

О.А. Орловський, О.О. Кленов, В.В. Бентрад, С.В. Гоголь, С.П. Залеток, Л.М. Скляренко, А.С. Поліщук

Деякі особливості метаболізму і патогенетичних функцій поліамінів у мононуклеарах пацієнтів з хронічним В-лімфоцитарним лейкозом та гострим монобластним лейкозом (М5)

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

Одержано 01.11.2018

Прийнято до друку 22.11.2018

Мета: порівняльне дослідження характеристик метаболізму поліамінів (ПА) в мононуклеарах пацієнтів із хронічним В-лімфоцитарним лейкозом (В-ХЛЛ) та гострим монобластним лейкозом (М5) (ГМЛ(М5)), в тому числі шляхом множинного кореляційного аналізу зв'язків деяких з основних характеристик метаболізму ПА між собою та з гематологічними показниками. **Результати.** Виявлено, що вміст путресцину (Пут), спермідину (Спд) та сперміну (Спн), а також загальна активність аргінази у мононуклеарах при ГМЛ(М5) істотно нижчі, ніж при В-ХЛЛ. Водночас співвідношення Спд/Спн при ГМЛ(М5) значно вище, ніж при В-ХЛЛ. При В-ХЛЛ статеві різниця між дослідженими показниками метаболізму ПА відсутня, тоді як при ГМЛ(М5) середні значення вмісту Пут, Спд, Спн та аргіназної активності у жінок нижчі, ніж у чоловіків. **Висновки.** Кореляційна матриця досліджених параметрів метаболізму ПА та гематологічних показників при ГМЛ(М5) має низку принципових відмінностей від аналогічної матриці при В-ХЛЛ. Ці відмінності свідчать про неоднакові механізми участі ПА в патогенезі В-ХЛЛ та ГМЛ(М5).

Ключові слова: лейкоз; поліаміни; метаболізм; кореляційний аналіз.

ВСТУП

Поліаміни (ПА) загальновідомі як група облігатних регуляторів таких основних клітинних процесів, як проліферація та ріст, виживання або смерть, диференціація та спеціалізація. Відповідно, різноманітні порушення метаболізму ПА відіграють важливу роль у таких патологічних процесах, як дисдиференціація та малігнізація, ріст та прогресія пухлин, запалення, імунологічна реактивність та ін. Тому ферменти метаболізму ПА широко досліджуються як мішені для таргетної протиракової терапії. Зрозуміло, що терапевтичне застосування того чи іншого інгібітору або комбінації інгібіторів залежить від характерних особливостей метаболізму ПА у пухлинах різних типів. Зокрема, як було показано у наших власних дослідженнях [1, 2], різні штами експериментальних пухлин, в тому числі перещеплених лімфоїдних лейкозів мишей, відрізняються між собою за чутливістю до індивідуальних модулаторів метаболізму ПА та комбінацій таких модулаторів.

Водночас онкогематологічні захворювання людини, зокрема хронічний В-лімфоцитарний лейкоз (В-ХЛЛ) та гострий монобластний лейкоз (М5) (ГМЛ(М5)), належать до групи онкологічних захворювань, порушення метаболізму ПА при яких вивчені найгірше. У поодиноких наявних публікаціях [3–6] містяться лише уривчасті відомості з цього питання.

Зокрема, показано [3], що гіперекспресія спермідин/спермін-ацетилтрансферази у мієлоїдних клітинах та їх мікрооточенні в кістковому мозку мишей корелює з підвищеною частотою онкогематологічних захворювань мієлоїдної природи у цих тварин. У пацієнтів із ГМЛ, резистентним до терапії, виявлена підвищена аргіназна активність мононуклеарів [4]. На противагу цьому, у неліквованих пацієнтів із В-ХЛЛ аргіназна активність у мононуклеарах була приблизно вдвічі нижчою, ніж у В-лімфоцитах донорів. Протилежкємічна терапія сприяла нормалізації активності аргінази [5].

