

## АРГИНИН И ИММУННАЯ СИСТЕМА – ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ШЕЙБАК В.М., ПАВЛЮКОВЕЦ А.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Резюме.** Представлен обзор литературных данных о роли аргинина в функционировании иммунной системы.

*Ключевые слова:* аргинин, иммунная система.

**Abstract.** In this article the review of literature data on the role of arginine in the functioning of the immune system is presented.

*Keywords:* arginine, immune system.

В последние 20 лет особенно интенсивно изучаются фармакологические воздействия нутриентов на иммунную систему («иммунонутрициология»). В частности, исследуется значение микронутриентов для функционирования отдельных систем организма, включая метаболизм в кишечнике, влияние на статус иммунной системы, участие в стимуляции или снижении специфического патологического процесса. Создаваемые в настоящее время специальные пищевые добавки, как правило, содержат отдельные аминокислоты или их комбинации, клиническое применение которых опирается на концепцию «иммунонутритивной поддержки», направленной на уменьшение

частоты инфекционных осложнений и сокращение времени пребывания пациентов в стационаре [1]. Вместе с тем, несмотря на важность вопроса, многое остается неисследованным. В частности это касается механизма действия и оптимального состава действующих компонентов пищи, особенно аминокислот [2]. Тем не менее, однозначно доказано, что пациенты с явлениями гиперкатаболизма являются основными кандидатами для применения иммунонутриентов, поскольку именно у них чаще всего регистрируется иммунодефицит и иммуносупрессия [3].

Влияние нутритивного статуса на состояние иммунореактивности было показано уже в 40-е годы когда был предложен термин «общая иммунологическая реактивность», под которым подразумевалась потенциальная способность организма отвечать иммунной реакцией на всякое адекватное антигенное раздражение. Известно, что белково-энергетическая недо-

статочность сопровождается снижением числа лимфоцитов в периферической крови. Как правило, наблюдается преимущественное уменьшение числа CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, при этом последние сохраняют свои специфические функции [4]. Снижается пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены, на синтез ряда цитокинов (особенно IL-1, IL-2, IFN-γ) [5].

Вместе с тем показано, что значительное увеличение содержания белка в рационе также сопровождается нарушениями регуляторных механизмов, в том числе на уровне ЦНС (гипоталамус), и проявляется нарушением биосинтетических процессов, контролируемых концентрациями незаменимых аминокислот [6]. Это позволяет сделать вывод о существовании оптимальных параметров белкового обмена, способствующих наиболее эффективному функционированию иммунных механизмов.

Очевидно, что оптимальные характеристики белкового обмена во многом определяются аминокислотным балансом. Утилизация аминокислот и, следовательно, потребность в них различаются в здоровом организме и при различных патологических состояниях. В физиологических условиях большая часть циркулирующих аминокислот образуется из пищевых белков, которые постепенно высвобождаются в общую циркуляцию. К ним присоединяются свободные аминокислоты, образованные в результате постоянного гидролитического расщепления белков тканей организма. При патологических состояниях концентрации свободных аминокислот и структура аминокислотного пула изменяются, например, уже потому, что существенная часть мышечных белков, содержащих аминокислоты с разветвленной цепью, расщепляются, образуется глутамин и аланин, которые высвобождаются в кровотоки [7]. Вероятно, поэтому при патологических состояниях существуют совсем другие отправные точки оценки адекватности необходимой нутритивной поддержки, учитывающей те адаптивные изменения, которые происходят в организме. Очевидно, что при развитии негативной динами-

ки патологического процесса сохранение положительного азотистого баланса и скорости роста менее важно для организма, чем поддержка иммунной функции. Именно поэтому целый ряд аминокислот, в числе которых аргинин, становятся условно незаменимыми при патологических состояниях.

Аргинин ежедневно поступает в организм с пищевыми продуктами в количестве от 3 до 6 г, а эндогенная продукция аргинина составляет около 15-20 г. Помимо участия в биосинтезе пептидов, из аргинина образуется мочевины, оксид азота и креатин [8, 9]. Аргинин может синтезироваться из цитруллина как промежуточный метаболит практически во всех типах клеток [9]. Метаболическая судьба аргинина обусловлена высоким содержанием в нем азота (молекула содержит четыре атома азота). Концентрации аргинина и цитруллина в плазме заметно уменьшаются при недостаточном поступлении в организм белка, при травмах, ожогах, воспалении, сепсисе и трансплантации печени [10].

