

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-006.441

Жуковская Е.В.¹, Коробейникова Т.В.², Карелин А.Ф.¹, Гончаров А.П.², Рахаев Д.С.², Литвицкий П.Ф.²

Изменение содержания в сыворотке крови свободных аминокислот у детей с острым лимфобластным лейкозом и лимфомами после химиотерапии

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,

117997, Москва ул. Саморы Машела, д. 1;

²ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),

119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Введение. Гемобластозы составляют треть всех видов опухолей у детей. В патогенезе многих злокачественных новообразований все чаще выявляется существенная роль изменений аминокислотного профиля у пациентов. **Цель работы** – изучение содержания свободных аминокислот в сыворотке крови у детей после курса химиотерапии острого лимфобластного лейкоза и лимфом агрессивного течения.

Методика. В исследование включено 155 детей и подростков – 59 девочек и 96 мальчиков в возрасте от 4 до 17 лет. Все пациенты находились в состоянии стойкой ремиссии острого лимфобластного лейкоза и лимфом (коды заболеваний по МКБ-10: С 91, С 81-84, соответственно). В сыворотке крови определяли концентрацию 25 свободных аминокислот методом ВЭЖХ.

Результаты. Установлено статистически значимое снижение в сыворотке крови уровня цитруллина (у 23% пациентов) и метионина (у 42 %). Избыток содержания аспарагиновой кислоты в сыворотке крови отмечен у 69% детей. У 42% был повышен уровень глутаминовой кислоты. Содержание серина значительно превышало норму у 96% пациентов; пролина и тирозина у 31 и 81%, соответственно.

Заключение. Существенное повышение в сыворотке крови уровней аспарагиновой и глутаминовой кислот, серина, пролина и тирозина свидетельствует о дисбалансе соотношения аминокислот у пациентов с гемобластозами и лимфомами в анамнезе. В связи с этим, требуется дальнейшая оптимизация стратегии антибластомной терапии, в том числе направленной на нормализацию содержания в крови указанных аминокислот. Снижение концентрации аминокислоты цитруллина, вырабатываемой энтероцитами тонкой кишки, связано, как правило, с токсическим поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в результате химиотерапии.

Ключевые слова: аминокислоты; гемобластозы; лимфобластный лейкоз; лимфомы; химиотерапия

Для цитирования: Жуковская Е.В., Коробейникова Т.В., Карелин А.Ф., Гончаров А. П., Рахаев Д.С., Литвицкий П.Ф. Изменение содержания в сыворотке крови свободных аминокислот у детей с острым лимфобластным лейкозом и лимфомами после химиотерапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(3): 25-33.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.25-33

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Жуковская Е.В., Карелин А.Ф.; сбор материала – Гончаров А.П.; техническая подготовка материала к публикации – Рахаев Д.С.; написание текста – Коробейникова Т.В.; редактирование – Литвицкий П.Ф. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Жуковская Елена Вячеславовна, e-mail: elena_zhukovskay@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития исследовательских центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» 075-15-2020-926.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.06.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Zhukovskaja E.V.¹, Korobejnikova T.V.², Karelin A.F.¹, Goncharov A.P.², Rahaev D.S.², Litvickiy P.F.²

Changes in free amino acid concentrations in blood serum of children with acute lymphoblastic leukemia and lymphomas after chemotherapy

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Samory Mashela St. 1, Moscow 117997, GSP-7, Russian Federation;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

Hemoblastosis comprises a third of all tumors in children. Changes in the amino acid profile play a huge role in the pathogenesis of various malignant neoplasms, as recent research has demonstrated.

Aim: To study free amino acid concentrations in blood serum of children with acute lymphoblastic leukemia and lymphomas after chemotherapy.

Methods. 155 children and teenagers, 59 females and 96 males, 4 to 17 years old, were included in the study. All patients were in sustained remission of acute lymphoblastic leukemia and lymphoma (ICD-10 disease codes: C 01, C 81-84. The serum concentration of 25 free amino acids was analyzed with HPLC.

Results. There was a significant decrease in some free amino acid concentrations in serum compared to reference values, specifically citrulline (23% of cases) and methionine (42% of cases). Excess serum aspartic acid was observed in 69% of patients, and 42% had elevated glutamic acid. Serum serine exceeded its normal values in 96% of patients, and proline and tyrosine exceeded normal values in 31% and 81% of patients, respectively.

Conclusion. The increases in serum concentrations of aspartic and glutamic acids, serine, proline, and tyrosine indicate disbalance of the amino acid profile of patients with hemoblastosis. Further research on chemotherapy effectiveness is required with the exclusion of these amino acids from the diet. A decrease in the concentration of citrulline, an amino acid produced by enterocytes of small intestine, is more likely related to toxic damage of the gastrointestinal tract mucosa after chemotherapy.

