

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.155.3+616.24-002.5

Сабадаш Е.В., Скорняков С.Н., Павлов В.А., Новиков Б.И., Ершова А.В., Егоров Е.А.

Активные формы кислорода и высокоактивные соединения азота лейкоцитов крови в механизмах защиты и повреждения при туберкулезе легких

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, д. 50

Цель — определение роли активных форм кислорода (АФК) и высокоактивных соединений азота (ВСА) в механизмах защиты и повреждения у больных основными клиническими формами туберкулеза легких. **Методика.** Обследовано 4 группы пациентов (92 чел.): 1-я гр. — впервые выявленный инфильтративный туберкулез с локализацией процесса в пределах одной доли легкого (25 пациентов); 2-я гр. — впервые выявленный туберкулез легких с отграниченным процессом (туберкуломы) (42 пациента); 3-я — 15 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с давностью заболевания не более 2 лет; 4-я гр. — контроль (10 здоровых лиц). **Результаты.** Установлено, что хроническая туберкулезная инфекция подавляет фагоцитарную активность лейкоцитов при любой исследуемой форме ее развития. Однако при более тяжелых формах туберкулеза с преобладанием экссудативных тканевых реакций (инфильтративный туберкулез) уровень этих метаболитов в лейкоцитах нарастает, определяя их повреждающее действие. При отграниченных формах туберкулеза легких — туберкуломах уровень этих метаболитов (особенно ВСА) в лейкоцитах снижается, что может иметь защитное значение. **Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать заключение, что в диагностике и оценке характера туберкулезного процесса с успехом может быть использовано определение функционально-метаболических особенностей лейкоцитов крови (фагоцитоз) и плазмы (суммарные перекиси липидов, БУРСТ-ТЕСТ, АФК, ВСА и их производные), а также количество аминокислот (таурин и аргинин) в плазме крови и лейкоцитах.

Ключевые слова: туберкулез легких; лейкоциты; активные формы кислорода; высокоактивные соединения азота.

Для цитирования: Сабадаш Е.В., Скорняков С.Н., Павлов В.А., Новиков Б.И., Ершова А.В., Егоров Е.А. Активные формы кислорода и высокоактивные соединения азота лейкоцитов крови в механизмах защиты и повреждения при туберкулезе легких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016, 60 (4): 101—106.

Для корреспонденции: Новиков Борис Иванович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., рук. Центра внелегочного туберкулеза ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, e-mail: binovikov@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.03.2016

Sabadash E.V., Skorniakov S.N., Pavlov V.A., Novikov B.I., Ershova A.V., Egorov E.A.

Reactive oxygen species and high-nitrogen compound in the mechanism of protection and damage in white blood cells in pulmonary tuberculosis

FSBI «Ural Research Institute Phthiopulmonology» Ministry of Health, 620039 Yekaterinburg, 22 Party Congress str., 50, Russia

The purpose. The aim of the study was to determine changes in the level of reactive oxygen species (ROS) and high-nitrogen compounds (HNC) of white blood cells of patients with various forms of pulmonary tuberculosis, and attempt to identify the pathogenic importance marked disturbances in protection mechanisms and damaged by the disease. **Methods.** A prospective study of 92 people, who were divided into 4 groups: I — 25 patients with newly diagnosed infiltrative tuberculosis and localization process within the same lobe of the lung, II — 42 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with a limited process (tuberculoma), III — 15 patients with fibrosis — cavernosis pulmonary tuberculosis with disease duration of less than 2 years old and group IV — healthy people — 10. **Results.** It has been found that chronic TB infection suppresses the phagocytes activity of leukocytes in any form of study of its development. However, in more severe forms of tuberculosis with a predominance of exudative tissue reactions (infiltrative) levels of these metabolites in the white blood cells increases and they become damaging significance. With limited forms of pulmonary tuberculosis — tuberculoma — levels of these metabolites (especially ICA) in white blood cells is reduced, which may have a protective value. **Conclusion.** The obtained results allow to claim that in the diagnosis and assessment of the nature of the tuberculosis process may be used

definition of functional and metabolic characteristics of blood leukocytes and plasma (phagocytosis, peroxide, total lipid, BURST TEST, AFC, ICA and their derivatives), as well as the number of amino acids, taurine and arginine in plasma and leukocytes.