Основные регуляторные возможности аргинина хорошо известны: он стимулирует секрецию анаболических гормонов (гормона роста, пролактина, инсулиноподобного фактора роста 1 - IGF-1). Вероятно, одним из основных механизмов его действия является деполяризация мембраны, сопряженная с транспортом в клетку положительно заряженных аминокислот [11]. Аргинин влияет на гемопоз в костном мозге, повышает чувствительность к инсулину и адипонектину, снижает уровни IL-6 и моноцитарного хемоаттрактанта [12]. NO-зависимый эффект аргинина на иммунную систему во многом может быть гормональноопосредованным. В частности, инсулин и гормон роста модулируют метаболизм глюкозы и аминокислот в большинстве тканей, делая доступными эти нутриенты для клеток иммунной системы. Гормон роста также повышает продукцию Т-лимфоцитов в тимусе и число гемопозитических клеток-предшественников в костном мозге, усиливает ответ Т-клеток на цитокины и увеличивает антиген-пре-

зентирующую способность дендритных клеток [13]. Пролактин повышает высвобождение цитокинов Th1-лимфоцитами и экспрессию молекул антиген-презентирующего МНС II класса. IGF-1 способствует созреванию лимфоцитов в костном мозге, уменьшает возрастную инволюцию тимуса и повышает число и активность лимфоцитов [14].

Достаточно хорошо изучена регуляция продукции NO из аргинина в макрофагах. Было показано, что воспаление стимулирует экспрессию индуцибельной NO синтазы (iNOS) в миелоидных и других типах клеток [15]. Среди факторов, которые индуцируют iNOS, - цитокины Т-хелперов 1 типа (Th1) (IL-1, TNF- $\alpha$ , и IFN- $\gamma$ ) и эндотоксин [16]. Основной функцией классически активированных макрофагов (медиаторами Th1-типа, такими как IFN- $\gamma$ ) является микробная деструкция. Альтернативно активированные макрофаги (цитокинами Th2-типа, такими как IL-4 и IL-13) играют важную роль в аллергических реакциях [17]. NO является одним из регуляторов воспаления и иммунитета. Так, введение L-NAME, который снижает уровень оксида азота, уменьшало уровень IgA в сыворотке и повышало его концентрацию в энтероцитах. В интестинальной lamina propria повышалось число IgA+ клеток [18].

Регуляция доступности аргинина является потенциальным механизмом, контролирующим продукцию NO [19]. Аргиназа 1 – фермент, который метаболизирует аргинин, может реально претендовать на выполнение подобной функции [16, 20, 21]. Аргиназа 1 индуцируется в миелоидных клетках цитокинами Т-хелперов 2 типа (Th2), такими, как IL-4 и IL-13 [22, 23], а также IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , простагландинами (PGE) и катехоламинами [10, 23]. Следовательно, активация iNOS и/или аргиназы отражает тип воспалительного ответа в специфическом патологическом процессе [16, 20]. Например, сепсис сопровождается доминированием iNOS, а при травме преимущественно индуцируется аргина-

за [10, 24]. Т-лимфоциты зависят от доступности аргинина в ключевых процессах, включая пролиферацию, экспрессию TCR- комплекса и  $\zeta$ -цепи пептида, развитие Т-клеточной памяти [25, 26].

После экспрессии аргиназы в миелоидных клетках истощаются запасы аргинина, в том числе в окружающем их внеклеточном пространстве [27, 28]. Подобным образом миелоидные клетки подавляют аргинин-зависимые функции окружающих клеток, что дает основание называть их миелоидными супрессорными клетками (MSC) [25]. У человека экспрессия аргиназы наблюдается главным образом в гранулоцитах [29].

MSC оккупируют маргинальные (Т-клеточные) зоны селезенки [27], присутствуют в некоторых опухолях [30, 31]. Т-клетки, культивируемые совместно с MSC, имеют молекулярные и функциональные характеристики, свойственные им при недостаточности аргинина. Недостаточность аргинина в клетках наблюдается после высвобождения аргиназы при некрозе гепатоцитов или гемолизе, что является причиной необычно низкой продукции NO, неадекватной вазоконстрикции, недостаточной перфузии органа и легочной гипертензии [8].

В состоянии покоя миелоидные клетки, вследствие отсутствия экспрессии высокоспецифических мембранных переносчиков, используют малые количества аргинина. Кроме того, в отсутствие иммунной стимуляции не происходит экспрессии основных ферментов, метаболизирующих аргинин - iNOS и аргиназы 1. Таким образом, при отсутствии патологического процесса добавки аргинина с пищей не могут существенно усилить функцию миелоидных клеток. Это возможно только после стимуляции поступления аргинина в миелоидные клетки. Последнее возможно при активации экспрессии высокоспецифичных транспортеров катионных аминокислот (CAT) [32]. Активность CAT тщательно контролируется и сопряжена с активностью аргинин-метаболизирующих ферментов [28, 33].