Keywords: amino acids; hemoblastosis; lymphoblastic leukemia; lymphomas; chemotherapy

For citation: Zhukovskaja E.V., Korobejnikova T.V., Karelin A.F., Goncharov A. P., Rahaev D.S., Litvickiy P.F. Changes in free amino acids content in blood serum of children with acute lymphoblastic leukemia and lymphomas after chemotherapy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 25-33. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.25-33

Author's contribution: research concept and design – Zhukovskaja E.V., Karelin A.F.; Data collection – Goncharov A.P.; Technical data preparation for publication – Rahaev D.S.; text writing – Korobejnikova T.V.; editing – Litvickiy P.F. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Elena V. Zhukovskaja*, Doctor of Medical Sciences, professor, head of «late anticancer treatment effects research department» in therapeutic rehabilitation center «Russkoe pole», Dmitry Rogachev National Medical Research Center; 1 Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russia, e-mail: elena_zhukovskay@mail.ru

Information about authors:

Zhukovskaja E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6889-7105>

Korobejnikova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-1373-6354>

Goncharov A. P., <https://orcid.org/0000-0001-5779-5463>

Rahaev D.S., <https://orcid.org/0000-0003-0124-5897>

Litvickiy P.F., <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Financing. This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers "Digital biodesign and personalized healthcare" 075–15-2020–926.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 01.06.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

Введение

Для злокачественных клеток характерен атипизм метаболизма, что способствует их выживанию, пролиферации, инвазии и метастазированию. Метаболические изменения включают активацию аэробного гликолиза, снижение эффективности окислительного

фосфорилирования, повышенное образование промежуточных продуктов биосинтеза и многие другие. Это обеспечивает для опухоли различные преимущества в сравнении с нормальными клетками [1].

В настоящее время в литературе обсуждается положение о существенной роли аминокислот и как метаболитов, и как регуляторов обмена веществ для обе-

спечения онкогенеза. В патогенезе многих злокачественных новообразований, в том числе гемобластозов и лимфом, выявлена важная роль изменений метаболизма аминокислот [2-4]. Известно, что клетки новообразований обладают повышенными потребностями в таких веществах как глюкоза и аминокислоты, которые позволяют им поддерживать высокую пролиферативную активность. С учетом этой особенности опухолей, в качестве одного из направлений антибластомной терапии используют ограничение нутриентов, необходимых для развития опухолей [5]. Увеличение удельного веса гликолиза в энергообеспечении злокачественных клеток и, следовательно, потребления ими глюкозы, характерно для многих из них (эффект Варбурга). В связи с этим фактом, лимитирование поступления глюкозы в организм используют для торможения опухолевого роста. Однако, при этом выявлено негативное действие и на нормальные клетки, которые лишаются основного энергетического субстрата [6].

У пациентов с новообразованиями синтез заменимых аминокислот обычно сохраняется в здоровых клетках, но утрачивается или подавлен в малигнизированных, что позволяет использовать этот факт при разработке стратегии противоопухолевой терапии [7].

Считается, что именно аминокислоты, а не глюкоза, составляют основной источник углерода в пролиферирующих клетках, что подчеркивает значимую роль аминокислот для развития опухолей [8]. В злокачественных клетках выявлено повышенное потребление заменимых аминокислот, превышающее их реальное наличие в организме, что приводит к зависимости от поступления таких аминокислот из экзогенных источников и изменению уровня и/или активности ферментов, которые катализируют синтез аминокислот и/или их катаболизм [8, 9]. Многие малигнизированные клетки не продуцируют достаточного количества заменимых аминокислот для поддержания своего роста, что ведет к использованию их внеклеточных источников. Истощение запасов нутриентов приводит к аминокислотному голоданию, торможению роста и гибели клеток новообразования [10]. Снижение, с лечебной целью, уровня аминокислот в организме онкологических больных достигается в результате усиления их катаболизма с использованием рекомбинантных или синтезированных ферментов человека [10, 11].

Одним из способов направленного усиления катаболизма аминокислот является применение аспарагиназы, которое началось еще в 1970-х годах и является до настоящего времени важным компонентом полихимиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом. Аспарагиназа обеспечивает антилейкемиче-

ский эффект за счет снижения концентрации аспарагина, катализируя его гидролиз с образованием аспарагиновой кислоты и аммиака, лишая раковые клетки этой аминокислоты. Длительный дефицит аспарагина ведет к снижению синтеза белка и, в конечном итоге, к инициации апоптоза клеток новообразования. В ряде лейкозных бластов отмечено также отсутствие или очень низкий уровень аспарагин-синтетазы: фермента, который катализирует синтез аспарагина *de novo* [12, 13]. Кроме противоопухолевой терапии ферментными препаратами, активно изучается также возможность исключения аминокислот из нутритивной поддержки с использованием элиминационных подходов в диетотерапии [14].