Keywords: pulmonary tuberculosis; white blood cells; reactive oxygen species; highly nitrogen compounds.

For citation: Sabadash E.V., Skorniakov S.N., Pavlov V.A., Novikov B.I., Ershova A.V., Egorov E.A. Reactive oxygen species and high-nitrogen compound in the mechanism of protection and damage in white blood cells in pulmonary tuberculosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (4): 101–106. (in Russ.)

For correspondence: Boris I. Novikov, PhD, MD, senior researcher, head of the Center of extrapulmonary tuberculosis FGBI «Ural Research Institute Phthisiopulmonology» Ministry of Health, 620039 Yekaterinburg, 22 Party Congress str., 50, Russia, e-mail: binovikov@mail.ru

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

Funding. The study did not have sponsorship.

Received 24.03.2016

Введение

Развитие и течение туберкулеза зависят от реактивности организма, состояния его защитных сил, а также биологических особенностей возбудителя. Эти факторы в значительной степени обуславливают характер тканевых реакций.

Результаты исследований по выяснению роли активных форм кислорода (АФК) при различных заболеваниях легких [1, 2] позволяют утверждать, что легкие весьма чувствительны к повреждающему действию АФК, несмотря на мощную антиоксидантную систему. Прежде всего, при избытке АФК страдают мембраны как за счет прямого взаимодействия с ними АФК, так и за счет образования пероксидов и продуктов их катаболизма. Повреждение клеточных мембран приводит к глубоким изменениям ионного состава клеток и субклеточных органелл.

По мере прогрессирования туберкулезного процесса отмечается усиление образования АФК при снижении антиоксидантных ресурсов организма. При этом сначала отмечается рост уровня высокоактивных соединений азота (ВСА) в фагоцитах и плазме крови, а затем по мере прогрессирования процесса и его отягощения отмечается снижение их концентрации [2–6]. Значение этого феномена в патогенетических механизмах туберкулезного воспаления до конца не известно.

В последние годы появляется все больше фактов, свидетельствующих о том, что лейкоциты крови играют важную роль в механизмах неспецифической резистентности к туберкулезу, что связано с генерацией большого количества АФК и ВСА. Лейкоциты принимают активное участие в формировании и поддержании высокой напряженности механизмов приобретенного иммунитета к туберкулезу [7–11]. Однако роль лейкоцитов в этих механизмах исследована недостаточно.

Цель исследования — определение роли АФК и ВСА в патогенезе защиты и повреждения у больных основными клиническими формами туберкулеза легких, отражающих патофизиологические модели специфической воспалительной реакции.

Методика

Было сформировано 4 группы пациентов: 1-я — впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких в пределах одной доли (25 пациентов); 2-я — пациенты с туберкуломами легких (42 пациента); 3-я — с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ) и давностью заболевания не более двух лет (15 пациентов). Контрольная группа была составлена из 10 здоровых лиц (4-я группа). Критерии включения пациентов в исследование: туберкулезный процесс, продолжительность заболевания не более 2 лет, возраст старше 18 лет, отсутствие у пациентов явных острых сопутствующих заболеваний на момент обследования.

Обследование пациентов осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов (фаготест) проводилось по общепринятой методике. Определяли в плазме крови и лейкоцитах конечные продукты метаболизма оксида азота-нитрата, суммарных перекисей липидов (ОХУСТАТ), генерации активных форм кислорода лейкоцитами крови (БУРСТ-ТЕСТ), количество свободных аминокислот в плазме крови и лейкоцитах. Содержание свободных аминокислот определяли на газожидкостном аминокислотном анализаторе ААА 339М «МИКРОТЕХНИКА»; количество аминокислот приведено в процентах к общему количеству. Мате-

матическая обработка: полученные данные обрабатывали в программе Excel с использованием непараметрических методов. Оценку значимости различий между выборками проводили, применяя критерий «U» Манна—Уитни. При величине $p < 0,01$ и $p < 0,05$ нулевая гипотеза (отсутствие отличий между выборками) отвергалась и различия между группами считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что при всех исследуемых формах туберкулеза выявлено статистически достоверное снижение числа активно фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов (на 20—25%), что отмечалось ранее нами и другими авторами [7, 9, 10].