Метаболит аргинина орнитин является предшественником различных соединений, включая полиамины и пролин и, таким образом, выполняет важные функции в клеточной пролиферации [34].

Классические провоспалительные цитокины IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , и IL-2 индуцируют iNOS. Секреция гуморальных противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, IL-13 индуцирует экспрессию аргиназы 1. Эндотоксин, по-видимому, индуцирует как iNOS, так и аргиназу 1 [35, 16, 20]. При индукции iNOS оказывает регуляторный эффект на активность аргиназы, продуцируя гидроксид-L-аргинин, промежуточный продукт в образовании NO. Аргиназа 1, в свою очередь, регулирует синтез NO путем уменьшения доступности аргинина [21].

Таким образом, очевидно, что регуляция iNOS и аргиназы 1 осуществляется (по крайней мере частично) противоположными факторами. Это определяет тип воспалительного процесса. Если происходит экспрессия iNOS и образуется большое количество NO, клеточный компонент должен доминировать. Напротив, если происходит экспрессия аргиназы 1 и отсутствует или очень незначительна экспрессия iNOS, следует ожидать в большей степени гуморального ответа.

Поскольку экспрессия аргиназы 1 и iNOS находится под влиянием цитокинов, вырабатываемых как Th1-, так и Th2-клетками, реагировать могут отдельные субпопуляции производных миелоидных клеток, подвергающихся альтернативной активации [36]. Считают, что введение экзогенного аргинина эффективно именно на фоне стимуляции его обмена и возникновения дисфункции иммунной системы [37]. Быстрое истощение аргинина является результатом повышенной ко-экспрессии SAT2B, который переносит аргинин в клетку, где он быстро метаболизируется аргиназой 1 [28]. Образующийся орнитин затем экспортируется тем же переносчиком в обмен на другую молекулу аргинина [38]. Продукция NO (любой из NOS) осуществляется пропорционально доступности внеклеточного аргинина и хорошо

известна как «аргининовый парадокс». Вместе с тем, при физиологических состояниях генерация NO не зависит от концентрации аргинина. Вероятно, именно при патологических состояниях доступность аргинина может определять продукцию NO. Кроме того, показано, что присутствие аргинина необходимо для адекватной трансляции iNOS [39, 40]. Наконец, в условиях активации iNOS, продуцируется супероксид, который образует высокореакционный пероксинитрит, который, в свою очередь, осуществляет нитрозилирование чувствительных к нему аминокислотных остатков, особенно, тирозина [41], что ведет к конформационным изменениям структуры белковых молекул.

Хорошо известно, что доступность аргинина важна для нормальной пролиферации и функционирования T-клеток [34, 35, 28]. Максимальная пролиферация T-лимфоцитов достигается при уровне аргинина в среде  $\approx 100$  мкмоль/л, а при более высоких концентрациях не наблюдается дальнейшего повышения скорости пролиферации. При недостаточности аргинина происходит прогрессивная редукция (около  $\sim 25\%$  от базального уровня) числа T-клеточных рецепторов на клеточной мембране. Это принципиальное следствие трансляционной регуляции экспрессии  $\zeta$ -цепи пептида [41, 29, 43], незаменимого компонента T-клеточного рецепторного комплекса. Потеря  $\zeta$ -цепи наблюдается при некоторых формах рака и после травмы [54]. Оба патологических состояния сопровождаются снижением функции T-клеток и повышением экспрессии аргиназы 1. Другим эффектом недостаточности аргинина является стимуляция экспрессии аргининосукцинатсинтазы. Нарработка и активация этого фермента позволяют T-лимфоцитам генерировать эндогенный аргинин из цитруллина, что особенно важно при отсутствии внеклеточного аргинина или в присутствии миелоидных клеток с повышенной экспрессией аргиназы 1 [44, 27]. Аргинин необходим для киллинга опухолевых клеток активированными макрофагами. Кроме того, высокие concentra-

ции аргинина повышают цитотоксичность моноцитов *in vitro*. Отметим, что внеклеточные концентрации аргинина более 2 мМ регистрируются и в физиологических условиях. Например, концентрация аргинина в амниотической жидкости на ранних стадиях беременности составляет 4-6 мМ [45].