По данным Международной ассоциации раковых регистров лейкозы и лимфомы в совокупности находятся на первом месте среди всех диагностированных злокачественных новообразований у детей и молодых людей в возрасте до 20 лет [15]. Рост числа заболевших и значительные успехи противоопухолевой терапии приводят к существенному увеличению численности населения, излеченного в детстве от новообразований. Вместе с тем, учитывая ограниченную селективность цитотоксических препаратов, практически невозможно избежать нежелательных – токсических эффектов лечения. Выявление нарушений метаболического гомеостаза и их коррекция являются важной составляющей реабилитационных мероприятий по обеспечению оптимального качества жизни пациентов с гемобластомами.

В настоящей работе поставлена цель – исследование изменения уровня свободных аминокислот в сыворотке крови у детей, перенесших химиотерапию при остром лимфобластном лейкозе и лимфомах.

Методика

Моноцентровое поперечное исследование выполнено в 2019-2021 гг. Обследуемая группа включала 59 девочек и 96 мальчиков в возрасте от 4 до 17 лет. Всем им проводили реабилитационные мероприятия в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ России. Все пациенты находились в стойкой ремиссии острого лимфобластного лейкоза и лимфом (коды заболеваний по МКБ-10 С 91, С 81-84, соответственно). Продолжительность ремиссии составляла $2 \pm 0,7$ года. Лечение пациентов проводили в соответствии с протоколами МБ (Москва-Берлин) и БФМ (Берлин-Франкфурт-Мюнстер). Учитывая, что опухолевым субстратом гемобластозов и лимфом являются трансформированные

гемопозитические клетки лимфоидной линии дифференцировки, независимо от варианта протокола противоопухолевой терапии у пациентов применяли комбинацию таких препаратов, как винкристин, кортикостероиды, антрациклины, метотрексат, аспарагиназа, цитозар, циклофосфан, 6-меркаптопурин.

У всех пациентов определяли в сыворотке крови содержание 25 свободных аминокислот [аланин (Ala), альфа-аминоасляная к-та (Aab), аргинин (Arg), аспарагин (Asn), аспарагиновая к-та (Asp), валин (Val), гидроксипролин (Hupro), гистидин (His), глицин (Gly), глутаминовая к-та (Glu), глутамин (Gln), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), орнитин (Orn), пролин (Pro), серин (Ser), таурин (Tau), тирозин (Tyr), треонин (Thr), триптофан (Trp), фенилаланин (Phe), фосфосерин (Pser), цитруллин (Cit)]. Исследование методом ВЭЖХ выполняли на хроматографе Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies Ltd., Германия) со спектрофотометрическим детектором при длине волны 254 нм по методике Waters PicoTag с использованием колонки C18 300x4.6 мм (Waters Corporation, США). Технология PicoTag основана на методе предколоночной дериватизации аминокислот фенилизотиоцианатом (PITC) с последующим разделением производных при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой. Результаты исследования сравнивали с референтными, которые были получены путем обработки результатов анализов 1200 детей без онкологических заболеваний в анамнезе (25–75 процентиля), прошедших обследование в АНО «Центр биотической медицины» в период с 2017 по 2021 гг. Исследование выполнено по международным правилам работы с биоматериалом людей.

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (Statsoft, ОК, США). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test) для данных, характеризующихся отличным от нормального распределением.

Результаты

Аминокислотный статус детей с гемобластозами в анамнезе представлен в **таблице 1**.

Из данных таблицы 1 видно наличие более высокой концентрации в сыворотке крови у больных гемобластозами аспарагиновой кислоты, серина и тирозина, что согласуется с данными литературы [8, 16].

В **таблице 2** приведены данные об отклонении от референтных значений содержания свободных

аминокислот в сыворотке крови у пациентов с гемобластозами.

Установлено, что у детей с гемобластозами наблюдалось статистически значимое, по сравнению с референтными интервалами, снижение в сыворотке крови уровня аминокислот цитрулина (в 23% случаев, $p < 0,000045$) и метионина (42 %, $p < 0,043$).

Избыток аспарагиновой кислоты в сыворотке крови выявлен у 69% детей ($p < 0,0000001$). У 42% обследованных был существенно ($p < 0,0000001$) повышен уровень глутаминовой кислоты. Содержание серина превышало норму у 96% ($p < 0,000003$); пролина ($p < 0,0073$) и тирозина ($p < 0,00053$) у 31 и 81% исследуемых, соответственно.