Из данных табл. 1 и 2 видно, что угнетение фагоцитоза при инфильтративном туберкулезе сопряжено

с усилением генерации в лейкоцитах активных форм кислорода (по БУРСТ-ТЕСТУ) и суммарных перекисей липидов в лейкоцитах крови и плазме (на 25—50%, статистически значимо в обоих случаях). При этом количество лейкоцитов в крови увеличивается примерно на 50%.

При отграниченных формах туберкулеза — туберкуломах — на метаболическом уровне наблюдается совершенно другая направленность изменений. Так, уровень суммарных перекисей липидов в плазме и лейкоцитах практически не отличается от контроля. В то же время показатели БУРСТ-ТЕСТА в лейкоцитах значимо снижены, примерно на 30%. При ФКТ уровень суммарных перекисей растет до максимальных значений в плазме, равно как и число лейкоцитов в крови (во всех случаях различие с контролем статистически значимо). При этом усиление генерации АФК в лейкоцитах по БУРСТ-ТЕСТУ статистически незначимо.

Таблица 1

Суммарные перекиси липидов (ОХУСТАТ) в плазме и лейкоцитах крови у здоровых и при инфильтративном, фиброзно-кавернозном туберкулезе и туберкуломах легких

Группы	Здоровые		Туберкулез	
	Контроль, N = 10	Инфильтрат, N = 25	ФКТ, N = 10	Туберкулома, N = 42
ОХУСТАТ (мкмоль/л) Плазма	760 (350—924)	1195* (968—1447)	1695* (1178—2340)	793 (589—1156)
ОХУСТАТ (мкмоль/л) Лейкоциты крови	239 (167—344)	1441* (965—1864)	1018 * (874—1436)	231 (89— 354)

Примечание. * — $p < 0,05$: контроль — инфильтративный туберкулез (плазма), контроль — инфильтративный туберкулез (лейкоциты); контроль — ФКТ (плазма), контроль — ФКТ (лейкоциты)

Таблица 2

Показатели генерации АФК в лейкоцитах (БУРСТ-ТЕСТ) у здоровых и при инфильтративном, фиброзно—кавернозном туберкулезе и туберкуломах легких

Группы	Здоровые		Туберкулез	
	Контроль, N = 10	Инфильтрат, N = 25	ФКТ, N = 10	Туберкулома, N = 42
Показатели БУРСТ—ТЕСТА Лейкоциты (клетки в 10^9 на литр)	0,78 (0,45—1,09)	0,96* (0,58—1,86)	0,88 (0,64—1,28)	0,61* (0,26—1,10)

Примечание. * — $p < 0,05$: инфильтративный туберкулез— туберкулома

Таблица 3

Количество стабильных производных оксида азота (нитрат) в лейкоцитах крови у здоровых и при инфильтративном, фиброзно-кавернозном туберкулезе и туберкуломах легких

Группы	Здоровые		Туберкулез	
	Контроль, N = 10	Инфильтрат, N = 25	ФКТ, N = 10	Туберкулома, N = 42
Нитрат (мкмоль/л) Плазма	613 (457—866)	247 * (129—315)	680 (437—920)	668 (450—910)
Нитрат (мкмоль/л) Лейкоциты	278 (138—321)	448* (365—586)	175* (78—244)	123* (64—184)

Примечание. * — различие между группами статистически значимо ($p < 0,05$): 1) контроль — инфильтративный туберкулез (плазма), контроль — 2) инфильтративный туберкулез (лейкоциты); инфильтративный туберкулез — 3) ФКТ (лейкоциты), инфильтративный туберкулез — 4) туберкулома (лейкоциты)