Синтез NO индуцибельной NO-синтазой в макрофагах и нейтрофилах является важным механизмом защиты против вирусов, бактерий, грибов, злокачественных клеток и внутриклеточных паразитов. Некоторые бактерии, такие как *Helicobacter pylori*, способны противостоять NO-киллингу, экспрессируя аргиназу, которая, потребляя аргинин, снижает его доступность для iNOS [46]. Физиологические уровни аргинина (т.е. около 150 мкМ) модулируют экспрессию CD3+ рецептора Т-лимфоцитов [28]. Добавление к культуре клеток цитруллина в концентрациях 0,1 мМ (что близко к его уровню в плазме) или 1мМ (10% от его концентрации в амниотической жидкости во время беременности) способствует синтезу CD3+, продлевая время функционирования соответствующей мРНК [44]. Это дало основание авторам рекомендовать цитруллин как средство для увеличения количества аргинина при иммунодефицитных состояниях, сопряженных с повышенной активностью аргиназы в крови.

При недостаточности аргинина у мышей (концентрация в плазме менее 0,1 мМ) в результате сверхэкспрессии аргиназы в тонком кишечнике нарушается развитие В-лимфоцитов в костном мозге и снижается число В-лимфоцитов в лимфоидных органах. Эти эффекты нивелировались подкожным введением аргинина (15 ммоль/кг дважды в день). Кроме того, недостаточное потребление аргинина с пищей (0,3% аргинина в рационе) нарушает синтез NO как конститутивной NOS, так и iNOS у молодых крыс и уменьшает иммунный ответ у цыплят [47]. Добавки аргинина в рацион крысам в количестве 1-2% (что в 1,5-2 раза выше содержания аргинина в стандартном рационе) увеличивало мас-

су тимуса, число лимфоцитов в тимусе, скорость пролиферации Т-лимфоцитов, повышало цитотоксичность специфических клеток (Т-лимфоциты, макрофаги), продукцию IL-2, экспрессию рецептора к IL-2 на Т-лимфоцитах и реакцию гиперчувствительности замедленного типа [42, 48]. Добавки 1-2% аргинина крысам с экспериментальной травмой уменьшали степень инволюции тимуса и потерю массы, ускоряли восстановление жизненно важных функций. У крыс с ожоговой травмой, бактериальным перитонитом или дисбиозом кишечника экзогенный аргинин (1% в рационе) снижал проницаемость интестинального барьера для бактерий, увеличивал бактерицидную активность фагоцитов и их жизнеспособность [45]. Аналогично аргинину, добавки композиции, содержащей орнитин и кетоглутарат (1 г/кг массы в день), благоприятно влияли на иммунную функцию при различных катаболических состояниях, включая ожоговую болезнь, сепсис, канцерогенез или стресс [49]. Введение крысам внутрибрюшинно аргинина (184 мг/кг) в составе минозоля приводит к снижению уровней протеиногенных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из печени и тимуса, что свидетельствует о более активном их включении в полипептиды, а также, об использовании в качестве энергетических субстратов в лимфоцитах [50]. Клинические исследования показывают, что энтеральное или парентеральное введение аргинина (например, 8-20 г/день, что, соответственно, в 1,5-3,6 раза выше, чем обычное потребление аргинина) улучшает иммунную функцию и клинический исход у пациентов с ожоговой травмой, злокачественными опухолями, ВИЧ, множественными травмами и после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта [8].

После введения аргинина повышались функциональные характеристики Т-клеток, увеличивалась продукция антител, быстрее нормализовались клинические показатели. Между тем, благоприятные эффекты аргинина у тяжело больных пациентов с системным воспалением, сеп-