Обсуждение

Полученные в настоящей работе данные согласуются с результатами исследований, указывающих на повышение содержания в сыворотке крови онкологических пациентов перечня аминокислот, снижение концентрации которых может привести к гибели опухолевых клеток. Это положение является основанием для рекомендации по использованию указанных данных при лечении пациентов с гемобластозами.

Нами не выявлено у пациентов с гемобластозами повышения в сыворотке крови уровня аспарагина, однако зарегистрирован повышенный уровень предшественника аспарагина – аспарагиновой кислоты (аспартата) у 69% детей. Известно, что аспартат – форма аспарагиновой кислоты, которая необходима для синтеза белка и нуклеиновых кислот, а также используется в цикле образования мочевины. Синтез аспартата связан с процессом клеточного дыхания и низкие уровни этой аминокислоты могут ограничивать рост опухолей в условиях гипоксии [16].

В настоящем исследовании установлено также повышение в сыворотке крови концентрации глутаминовой кислоты (глутамата). Известно, что глутамин и его непосредственный метаболит глутамат, способны к стимуляции процесса пролиферации опухолевых клеток посредством биохимических превращений и участия в цикле Кребса. Глутаминаза – фермент, участвующий в катаболизме глутамина, превращает глутамин в глутамат. При этом, ингибирование активности глутаминазы тормозит рост новообразований [17]. Глутаминазы катализируют глутаминализ в митохондриях, регулируя окислительное фосфорилирование, редокс-потенциал и клеточный метаболизм в опухолях. Глутамин и глутамат могут работать как сигнальные молекулы, влияющие на окислительно-восстановительные и биоэнергетические пути в новообразова-

ниях [18]. Показано, что глутамин является ключевым компонентом биосинтеза нуклеотидов, а также необходим для образования глутатиона в клетках [16]. Глутатион является ключевым компонентом антиоксидантной системы клеток, защищающей от эффектов избытка цитотоксических активных форм кислорода, а также служит кофактором ферментов глутатионпероксидаз, которые катализируют разрушение неорганических и органических перекисей [19, 20]. В ряде работ показана положительная связь между повышенным уровнем глутатиона и хеморезистентностью при остром миелоидном и лимфобластном лейкозе у детей и взрослых [21, 22]. В условиях гипоксии глутамин и глутамат способствуют синтезу липидов [16].

Кроме того, глутамин способствует синтезу *de novo* ряда заменимых аминокислот, таких как аспарагин, глутамат, пролин, аспарат, серин, аланин и орнитин [23].

В настоящее время установлено, что метаболизм таких аминокислот как глутамин и аспарагин тесно взаимосвязан. Раковые клетки, лишенные глутамина, способны к его образованию путем использования экзогенного аспарагина [24]. Аспарагинсинтетаза – фермент, катализирующий АТФ-зависимый синтез аспарагина и глутамата из аспартата и глутамина. При гемобластозах наблюдается повышение активности этого фермента, что делает раковые клетки устойчивыми к лечению L-аспарагиназой [8]. Следовательно, выявленное в нашей работе повышение уровня аспарта-

Таблица 1/ Table 1

Концентрация аминокислот в сыворотке крови детей с гемобластозами в анамнезе**Amino acids serum concentration in children with hemoblastoses in anamnesis**

Аминокислоты Amino acids	Медиана (min/max), ммоль/л Median (min/max), μmol/l	25-процентиль 25-percentile	75-процентиль 75-percentile	Референтный интервал Reference interval
Aab	24,5 (6,5-42)	18	33	10-40
Ala	308 (128-766)	290	460	200-600
Arg	93 (45-218)	74	114	45-200
Asn	57 (33-101)	53	72	40-120
Asp	27 (11-42)	15	31	5-30
Cit	47 (24-74)	40	55	35-65
Gln	421 (247-920)	375	488	300-700
Glu	90 (40-200)	61	106	25-120
Gly	372 (249-700)	344	388	250-500
His	58 (23-104)	49	65	35-100
Hpro	19 (10-46)	16	25	6-35
Ile	70 (39-154)	59	86	35-100
Leu	127 (65-205)	113	152	75-190
Lys	214 (83-337)	161	263	100-275
Met	46 (37-70)	43	49	45-65
Orn	72 (39-173)	62	87	40-130
Phe	71 (28-149)	58	87	35-100
Pro	218 (141-505)	178	388	110-350
Pser	83 (33-154)	64	95	25-95
Ser	107 (70-182)	93	120	60-110
Tau	78 (51-120)	70	92	50-100
Thr	117 (66-217)	92	131	80-200
Trp	69 (26-124)	58	80	30-80
Tyr	109 (53-166)	99	124	50-120
Val	146 (57-274)	124	193	95-225

та может быть связано с взаимными метаболическими превращениями глутамина и аспартата.