Другим фактором, которому придается важное значение в противостоянии организма и возбудителя туберкулеза, является оксид азота [7, 8, 12, 13]. Нами установлено, что количество его стабильных производных (нитраты) при инфильтративном туберкулезе увеличивается в нейтрофилах почти в 2 раза. Это происходит на фоне повышения уровня суммарных перекисей липидов в плазме крови. Обращает на себя внимание изменение количества стабильных производных оксида азота — нитратов. Так в плазме крови при инфильтративном туберкулезе его количество снижено более чем в 2 раза, а в лейкоцитах, напротив, почти в 2 раза повышено (в обоих случаях статистически значимо) по сравнению с контролем. При туберкуломах количество нитрата в плазме не отличается от контроля, а в лейкоцитах значимо снижается (более чем в 2 раза). При ФКТ количество нитрата в лейкоцитах по сравнению с контролем снижено почти в 2 раза, и почти в 3 раза по сравнению с инфильтративным туберкулезом (статистически значимо в обоих случаях).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что генерация повышенных количеств АФК и ВСА лейкоцитами крови типична для инфильтративных форм туберкулеза, как примера экссудативных тканевых реакций. Преобладание продуктивного компонента воспаления с отчетливыми отграничительными

тканевыми реакциями сопряжено с резким снижением, прежде всего уровня ВСА в лейкоцитах. И даже при ФКТ, где преобладают фиброзно-пластические процессы, прослеживается такая же тенденция.

АФК и ВСА являются мощными инструментами противодействия МБТ на уровне фагоцитов, но при ослаблении защитных механизмов, стабилизирующих мембрану фагоцитирующих клеток (снижение уровня глутатиона, таурина) эти метаболиты начинают повреждать структуры фагоцитирующей клетки и способствовать нарастанию катаболических процессов в организме [8, 12—16].

Реализация защитных механизмов по отношению к МБТ в фагоцитах с участием ВСА и АФК возможна только при наличии мощной антиоксидантной и мембраностабилизирующей защите. Для этого необходимы такие метаболиты, как таурин, метионин, глутатион, глутамат, полиамины [17—20]. В наших предшествующих исследованиях [21] было установлено, что при экспериментальном туберкулезе и у больных инфильтративным туберкулезом в плазме крови и лейкоцитах существенно изменяется количество серосодержащих аминокислот и аминокислот, обогащенных азотом, глутатиона и полиаминов. Поэтому логично было предположить, что при различных формах туберкулеза изменения уровня АФК и ВСА во многом модулируется изменениями в метаболизме и

Таблица 4

Содержание свободных аминокислот плазмы у здоровых и при инфильтративном, фиброзно-кавернозном туберкулезе и туберкуломах легких

Группы	Здоровые	Туберкулез		
		Инфильтрат, N = 25	ФКТ, N = 10	Туберкулома, N = 42
Аминокислоты (% к общему количеству)	Контроль, N = 10	Инфильтрат, N = 25	ФКТ, N = 10	Туберкулома, N = 42
Таурин	1,08 (0,62—1,41)	0,54* ("следы"—0,88)	1,50* (1,06—2,16)	1,23 (0,55—1,41)
Цистеин	3,96 (2,43—4,26)	2,80 (1,86—3,45)	2,86* (1,88—3,08)	2,31* (0,84—2,86)
Метионин	1,15 (0,74—2,04)	0,86 (0,53—1,34)	0,65* ("следы"—0,85)	0,91 (0,48—1,27)
Аргинин	3,05 (2,67—4,25)	1,56* (0,81—2,06)	1,44 (0,76—1,92)	1,42* (0,82—2,10)

Примечание. * — различие между группами статистически значимо (p<0,05): 1) инфильтративный туберкулез — ФКТ (таурин); 2) ФКТ — туберкулома (цистеин); 3) контроль — ФКТ (метионин); 4) контроль — инфильтративный туберкулез (аргинин); 5) контроль — туберкулома (аргинин)

Таблица 5

Содержание свободных аминокислот в лейкоцитах у здоровых и при инфильтративном, фиброзно-кавернозном туберкулезе и туберкуломах легких

Группы	Здоровые	Туберкулез		
		Инфильтрат, N = 25	ФКТ, N = 10	Туберкулома, N = 42
Аминокислоты (% к общему количеству)	Контроль, N = 10	Инфильтрат, N = 25	ФКТ, N = 10	Туберкулома, N = 42
Таурин	6,99 (4,82—8,65)	0,97* (0,42—1,52)	1,12* (0,68—2,54)	1,73* (0,89—2,65)
Аргинин	0,79 ("следы"—1,22)	1,05 (0,67—1,45)	1,50* (0,85—2,68)	1,38* (0,74—2,58)

Примечание. * — различие между группами статистически значимо (p<0,05): 1) контроль — инфильтративный туберкулез (таурин); 2) инфильтративный туберкулез — ФКТ (таурин); 3) инфильтративный туберкулез — туберкулома (таурин); 4) контроль — инфильтративный туберкулез (аргинин); 5) контроль — ФКТ (аргинин); 6) контроль — туберкулома (аргинин)

содержании отмеченных аминокислот и их производных в лейкоцитах.