Активність орнітиндекарбоксілази (ОДК) у фракції мононуклеарів пацієнтів із хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) виявилася достовірно вищою, ніж в аналогічній фракції контрольних донорів. Окрім того, активність ОДК

у мононуклеарах хворих на ХМЛ у фазі акселерації була суттєво вищою порівняно з такою у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі. Також вищі показники ОДК спостерігалися у пацієнтів, у яких протягом 24 міс хвороба прогресувала і переходила у фазу акселерації, порівняно з пацієнтами, у яких прогресування не відбувалося. Автори цієї роботи вважають, що активність ОДК відображає неопластичну проліферативну активність клітин і може служити додатковим прогностичним маркером ХМЛ [6].

Незважаючи на явний брак даних щодо особливостей метаболізму ПА у лейкозних клітинах різного генезу, одержано деякий позитивний досвід терапії лейкозів із застосуванням інгібіторів біосинтезу ПА [7, 8]. Логічно припустити, що успіх міг би бути більш істотним, якби були відомі специфічні особливості метаболізму ПА при певних типах лейкозів.

Виходячи із викладеного, метою цього дослідження було порівняння характеристик метаболізму ПА у мононуклеарах пацієнтів з В-ХЛЛ та ГМЛ(М5), в тому числі шляхом множинного кореляційного аналізу зв'язків деяких основних характеристик метаболізму ПА між собою та з гематологічними показниками.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому дослідженні виконано кореляційний аналіз зв'язків характеристик метаболізму ПА у мононуклеарах пацієнтів із В-ХЛЛ та ГМЛ(М5) між собою та з іншими характеристиками крові пацієнтів. Діагнози були верифіковані у відділі онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (завідувач відділу — професор Д.Ф. Глузман) за морфологічними, цитохімічними та імуноцитохімічними критеріями [9]. Основні гематологічні параметри — загальна кількість лейкоцитів, вміст лімфоцитів, пролімфоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну — вимірювали за допомогою гемоаналізатора PCE-210 (ERMA Inc., Японія). Опрацьовано дані 53 пацієнтів із В-ХЛЛ (середній вік 66 ± 1 рік, 33 чоловіки, 20 жінок) та 18 пацієнтів із ГМЛ(М5) (середній вік 57 ± 2 роки, 9 чоловіків, 9 жінок) із верифікованим діагнозом.

Виділення фракції мононуклеарів з крові пацієнтів виконували класичним методом центрифугування у фікол-урографіновому градієнті ($d=1,076-1,078 \text{ г/см}^3$). Виділену фракцію використовували для подальших біохімічних досліджень. Ця фракція у хворих на В-ХЛЛ містила приблизно 86% трансформованих В-лімфоцитів, у хворих на ГМЛ(М5) — 70–80% монобластів.

Вміст ПА вимірювали методом високоефективної рідинної хроматографії за допомогою хроматографа Agilent 1200 (США) із застосуванням модифікованого методу [10]. ПА екстрагували з біологічних зразків і дансилювали, інкубуючи з дансилхлоридом. При вимірюваннях використовували стандарти основ та гідрохлоридів ПА компанії «Sigma Chemical Co.» (США). Результати виражали в пмоль/ 10^6 клітин.

Активність аргінази вимірювали методом [11] і виражали в кмоль виробленої сечовини/ $(25 \cdot 10^3$ клітин \cdot год).

Статистичні методи. Первинні біохімічні та гематологічні дані обробляли за використанням t-критерію Стьюдента. За необхідності застосовували точний метод Фішера для порівняння функціонально пов'язаних між собою груп параметрів. Лінійну кореляцію Пірсона та за необхідності часткову кореляцію обчислювали за допомогою онлайн-калькулятора (<https://math.semestr.ru/corel/correlation-analysis.php>). Щоб простежити не лише статистичні, але й за можливості причинно-наслідкові зв'язки, виділяли функціональні групи елементів загальної кореляційної матриці — наприклад різні фракції ПА, пов'язані між собою відомими ферментативними перетвореннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перш ніж починати власне кореляційний аналіз, потрібно було переконатися, що вибірка хворих є достатньо однорідною. Для цього було обрано найпростіший шлях: значення 7 гематологічних та біохімічних характеристик 53 пацієнтів із В-ХЛЛ у вигляді $M \pm m$ порівняли з такими самими характеристиками

30 пацієнтів, випадково обраних із цієї генеральної сукупності. Результати порівняння подано в **табл. 1**.