Пролин, глутамин, аспарагин и аргинин являются условно незаменимыми аминокислотами. Они могут синтезироваться в организме человека, но обладают эссенциальностью для интенсивно пролиферирующих клеток, таких как раковые. Метаболические пути этой группы условно незаменимых аминокислот (Pro, Gln, Asn и Arg) взаимосвязаны и их обозначают как «метаболическая ось или петля Pro–Gln–Asn–Arg».

В результате реакций в этой «оси» происходит биосинтез многих незаменимых аминокислот и метаболитов, в том числе и в злокачественных новообразованиях. Указанные закономерности согласуются с полученными нами ранее результатами: уровни Pro, Gln, Asn и Arg были повышены у обследуемых пациентов [25].

В ходе настоящего исследования установлено также превышение содержания серина в сыворотке крови у 96% пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лимфомами. Серин – заменимая аминокислота,

Таблица 2/Table 2

Отклонения от референтных значений (в %) содержания аминокислот в сыворотке крови у детей с гемобластозами

Amino acids serum concentration deviations from the reference values (%) in children with hemoblastoses

Аминокислота Amino acid	Отклонения от нижней границы референтного интервала, % Deviations from the lower limit of the reference range, %	Отклонения от верхней границы референтного интервала, % Deviations from the upper limit of the reference range, %	p-value
Aab	7,7	3,8	
Ala	15,4	19,2	
Arg	3,8	3,8	**
Asn	7,7	3,8	**
Asp	0,0	69,2	***
Cit	23,1	3,8	***
Gln	15,4	11,5	
Glu	0,0	42,3	***
Gly	3,8	15,4	*
His	3,8	11,5	
Hypro	0,0	15,4	**
Ile	0,0	23,1	**
Leu	7,7	15,4	
Lys	11,5	23,1	
Met	42,3	26,9	*
Orn	3,8	19,2	**
Phe	7,7	15,4	*
Pro	0,0	30,8	**
Pser	7,7	61,5	***
Ser	0,0	96,2	***
Tau	0,0	15,4	***
Thr	19,2	7,7	
Trp	7,7	30,8	
Tyr	0,0	80,8	**
Val	23,1	15,4	*

Примечание/Note. * – p <= 0,05; ** – p <= 0,01; *** – p <= 0,001.

так как многие клетки способны ее синтезировать *de novo* из глюкозы или глицина [16]. Основная роль Ser заключается в обеспечении атомами углерода фолатного цикла при синтезе нуклеотидов. Серин является действующим предшественником широкого спектра биосинтетических реакций, способствует синтезу липидов в качестве головной группы и служит праймером синтеза сфинголипидов [23]. Доступность серина является лимитирующим фактором для этих процессов, поскольку его недостаток тормозит синтез сфинголипидов и пролиферацию раковых клеток у человека [8]. Метаболизм серина часто нарушается у пациентов с новообразованиями, однако влияние этой аминокислоты на рост и развитие опухолей остается спорным [7, 26]. В ряде исследований показано, что пролиферация клеток новообразования зависит от присутствия экзогенного серина. Это позволяет считать серин важной мишенью при разработке стратегии антибластомной терапии [16].

В нашей работе у 81% обследуемых с острым лимфобластным лейкозом и лимфомами выявлено повышение уровня аминокислоты тирозина. Нарушение обмена тирозина также характерно для детей раннего возраста с онкопатологией [27]. Тирозин – это заменимая ароматическая аминокислота, синтезируемая из незаменимой аминокислоты фенилаланина. Известно, что в клетках млекопитающих фосфорилирование тирозина участвует в формировании внутриклеточных сигналов и в регуляции активности ряда ферментов [28]. Проведенный М. Taddei и соавт. в 2020 г. анализ литературных данных, показал, что фосфорилирование тирозина является часто реализуемой реакцией посттрансляционной модификации, способствующей формированию метаболического атипизма раковых клеток [29].

Трансмембранные рецепторные тирозинкиназы представляют особый интерес с позиций лечебной онкологической практики [30]. Большое количество препаратов для таргетной антибластомной терапии – это средства, ингибирующие тирозинкиназы [31]. При лечении гемобластозов все чаще находят применение высокоселективные целевые ингибиторы тирозинкиназ. Это показано для острого и хронического миелолейкоза [32], а также лимфобластного лейкоза [33]. Высокоселективные ингибиторы тирозинкиназ подавляют клеточные аберрантные сигнальные пути, регулируемые тирозинкиназами, участвующими в процессах пролиферации, метастазирования и роста злокачественных клеток [34].

