio ($p < 0.05$). An inverse correlation was found between the contents of total protein and citrulline in the blood serum ($r = -0.47$; $p < 0.05$), as well as a direct correlation between the total protein and the Argynase/citrulline ratio ($r = +0,51$; $p < 0.05$).

Conclusions. ALL progression plays a significant role in the liver injury pathogenesis, against which there are increased argynase and ODC activities and citrulline content in the blood serum.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, obesity, argynase, ornithine decarboxylase, citrulline.

Відомості про авторів

1. Маслова Ганна Сергіївна; Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини № 1 (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, (05322) 2-28-20); кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри; +38 050 346 16 48; maslovaas1708@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4729-1736
2. Скрипник Ігор Миколайович, Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини № 1 (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, (05322) 2-28-20); доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини №1, +38 050 597 49 08; inskrypnyk@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-3426-3429
3. Лиманець Тетяна Володимирівна, Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини № 1 (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, (05322) 2-28-20); кандидат медичних наук, асистент кафедри; +38 066 2179414; tlymanets@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-6021-7066