Як видно з даних, наведених в **табл. 1**, всі характеристики у генеральній сукупності хворих та в її представницькій випадковій частині ідентичні у межах похибок відповідних методів вимірювань, тобто генеральна сукупність є однорідною. Коментарі щодо абсолютних значень досліджених параметрів — у подальшому викладі.

Наступним етапом був пошук статевих та нозологічних відмінностей між пацієнтами за дослідженими параметрами. Результати наведені в **табл. 2**.

Як свідчать дані **табл. 2**, у пацієнтів з В-ХЛЛ всі досліджені параметри не мають жодних значущих статевих відмінностей. На відміну від цього, у пацієнтів з ГМЛ(М5) три з основних гематологічних параметрів є залежними від статі: вміст тромбоцитів (x_{11}) достовірно ($p<0,05$) та рівень загального лейкоцитозу і процентний вміст лімфоцитів — на рівні тенденції. Також статевозалежним є вміст ПА — на рівні тенденції за t-критерієм Стьюдента, але достовірно ($p \approx 0,05$) — за точним методом Фішера при порівнянні цілих груп однорідних параметрів. У кожному з випадків значення, обчислені для всієї генеральної сукупності пацієнтів з однаковим діагнозом, дорівнюють (у межах розсіяння відповідних даних) відповідному зваженому середньому.

Щодо нозологічних відмінностей, то насамперед добре відомі співвідношення між основними гематологічними параметрами (x_1, x_2, x_{10}, x_{11}). Крім того, відмічено високозначущі відмінності між параметрами метаболізму ПА: вмістом Спн ($x_7, p<0,05$), співвідношенням Спд/Спн ($x_8, p<0,001$) та активністю аргінази ($x_9, p<0,05$ для чоловіків та $p<0,001$ для жінок).

Нижче наведено загальну матрицю парних кореляцій між дослідженими параметрами крові хворих на В-ХЛЛ (**табл. 3**) та таблицю часткових кореляцій, тобто кореляцій між сумою ПА та окремими фракціями ПА (Пут, Спд, Спн) в лімфоцитах хворих, з урахуванням інших параметрів крові (**табл. 4**).

Таблиця 1. Основні гематологічні та біохімічні характеристики генеральної сукупності хворих на В-ХЛЛ та її випадкової частини

n	x_1	x_2	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9
53 (генеральна сукупність)	124±15	86±1,5	3,3±0,7	43±8	135±27	0,35±0,03	1,60±0,02
30 (випадкова частина сукупності)	109±18	86±2	3,7±0,9	49±11	156±38	0,33±0,03	1,62±0,03

Розшифровку позначень характеристик x_1-x_9 див. у примітках до **табл. 2**.

Таблиця 2. Статеві та нозологічні різниці між пацієнтами за визначеними параметрами

Стать	x_1	x_2	x_3	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}
В-ХЛЛ										
Чоловіки	122±19	86±2	1,0±0,5	3,4±1,0	44±11	140±37	0,33±0,03	1,58±0,03	122±5	176±19
Жінки	135±30	87±3	1,5±0,8	3,2±1,0	43±13	136±43	0,37±0,07	1,60±0,03	119±5	183±18
ГМЛ (М5)										
Чоловіки	122±45	32±11**	79±12	2,5±0,5	34±9	60±19*	0,80±0,11**	1,40±0,04*	81±8**	45±15**
Жінки	77±18*	26±12**	68±12	1,9±0,5†	19±6†	33±11**	0,95±0,18**	1,34±0,03**	91±5**	124±33*