В нашем исследовании у пациентов с гемобластомами обнаружен также дефицит незаменимой ами-

нокислоты метионина. Т. Sugimura и соавт. в 1959 г. впервые описали метиониновую зависимость роста карциносаркомы Walker-256 у крыс с пониженным содержанием метионина в их рационе [35]. Метиониновая зависимость [или эффект Хоффмана (Hoffman effect)] свойственна и ряду опухолей человека: лейкозов, аденокарциномы молочной железы, нейробластом и некоторых других [36]. Эта зависимость связана с повышенной чувствительностью указанных новообразований к дефициту метионина. Это явление характеризуется неспособностью клеток ряда опухолей пролиферировать в присутствии его метаболического предшественника – гомоцистеина, в то время как на пролиферацию неопухолевых клеток эти условия не влияют [37, 38]. *In vitro* получены прямые доказательства того, что ограничение содержания метионина в рационе питания закономерно приводит к избирательной гибели клеток новообразования по сравнению с нормальными, что в комбинации с определенными химиопрепаратами рассматривается как многообещающая противоопухолевая стратегия [39, 40].

Известно, что цитруллин – аминокислота, вырабатываемая в основном энтероцитами тонкой кишки [41]. Вместе с тем, доказана высокая цитотоксичность многих, в том числе антибластомных, химиопрепаратов и лучевой терапии на слизистую оболочку ЖКТ [42]. Обнаруженный в нашем исследовании дефицит цитруллина сочетается с признаками альтерации слизистой оболочки тонкой кишки после цикла противоопухолевой терапии [43].

Заключение

Полученные в настоящем исследовании фактические данные свидетельствуют о закономерном повышении уровня ряда свободных аминокислот (аспарагиновой, глутаминовой, серина, пролина и тирозина) в сыворотке крови пациентов с гемобластомами. Это дает основания считать актуальными исследования эффективности антибластомной терапии с применением, например, диетологической депривации [44] указанных аминокислот в комплексном лечении гемобластозов. Устранение дисбаланса аминокислот у таких пациентов после достижения ими ремиссии может рассматриваться в качестве профилактики рецидива заболевания. В целом, для установления причин и последствий указанных выше особенностей обмена аминокислот у детей с гемобластомами, находящимися в длительной ремиссии, необходима тщательная оценка их метаболического гомеостаза.

Литература

(п.п. 1; 3–18; 20–26; 28–36; 38–40; 42; 43

см. References)