При инфильтративном туберкулезе в плазме крови в 2 раза снижается количество таурина, а в лейкоцитарной взвеси — более чем в 6 раз (статистически значимо в обоих случаях). При ФКТ и туберкуломах количество таурина в плазме даже несколько превышает контрольный уровень, чем в контроле, но в лейкоцитарной взвеси, напротив, в 4—6 раз снижено по сравнению с нормой. Имеется тенденция к снижению по сравнению с контролем и в плазме и в лейкоцитах других серосодержащих аминокислот: метионина и цистеина, хотя различия статистически незначимы. Это может быть связано с интенсификацией катаболических процессов при туберкулезе [14, 17].

Предшественником оксида азота является аминокислота аргинин. Повышенные количества аргинина блокируют образование NO в фагоцитах [3, 5, 6, 12], что может ограничивать интенсивность апоптоза и снижать остроту и катаболические процессы хронического специфического воспаления. При сниженных антиоксидантных ресурсах понижение генерации оксида азота характерно для ФКТ. Уровень перекисей липидов в плазме крови возрастает при инфильтративном туберкулезе в 1,5 раза, а при ФКТ — почти в 2 раза (статистически значимо в обоих случаях).

Значительное угнетение антиоксидантной системы и окисление глутатиона при усиленном образовании NO может приводить к чрезмерной активизации апоптоза и усилению катаболических процессов [1—6]. Очевидно, с этим связаны компенсаторные механизмы подавления генерации NO при формировании продуктивных форм специфического туберкулезного процесса.

Таким образом, существенные изменения количества рассматриваемых метаболитов в плазме крови и лейкоцитах при различных формах туберкулеза, отражают глубокую перестройку на функционально-метаболическом уровне при переходе острой и подострой фазы туберкулезного процесса (инфильтративный туберкулез) в фазу хроническую (ФКТ и туберкуломы) и имеют регуляторно-адаптивное значение. Развитие туберкулезной инфекции с преобладанием эксудативных явлений специфического процесса сопряжено с усилением генерации АФК и ВСА в лейкоцитах крови при усилении свободнорадикальных процессов и снижении антиоксидантных ресурсов в организме в целом.

Наш опыт применения таурина при туберкулезе (в эксперименте и клинике) свидетельствует о том, что увеличение антиоксидантных ресурсов организма способствует улучшению переносимости противотуберкулезной терапии и повышению эффективности лечения в целом [21].

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Полученные результаты позволяют утверждать, что в диагностике и оценке характера туберкулезного процесса с успехом может быть использовано определение функционально-метаболических особенностей лейкоцитов крови и плазмы (фагоцитоз, суммарные перекиси липидов, БУРСТ-ТЕСТ, АФК, ВСА и их производные), а также количество аминокислот — таурина и аргинина в плазме крови и лейкоцитах.

2. При ограниченных формах туберкулеза снижение функционально-метаболических процессов лейкоцитов крови предупреждает чрезмерное образование АФК и ВСА, что можно рассматривать как механизм защиты.

3. Для ФКТ характерно нарастание АФК в плазме и лейкоцитах крови, а также повышение уровня аргинина и снижение количества производных оксида азота в лейкоцитах, что можно рассматривать как один из механизмов защиты и повреждения.

4. Факторы, стабилизирующие мембраны лейкоцитов и повышающие антиоксидантный ресурс (таурин, глутатион, глутамат, аргинин), могут повышать устойчивость организма к туберкулезной инфекции.