x_1 — загальний вміст лейкоцитів; x_2 — вміст лімфоцитів (%); x_3 : для В-ХЛЛ — вміст пролімфоцитів (%), для ГМЛ(М5) — вміст монобластів (%); x_5 — вміст путресцину (Пут); x_6 — вміст спермідину (Спд); x_7 — вміст сперміну (Спн); x_8 — співвідношення Спд/Спн; x_9 — активність аргінази; x_{10} — вміст гемоглобіну; x_{11} — вміст тромбоцитів. * Статеві різниці значущі ($p<0,05$); ** нозологічна різниця значуща ($p<0,05$, $p<0,001$) для пацієнтів тієї ж статі; † статеві різниці на рівні тенденції за t-критерієм Стьюдента, але значуща ($p \approx 0,01$) за точним методом Фішера при порівнянні цілих груп споріднених параметрів. Кольоровий код: **xx** — нозологічне порівняння неможливе з огляду на різний генез мононуклеарів; **xx** — споріднені параметри, порівнювані за точним методом Фішера.

Таблиця 3. Повна матриця парних кореляцій для пацієнтів з В-ХЛЛ за визначеними параметрами

—	y	x_1	x_2	x_3	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}
y	1	0,06	0,19	-0,19	0,53	0,94	0,99	-0,04	-0,01	0,07	-0,07
x_1	0,06	1	0,40	0,32	0,11	0,09	0,04	0,44	-0,13	-0,18	-0,37
x_2	0,19	0,40	1	-0,15	0,21	0,22	0,17	0,11	0,05	-0,20	-0,39
x_3	-0,19	0,32	-0,15	1	-0,13	-0,18	-0,19	0,33	0,05	0,14	0,12
x_5	0,53	0,11	0,21	-0,13	1	0,77	0,42	0,28	0,14	0,24	-0,19
x_6	0,94	0,09	0,22	-0,18	0,77	1	0,88	0,12	0,03	0,17	-0,15
x_7	0,99	0,04	0,17	-0,19	0,42	0,88	1	-0,09	-0,02	0,03	-0,04
x_8	-0,04	0,44	0,11	0,33	0,28	0,12	-0,09	1	-0,05	0,09	-0,22
x_9	-0,01	-0,13	0,05	0,05	0,14	0,03	-0,02	-0,05	1	-0,23	0,15
x_{10}	0,07	-0,18	-0,20	0,14	0,24	0,17	0,03	0,09	-0,23	1	-0,29
x_{11}	-0,07	-0,37	-0,39	0,12	-0,19	-0,15	-0,04	-0,22	0,15	-0,29	1

$n=53$; y — сума ПА (Пут+Спд+Спн); x_1 — загальний вміст лейкоцитів; x_2 — вміст лімфоцитів (%); x_3 — вміст пролімфоцитів (%); x_5 — Пут; x_6 — Спд; x_7 — Спн; x_8 — співвідношення Спд/Спн; x_9 — активність аргінази; x_{10} — вміст гемоглобіну; x_{11} — вміст тромбоцитів. Одиниці вимірювання див. у розділі «Об'єкт і методи дослідження». Кольоровий код: 0,2> p >0,05; $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,0001$.

Таблиця 4. Часткові кореляції за визначеними параметрами для пацієнтів з В-ХЛЛ

	yx_5	yx_6	yx_7
x_1		+	+
x_2	≈	≈	+
x_3	≈	≈	≈
x_5	---	+	+
x_6	+	---	+
x_7	+	+	---
x_8	+	+	+
x_9	+	+	+
x_{10}	≈	+	+
x_{11}	≈	+	+

До табл. 2 включені лише статистично значущі кореляції «у»; знак «+» означає, що частковий коефіцієнт кореляції при залученні відповідного параметра з першого лівого стовпчика є достовірно вищим за відповідний коефіцієнт парної кореляції; знак «≈» означає, що часткова кореляція практично збігається з відповідною парною кореляцією.