2. Тарханов А.А., Дорощев А.В., Ковальчук Л.А. Региональные особенности дисбаланса биогенных макро- и микроэлементов, и свободных аминокислот в сыворотке крови у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. *Вестник ОГУ*. 2011; 15: 136–40.
19. Борисенко О.А., Бушма М.И., Басалай О.Н., Радковец А.Ю. Биологическая роль глутатиона. *Медицинские новости*. 2019; 7(298): 3–8.
27. Байкова В.Н., Сотникова Е.Н., Дурнов Л.А., Раушенбах М.О. Значение нарушений обмена тирозина в развитии врожденных опухолей. 1991. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-narusheniy-obmena-tirozina-v-razvitiy-vrozhdennyh-opuholey> (Accessed 31 May 2022).
37. Покровский В.С., Давыдов Д.Ж., Ануфриева Н.В., Жданов Д.Д., Ревтович С.В., Морозова Е.А. и др. Нарушенный метаболизм метионина в злокачественных клетках - потенциальная мишень для противоопухолевой терапии. Клиническая онкогематология. *Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2017; 10(3): 324–32.
41. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А., Бабанова А.А., Бауло Е.В., Парфенов А.И. Роль неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов и повышенной проницаемости в патогенезе целиакии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17(4): 68–75
44. Семенова В.В., Лисица Т.С., Наседкина Т.В. Роль клинической генетики в диагностике, лечении и профилактике онкологических заболеваний у пациентов детского возраста. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2020; 2: 59–69.
10. Tabe Y., Lorenzi P.L., Konopleva M. Amino acid metabolism in hematologic malignancies and the era of targeted therapy. *Blood*. 2019; 134(13): 1014–23.
11. Pokrovsky V.S., Chepikova O.E., Davydov D.Z., Zamyatin A.A., Lukashev A.N., Lukasheva E.V. Amino Acid Degrading Enzymes and their Application in Cancer Therapy. *Curr Med Chem*. 2019; 26(3): 446–64.
12. Salzer W., Bostrom B., Messenger Y., Perissinotti A.J., Marini B. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(8): 1797–806.
13. Freire D.A., Lisboa Magalhaes I.C., Tramontina Florean E.O.P., Florindo Guedes M.I. A Patent Review on the Use of L-Asparaginase in the Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia. *Recent Adv Drug Deliv Formul*. 2021; 15(1): 37–45.
14. Weber D.D., Aminazdeh-Gohari S., Kofler B. Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging*. 2018; 10(2): 164–5.
15. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 719–31.
16. Kanarek N., Petrova B., Sabatini D.M. Dietary modifications for enhanced cancer therapy. *Nature*. 2020; 579(7800): 507–17.
17. Akins N.S., Nielson T.C., Le H.V. Inhibition of Glycolysis and Glutaminolysis: An Emerging Drug Discovery Approach to Combat Cancer. *Curr Top Med Chem*. 2018; 18(6):494–504.
18. Mates J.M., Campos-Sandoval J.A., de Los Santos-Jimenez J., Marquez J. Glutaminases regulate glutathione and oxidative stress in cancer. *Arch Toxicol*. 2020; 94(8): 2603–23.
19. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalaj O.N., Radkovec A.Ju. The biological role of glutathione. *Medicinskie novosti*. 2019; 7(298): 3–8. (in Russian)
20. Zhou C., Hu H., Zheng Z., Chen C., Li Y., Li B., et al. Association between GPX3 promoter methylation and malignant tumors: A meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2019; 215(7): 152443.
21. Kearns P.R., Pieters R., Rottier M.M., Pearson A.D., Hall A.G. Raised blast glutathione levels are associated with an increased risk of relapse in childhood acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001; 97(2): 393–8.
22. Maung Z.T., Hogarth L., Reid M.M., Proctor S.J., Hamilton P.J., Hall A.G. Raised intracellular glutathione levels correlate with in vitro resistance to cytotoxic drugs in leukaemic cells from patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1994; 8(9): 1487–91.
23. Garcia-Bermudez J., Williams R.T., Guarecuco R., Birsoy K. Targeting extracellular nutrient dependencies of cancer cells. *Mol Metab*. 2020; 33: 67–82.
24. Pavlova N.N., Hui S., Ghergurovich J.M., Fan J., Intlekofer A.M., White R.M., et al. As Extracellular glutamine levels decline, asparagine becomes an essential amino acid. *Cell Metab*. 2018; 27(2): 428–438.e5.
25. Kuo M.T., Chen H.H.W., Feun L.G., Savaraj N. Targeting the proline-glutamine-asparagine-arginine metabolic axis in amino acid starvation cancer therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(1): 72.
26. Choi B.H., Coloff J.L. The Diverse Functions of Non-Essential Amino Acids in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(5): 675.
27. Bajkova V.N., Sotnikova E.N., Durnov L.A., Raushenbah M.O. The significance of tyrosine metabolism disorders in the development of congenital tumors. 1991. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-narusheniy-obmena-tirozina-v-razvitiy-vrozhdennyh-opuholey> (Accessed 31 May 2022). (in Russian)

References

1. Li M., Teater M.R., Hong J.Y., Park N.R., Duy C., Shen H., et al. Translational Activation of ATF4 through Mitochondrial Anaplerotic Metabolic Pathways Is Required for DLBCL Growth and Survival. *Blood Cancer Discov*. 2022; 3(1): 50–65.
2. Tarhanov A.A., Doroshchev A.V., Koval'chuk L.A. Regional features of the imbalance of biogenic macro- and microelements, and free amino acids in the blood serum of women with benign breast diseases. *Vestnik OGU*. 2011; 15: 136–40. (in Russian)
3. Jones C.L., Stevens B.M., D'Alessandro A., Reisz J.A., Culp-Hill R., Nemkov T., et al. Inhibition of Amino Acid Metabolism Selectively Targets Human Leukemia Stem Cells. *Cancer Cell*. 2018; 34(5): 724–40.
4. Ananieva E.A., Wilkinson A.C. Branched-chain amino acid metabolism in cancer. *Curr Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2018; 21(1): 64.
5. Wang Z., Xie Q., Zhou H., Zhang M., Shen J., Ju D. Amino Acid Degrading Enzymes and Autophagy in Cancer Therapy. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 582587.
6. Endicott M., Jones M., Hull J. Amino acid metabolism as a therapeutic target in cancer: a review. *Amino Acids*. 2021; 53(8): 1169–79.
7. Vettore L., Westbrook R.L., Tennant D.A. New aspects of amino acid metabolism in cancer. *Br J. Cancer*. 2020; 122(2): 150–6.
8. Lukey M.J., Katt W.P., Cerione R.A. Targeting amino acid metabolism for cancer therapy. *Drug Discov Today*. 2017; 22(5): 796–804.
9. Fung M.K.L., Chan G.C. Drug-induced amino acid deprivation as strategy for cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 144.