References

- Zavoronok T.V. et al. Infringement of oxidative metabolism in acute inflammatory diseases. *Klin. Lab. Diagn.* 2006; (12): 10(4. (in Russian)
- Novitsky V.V. Modulation of apoptosis of mononuclear cells under oxidative stress. *Bull. Eksp. Biol. I Med.* 2008; 145(3): 251-4. (in Russian)
- Golikov P.P. *Nitric oxide in the hospital emergency diseases. [Oksid azota v klinike neotloznykh zabolevaniy]*. Moscow: MEDPRAKTIKA; 2004. (in Russian)
- Zagrebel'skaya I.V. The use of nitric oxide in the practice of medicine. *Mezhdunar. Medits. Zurn.* 2009; (4): 100-4. (in Russian)
- Ivanova A.S. Effect of anti-oxidants and nitric oxide on activity of peritoneal macrophages in normal pregnancy rats. *Bull. Eksp. Biol. I Med.* 2012; (11): 532-34. (in Russian)
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M. *Clinical significance of nitric oxide and heat shock proteins. [Klinicheskoe znachenie oksida azota I belkov teplovogo shoka]*. 2 ed. Moscow: GEOTAR- MEDIA; 2012. (in Russian)
- Kaminskaya G.O. The change in the level of blood neutrophils and mononuclear cells of nitric oxide in patients with pulmonary tuberculosis different over. *Problemy tuberkuleza I bolezney legkikh.* 2004; (8): 41-5. (in Russian)
- Kaminskaya G.O. Oksid nitrogen — its biological role and involvement in the pathology of Respiratory. *Problemy tuberkuleza I bolezney legkikh.* 2004; (6): 3-11. (in Russian)
- Plekhova N.G. The bactericidal activity of phagocytes. *Zurnal mikrobiol.* 2006; 6: 89- 96. (in Russian)
- Sakharova I.J. Indicators of acquired immunity and cationic proteins of neutrophils in pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza I bolezney legkikh.* 2003; (10): 50-2. (in Russian)

11. Tyulkova T.E. *Immunologic features of tuberculosis infection at different stages of its. [Immunologicheskie osobennosti tuberkuleznoy infektsii na razlichnykh etapakh ee razvitiya]*. Tyumen: City — the press; 2008. (in Russian)
12. Proskuryakov S.Y. Nitric oxide in the mechanisms of the pathogenesis of intracellular infections. *Immunologiya*. 2000; 4: 9-20. (in Russian)
13. Sakhno L.V. Involvement of nitric oxide in the development of tuberculin anergy in patients with pulmonary tuberculosis. *Probl. tuberkuleza*. 2001; 8: 42-5. (in Russian)
14. Krivoruchko N.S. The sulfur content in the urine of patients with pulmonary tuberculosis. *Probl. tuberkuleza*. 1984; 11: 64-6. (in Russian)
15. Sakhno L.V. Involvement of nitric oxide in the development of infection. *Bull. Exper. Biol. I med.* 2000; 45(10): 12-4. (in Russian)
16. Nefedov L.I. *Taurine: biochemistry, pharmacology, medical use. [Taurin: biokhimiya, farmakologiya, meditsinskoe primeneniye]*. Grodno; 1999. (in Russian)
17. Guerra C. Control of Mycobacterium tuberculosis growth by glutathione danced natural killer cells. *Clin. and Immun.* 2012; 168(1): 148-52.
18. Grimbble F.R., The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *J. Nutria*. 2006; 136(6): 1660-5.
19. Olin to S.C.F. Arginine induces GH gene expression dye activating NOS/NO signaling in rat isolated hemi-pituitaries. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012; 45(11): 1066-73.
20. Park K.G.M. Stimulation of lymphocyte natural cytotoxicity by L-arginine. *Lancet*. 1991; 337(8742): 645-6.
21. Pavlov V.A., Sabadash E.V. Prospects for the use of amino acids — adaptogens in pathogenetic therapy of a number of pathological conditions of the organism. *Probl. tuberkuleza*. 2002; 11: 28-31. (in Russian)

Сведения об авторах:

Сабадаш Елена Венедиктовна, канд. мед. наук

Скорняков Сергей Николаевич, доктор мед. наук, проф., директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Павлов Владимир Александрович, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Ершова Анастасия Викторовна, науч. сотр. ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Егоров Евгений Анатольевич, канд. мед. наук, зам. директора по лечебно-диагностической работе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России