Насамперед розглянемо *кореляції між параметрами метаболізму ПА*. Найперше привертає увагу той факт, що співвідношення парних коефіцієнтів кореляції (r) суми ПА (y) з кожним з окремих ПА — Пут (x_5), Спд (x_6) та Спн (x_7) — якісно відповідає співвідношенню абсолютних молярних кількостей (m) відповідних ПА в лімфоцитах пацієнтів з В-ХЛЛ, наведених у табл. 1 та 2 (r_{y,x_5} ; $m_{x_5} < r_{y,x_6}$; $m_{x_6} < r_{y,x_7}$; m_{x_7}). Таке співвідношення відмічається і між окремими фракціями ПА (r_{x_5,x_6} ; $m_{x_6} < r_{x_6,x_7}$; m_{x_7}). Майже вдвічі менша величина коефіцієнта r_{x_5,x_7} порівняно з r_{x_5,x_6} та r_{x_6,x_7} добре узгоджується із загальновідомим фактом, що перетворення Пут→Спн не є прямим, а опосередкованим через Спд. Наведені факти доводять, що за співвідношеннями парних коефіцієнтів кореляції між послідовними продуктами ланцюга ферментативних перетворень, якщо ці коефіцієнти є статистично значущими, можна певною мірою робити висновки щодо кінетичних співвідношень між відповідними ферментативними реакціями.

Співвідношення Спд/Спн (x_8) з достатнім, але не надто високим рівнем достовірності корелює зі вмістом Пут (x_5), у той час як його кореляції з вмістом самих Спд та Спн не достовірні, хоча й відповідні за знаком. Це свідчить про досить високий рівень індивідуальної варіабельності цього співвідношення у хворих на В-ХЛЛ.

Співвідношення Спд/Спн (x_8) зовсім не корелює із сумарним вмістом ПА. Цей факт знадобиться для порівняння з даними, отриманими при ГМЛ(М5) (див. нижче в описі табл. 5).

Активність аргінази (x_9) не має достовірних кореляцій із жодним іншим дослідженим параметром метаболізму ПА. Водночас часткові кореляції (табл. 4) між сумою ПА (y) та кожним з окремих ПА (x_5 , x_6 , x_7) при введенні до розрахунку параметра аргіназної активності є достовірно вищими за відповідні парні кореляції. Це свідчить про незначну, але все ж не нульову роль аргіназного шляху продукції орнітину (попередника Пут і через нього — вищих ПА) у синтезі ПА в мононуклеарах пацієнтів з В-ХЛЛ і добре узгоджується з даними про зниження аргіназної активності в цих клітинах у нелікованих хворих на В-ХЛЛ порівняно з лімфоцитами у контрольних донорів [4].

Досить цікавим є той факт, що часткові кореляції між сумою та кожною з окремих фракцій ПА достовірно підви-

щуються при введенні до розрахунку співвідношення Спд/Спн (див. табл. 4). Для кінетичного пояснення та патогенетичної інтерпретації цього факту потрібні додаткові дослідження.

Корисними для розуміння патогенезу В-ХЛЛ можуть бути *кореляції між параметрами метаболізму ПА в мононуклеарах та гематологічними параметрами крові хворих на В-ХЛЛ*.

Так, рівень загального лейкоцитозу (x_1) достовірно корелює лише зі співвідношенням Спд/Спн (x_8), але не з окремими фракціями ПА.

Процентний вміст лімфоцитів (x_2) у крові хворих на В-ХЛЛ *позитивно* корелює як із сумою ПА, так і з кожною з окремих фракцій ПА. Хоча кожна з парних кореляцій у цьому випадку справджується лише на рівні тенденції ($0,2 > p > 0,05$), достовірність усього комплексу з чотирьох цих показників за точним методом Фішера досить висока ($p < 0,01$). Аналогічні, але *негативні* кореляції відмічають між сумою і фракціями ПА та вмістом пролімфоцитів (x_3) у крові хворих. Крім того, якщо вміст лімфоцитів не корелює зі співвідношенням Спд/Спн, то для пролімфоцитів така кореляція достовірна ($p < 0,05$) і *позитивна*. Сукупність цих даних вказує на те, що підвищення вмісту ПА як таке сприяє прискоренню як проліферації, так і диференціації лімфоцитів, тоді як збільшення співвідношення Спд/Спн пов'язане з гальмуванням їх диференціації.