28. Esteban-Villarrubia J., Soto-Castillo J.J., Pozas J., San Román-Gil M., Orejana-Martín I., Torres-Jiménez J., et al. Tyrosine Kinase Receptors in Oncology. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8529.
29. Taddei M.L., Pardella E., Pranzini E., Raugèi G., Paoli P. Role of tyrosine phosphorylation in modulating cancer cell metabolism. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020; 1874(2): 188442.
30. Hunter T. The genesis of tyrosine phosphorylation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(5): a020644.
31. Saraon P., Pathmanathan S., Snider J., Lyakisheva A., Wong V., Stagljar I. Receptor tyrosine kinases and cancer: oncogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Oncogene.* 2021; 40(24): 4079-93.
32. Luciano L., Annunziata M., Attolico I., Di Raimondo F., Maggi A., Malato A., et al. The multi-tyrosine kinase inhibitor ponatinib for chronic myeloid leukemia: Real-world data. *Eur J Haematol.* 2020; 105(1): 3-15.
33. Chiaretti S., Messina M., Foa R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? *Cancer.* 2019; 125(2): 194-204.
34. Poliakova M., Aebersold D.M., Zimmer Y., Medova M. The relevance of tyrosine kinase inhibitors for global metabolic pathways in cancer. *Mol Cancer.* 2018; 17(1): 27.
35. Sugimura T., Birnbaum S.M., Winitz M., et al. Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. VIII. The forced feeding of diets each lacking in one essential amino acid. *Arch Biochem Biophys.* 1959; 81(2): 448-55.
36. Hoffman R.M., Stern P.H., Coalson D.W., Douglas W.C., Erbe R.W. Altered Methionine Metabolism in Cancer Cells. In: Hoffman, R. (eds) Methionine Dependence of Cancer and Aging. *Methods in Molecular Biology.* 2019; 1866: 13-26.
37. Pokrovskij V.S., Davydov D.Zh., Anufrieva N.V., Zhdanov D.D., Revtovich S.V., Morozova E.A., et al. Impaired methionine metabolism in malignant cells is a potential target for antitumor therapy. *Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2017; 10(3): 324-32. (In Russian)
38. Hoffman R.M. Is the Hoffman Effect for Methionine Overuse Analogous to the Warburg Effect for Glucose Overuse in Cancer? *Methods Mol Biol.* 2019; 1866: 273-8.
39. Chaturvedi S., Bertino J.R. Methods to Study the Role of Methionine-Restricted Diet and Methioninase in Cancer Growth Control. *Methods Mol Biol.* 2019; 1866: 1-12.
40. Kaiser P. Methionine Dependence of Cancer. *Biomolecules.* 2020; 10(4): 568.
41. Bykova S.V., Sabel'nikova E.A., Novikov A.A., Babanova A.A., Baulo E.V., Parfenov A.I. The role of noninvasive markers of enterocyte damage and increased permeability in the pathogenesis of celiac disease. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2021; 17(4): 68-75. (In Russian)
42. Ouaknine K.J., Helly de Tauriers P., Duménil C., Neveux N., Dumoulin J., Giraud V., et al. Role of antibiotic use, plasma citrulline and blood microbiome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 176.
43. Barzal J.A., Szczylik C., Rzepecki P., Jaworska M., Anuszkowska E. Plasma citrulline level as a biomarker for cancer therapy-induced small bowel mucosal damage. *Acta Biochim Pol.* 2014; 61(4): 615-31.
44. Semenova V.V., Lisica T.S., Nasedkina T.V. The role of a clinical geneticist in the diagnosis, treatment and prevention of oncological diseases in children's patients. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala.* 2020; 2: 59-69. (In Russian)

Сведения об авторах:

Литвицкий Петр Францевич, доктор мед. наук, член-корр. РАН, проф., зав. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: lisovikp@mail.ru;
Жуковская Елена Вячеславовна, доктор мед. наук, проф., зав. отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии лечебно-реабилитационного центра «Русское поле» НМИЦ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: elena_zhukovskay@mail.ru;
Карелин Александр Федорович, канд. мед. наук, гл. врач лечебно-реабилитационного центра «Русское поле» НМИЦ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: alexander.karelin@fccho-moscow.ru;
Коробейникова Татьяна Викторовна, канд. тех. наук, науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: korobeynikova_t_v@staff.sechenov.ru;
Рахаев Дмитрий Сергеевич, студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: rakhaevdmitriy@yandex.ru;
Гончаров Антон Павлович, студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: gony280898@gmail.com