Вміст гемоглобіну в крові хворих на В-ХЛЛ не має достовірних кореляцій з дослідженими параметрами метаболізму ПА, але на рівні тенденції *позитивно* корелює з вмістом Пут (x_5) та негативно — з активністю аргінази (x_9) у мононуклеарах.

Вміст тромбоцитів у крові хворих на В-ХЛЛ також не має достовірних кореляцій із дослідженими параметрами метаболізму ПА, але на рівні тенденції *негативно* корелює зі вмістом Пут (x_5) і Спд (x_6) та співвідношенням Спд/Спн. У світлі вище викладеного щодо можливого впливу загального вмісту ПА і співвідношення Спд/Спн на проліферацію та диференціацію лімфоцитів ці кореляції можуть бути розцінені як тривіальні.

Інакше, виявлено певні *кореляції між гематологічними параметрами*. Так, вміст тромбоцитів у крові хворих на В-ХЛЛ (x_{11}) із досить високою достовірністю ($p < 0,01$) *негативно* корелює з рівнем загального лейкоцитозу (x_1) та процентним вмістом лімфоцитів (x_2). Подібні ж *негативні* кореляції, але лише на рівні тенденції, виявлені для вмісту гемоглобіну в крові хворих (x_{10}). Відмічено також достовірну ($p < 0,05$) *негативну* кореляцію між вмістом гемоглобіну та тромбоцитів.

Кореляційна матриця для пацієнтів з ГМЛ(М5) (див. табл. 5) істотно відрізняється від такої для пацієнтів з В-ХЛЛ (див. табл. 3).

Найважливіша відмінність полягає в тому, що при збереженні достовірної кореляції між співвідношенням Спд/Спн (x_8) та вмістом Пут (x_5) у мононуклеарах і навіть рівня статистичної значущості цієї кореляції ($p < 0,05$) водночас виявляється відсутня при В-ХЛЛ (див. табл. 3) високодостовірна ($p < 0,01$) *негативна* кореляція між Спд/Спн та сумарним вмістом ПА (y) та ще більш значуща ($p < 0,001$) і також відсутня при В-ХЛЛ (див. табл. 3) *негативна* кореляція між Спд/Спн та вмістом Спн (x_7). Крім того, має місце *негативна* кореляція на рівні тенденції між Спд/Спн та вмістом Спд (x_6), також відсутня при В-ХЛЛ (див. табл. 3).

Таблиця 5. Значення визначених параметрів та матриця парних кореляцій між ними для пацієнтів із ГМЛ(М5)

—	y	x_1	x_2	x_3	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9
Значення	93 ± 20	89 ± 6	69 ± 11	143 ± 49	$2,0 \pm 0,5$	34 ± 7	72 ± 17	$0,7 \pm 0,1$	$1,39 \pm 0,04$
y	1	-0,21	0,22	0,14	-0,21	0,82	0,97	-0,68	0,16
x_1	-0,21	1	0,48	-0,28	-0,02	-0,35	-0,13	-0,13	-0,34
x_2	0,22	0,48	1	-0,21	0,13	0,20	0,20	-0,16	-0,25
x_3	0,14	-0,28	-0,21	1	-0,19	-0,04	0,20	-0,21	-0,07
x_5	-0,21	-0,02	0,13	-0,19	1	0,18	-0,37	0,49	-0,07
x_6	0,82	-0,35	0,20	-0,04	0,18	1	0,65	-0,40	0,06
x_7	0,97	-0,13	0,20	0,20	-0,37	0,65	1	-0,73	0,19
x_8	-0,68	-0,13	-0,16	-0,21	0,49	-0,40	-0,73	1	-0,21
x_9	0,159	-0,34	-0,25	-0,07	-0,07	0,06	0,19	-0,21	1

y — сума ПА (Пут+Спд+Спн); x_1 — вміст гемоглобіну; x_2 — вміст монобластів (%); x_3 — вміст тромбоцитів; x_5 — Пут; x_6 — Спд; x_7 — Спн; x_8 — співвідношення Спд/Спн; x_9 — активність аргінази. Одиниці вимірювання див. у розділі «Об'єкт і методи дослідження». Кольоровий код: **0,2 > p > 0,05**; **p < 0,05**; **p < 0,01**; **p < 0,001**; **p < 0,0001**.

Тобто, на відміну від В-ХЛЛ, при ГМЛ(М5) збільшення сумарного вмісту ПА тісно пов'язане зі зменшенням співвідношення Спд/Спн і навпаки. При цьому середній вміст Пут і Спд в мононуклеарах при В-ХЛЛ і ГМЛ(М5) практично однаковий, тоді як вміст Спн при В-ХЛЛ достовірно більший (див. табл. 1, 2, 5), а співвідношення Спд/Спн, відповідно, достовірно менше. Сукупність цих даних ясно вказує на те, що при збільшенні сумарного вмісту ПА в мононуклеарах ГМЛ(М5), на відміну від В-ХЛЛ, відбувається або вибіркоче гальмування перетворення Спд→Спн, або вибіркоче прискорення зворотного перетворення. Механізми цього явища конче потребують подальшого вивчення.

Ще одна помітна різниця з кореляційною матрицею для пацієнтів з В-ХЛЛ полягає в тому, що жоден із досліджених параметрів метаболізму ПА не має кореляції навіть на рівні тенденції ані з вмістом монобластів (x_2), ані з вмістом тромбоцитів. Водночас вміст Спд (x_6) та активність аргінази (x_9) в мононуклеарах **негативно** корелюють на рівні помірної тенденції з вмістом гемоглобіну в крові хворих.

Нарешті, привертає до себе увагу наявність достовірної ($p < 0,05$) **позитивної** кореляції між вмістом монобластів та гемоглобіну в крові хворих.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведені дослідження свідчать про наявність значних відмінностей у системі метаболізму ПА між фракціями мононуклеарів, виділеними у пацієнтів з В-ХЛЛ та ГМЛ(М5). Цей факт вказує на перспективність продовження подібних досліджень щодо різних форм онкогематологічних захворювань з метою оптимізації застосування модуляторів метаболізму ПА для таргетної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Залеток С.П. (2007) Полиамини — маркеры злокачественного роста и мишень для протитуморной терапии. Автореф. ... докт. дис., Київ, 37 с.
2. Zaletok S., Gulua L., Wicker L. et al. (2015) Green tea, red wine and lemon extracts reduce experimental tumor growth and cancer drug toxicity. *Exp. Oncol.*, 37(4): 262–271.
3. Pirnes-Karhu S., Mantymaa P., Sironen R. et al. (2014) Enhanced polyamine catabolism disturbs hematopoietic lineage commitment and leads to a myeloproliferative disease in mice overexpressing spermidine/spermine N¹-acetyltransferase. *Amino Acids*, 46(3): 689–700.
4. Ahmed M.M., Said Z.S., Montaser S.A. (2014) Chronic myelogenous leukemia: cytogenetic and biochemical consequences and applications for diagnosis and judgment. *J. Cytol. Histol.* DOI: 10.4172/2157-7099.S4-015.
5. Konarska L., Widzyńska I., Zienkiewicz H., Sulek K. (1993) Arginase activity alterations in peripheral blood lymphocytes in the human chronic lymphocytic leukemia. *Acta Biochimica Polonica*, 40(1): 160–163.
6. Tipathi A.K., Chaturvedi R., Ahmad R. et al. (2002) Peripheral blood leukocytes ornithine decarboxylase activity in chronic myeloid leukemia patients: prognostic and therapeutic implications. *Leukemia Res.*, 26(2): 349–354.
7. Gastaut J.A., Tell G. (1987) Treatment of acute myeloid leukemia and blast phase of chronic myeloid leukemia with combination of eflornithine (DFMO) and methyl glyoxalbis-guanil hydrate (methyl-GAG). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 20(4): 344–348.
8. Arruabarena-Aristorena A., Zabla-Letona A., Carracedo A. (2018) Oil for the cancer engine: the cross-talk between oncogenic signaling and polyamine metabolism. *Science Advances*, 4(1): 2606–2617.
9. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А. (2011) Диагностическая онкогематология. Киев: ДИА. 256 с.
10. Gerbaut L. (1991) Determination of erythrocytic polyamines by reversed-phase liquid chromatography. *Clin. Chem.*, 37(12): 2117–2120.
11. Corraliza I.M., Campo M.L., Soler G., Modolell M. (1994) Determination of arginase activity in macrophages: a micromethod. *J. Immunol. Methods*, 174(1–2): 231–235.

Некоторые особенности метаболизма и патогенетических функций полиаминов в мононуклеарах пациентов с хроническим В-лимфоцитарным лейкозом и острым монобластным лейкозом (М5)

А.А. Орловский, О.А. Кленов, В.В. Бентрад, С.В. Гоголь, С.П. Залеток, Л.М. Скляренко, А.С. Полищук

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

Резюме. Цель: сравнительное исследование характеристик метаболизма полиаминов (ПА) в лейкозных

клетках пациентов с хроническим В-лимфоцитарным лейкозом (В-ХЛЛ) и острым монобластным лейкозом (М5) (ОМЛ(М5)), в том числе путем множественного корреляционного анализа связей некоторых из основных характеристик метаболизма ПА между собой и с гематологическими показателями. **Результаты.** Показано, что содержание путресцина (Пут), спермидина (Спд) и спермина (Спн), а также общая активность аргиназы в лейкозных клетках при ОМЛ(М5) существенно ниже, чем при В-ХЛЛ. Вместе с тем соотношение Спд/Спн при ОМЛ(М5) значительно выше, чем при В-ХЛЛ. При В-ХЛЛ половые различия между исследованными показателями метаболизма ПА отсутствуют, тогда как при ОМЛ(М5) средние значения содержания Пут, Спд, Спн и аргиназной активности у женщин ниже, чем у мужчин. **Выводы.** Корреляционная матрица исследованных параметров метаболизма ПА и гематологических показателей при ОМЛ(М5) имеет ряд принципиальных отличий от аналогичной матрицы при В-ХЛЛ. Эти отличия свидетельствуют о неодинаковых механизмах участия ПА в патогенезе В-ХЛЛ и ОМЛ(М5).

Ключевые слова: лейкоз; полиамины; метаболизм; корреляционный анализ.

Certain features of polyamine metabolism and pathogenetic functions in the mononuclear cells of the patients with chronic B-lymphocytic leukemia and acute monoblastic leukemia (M5)

O.A. Orlovsky, O.O. Klenov, V.V. Bentrads, S.V. Gogol, S.P. Zaletok, L.M. Sklyarenko, A.S. Polischuk

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv

Summary. Aim: a comparative study of the polyamines (PA) metabolic characteristics in the chronic B-lymphocytic leukemia (B-CLL) and acute monoblastic leukemia (M5) (AML(M5)) mononuclear cells, including multiple correlation analysis of the relations between the PA metabolic characteristics between one another and with certain hematologic parameters. **Results.** The putrescine (Put), spermidine (Spd) and spermine (Spn) content, as well as total arginase activity, was shown to be significantly lower in the AML(M5) than in the B-CLL mononuclear cells. At the same time, Spd/Spn ratio was essentially higher in AML(M5) than in B-CLL. In B-CLL, the sexual difference between the PA metabolic characteristics was absent. In contrary, in AML(M5) the average content of Put, Spd and Spn, as well as total arginase activity, was lower in women than in men. **Conclusions.** The correlation matrices of the hematologic and PA metabolic parameters for B-CLL and AML(M5) mononuclear cells were quite different, and this shows essential differences in the PA involvement into the B-CLL and AML(M5) pathogenesis.

Key words: leukemia; polyamines; metabolism; correlation analysis.

Адреса:

Орловський Олексій Аркадійович
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.С. Кавецького НАН України
Тел.: (044) 259-91-95
E-mail: orlovaleks1955@ukr.net

Correspondence:

Orlovskiy Oleksiy
45 Vasylykivska str., Kyiv 03022
R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine
Tel.: (044) 259-91-95
E-mail: orlovaleks1955@ukr.net