сисом, мультиорганной недостаточностью все же не так очевидны [3]. Вероятно, это следствие достаточно многообразного метаболизма аргинина и эффектов повышенной продукции NO in vivo [9]. Более того, NO является одновременно оксидантом и ингибитором ферментов, которые содержат железо-серные центры. Железо-серные кластеры в подобных белках содержат боковые остатки цистеина, а каждый из атомов Fe связан с четырьмя атомами серы. Ингибирование подобных белков нарушает процессы тканевого дыхания. NO и пероксинитрит окисляют биомолекулы (в том числе белки, аминокислоты, липиды и ДНК), что ведет к нарушению функции клеток и их гибели. Таким образом, большие количества NO, продуцируемые iNOS могут оказывать неблагоприятные эффекты на клетки млекопитающих и опосредовать патогенез многих заболеваний, включая аутоиммунное поражение панкреатических  $\beta$ -клеток при сахарном диабете 1 типа, артрите, гломерулонефрите, воспалительных заболеваниях кишечника, неврологических расстройствах [2]. При этих состояниях добавки аргинина могут быть как «топливо в костер», ухудшая клинический исход [9].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют утверждать, что аргинин – условно незаменимая аминокислота при катаболических состояниях и потенциально благоприятные эффекты которой включают: 1) стимуляцию иммунитета посредством воздействия на лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки; 2) улучшение азотистого баланса; 3) модуляцию гормонального фона; 4) повышение кровотока на уровне микрососудистого русла. Одновременно, несмотря на рекомендации использовать аргинин в качестве иммуномодулятора, и имеющиеся в литературе данные о положительных результатах, полученных при назначении аргинина, конкретные механизмы участия этой аминокислоты в метаболизме иммунокомпетентных клеток и иммунном ответе в целом, безопасные дозы, конкретные показания и противопоказания пока не выяснены.

## Литература

1. Levy, J. Protective nutrients. / J. Levy, A. Turkish // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 18. – №6. – P. 717-722.
2. Flynn, N. E. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. / N. E. Flynn [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2002. – Vol. 56. – №9. – P. 427-438.
3. Suchner, U. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. / U. Suchner, D. K. Heyland, K. Peter // *Br J Nutr.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1256-1261.
4. Fufa, H. Nutritional and immunological status and their associations among HIV-infected adults in Addis Ababa, Ethiopia / H.Fufa [et al.] // *Food Nutr. Bull.* – 2009. – V.30, N3. – P.227-232.
5. Tripmacher, R. Human CD4(+) T cells maintain specific functions even under conditions of extremely restricted ATP production / R.Tripmacher, T.Gaber, R.Dziurla // *Eur. J.Immunol.* – 2008. – V38, N6. – P.1631-1642.
6. Potier, M. Protein, amino acids and the control of food intake / M. Potier, N. Darcel, D. Tom // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* – 2009. – V.12, N1. – P.54-58.
7. Soeters, P.B. Amino Acid Adequacy in Pathophysiological States / P.B.Soeters, M.C.G. van de Poll, W.G. van Gemert J. // *Nutr.* – 2004. – V.134. – P.1575S-1582S.
8. Coman, D. New indications and controversies in arginine therapy. / D. Coman, J. Yaplitto-Lee, A.Boneh // *Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 27. – № 4. – P. 489-496.
9. Sidney, M. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge / M. Sidney, S. M. Morris // *J. utr.* – 2007. – Vol. 137, № 6. – P. 1602-1609.
10. Bansal, V. Arginine availability, arginase, and the immune response. / V. Bansal, J.B. Ochoa // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2003. – Vol. 6. – P.223–228.
11. Newsholme, P. New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes. / P.Newsholme // *Clin Sci (Lond).* – 2005. – Vol. 108. – № 3. – P. 185-194.
12. Lucotti, P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P.Lucotti // *Metabolism.* – 2009. – V.58, N9. – P.1270-1276.
13. Calder, P.C. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. / P.C. Calde // *Br J Nutr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 133-139.
14. Dorshkind, K. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone

- and hormone receptor deficiency. / K. Dorshkind, N. D. Horseman // *Endocr Rev.* – 2000. – Vol. 21. – № 3. – P. 292-312.
15. Deryagina, V.P. Production of nitrogen oxide derivatives under the Influence of no-synthase inhibitors and natural Compounds in mice with transplanted tumors / V.P. Deryagina, N.I. Ryzhova, N.A. Golubkina. // *Exp Oncol.* – 2012. – Vol. 34. – P. 29-33.
  16. Chatterjee, S. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. / S. Chatterjee // *Nitric Oxide.* – 2006. – Vol. 15. – P. 408–416.
  17. Mylonas, K.J. Alternatively activated macrophages elicited by helminth infection can be reprogrammed to enable microbial killing. / K.J. Mylonas // *J Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – № 5. – P. 3084-3094.
  18. Budec, M. Blockade of nitric oxide synthesis modulates rat immunoglobulin A. / M. Budec, D. Marković, D. Djikić [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2009. – Vol. 16. – № 3. – P. 155-161.
  19. Morris, S. M. Jr. Arginine: beyond protein. // S. M. Morris Jr // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 508–512.
  20. Holan, V. Production of nitric oxide during graft rejection is regulated by the Th1/Th2 balance, the arginase activity, and L-arginine metabolism. / V. Holan, J. Pindjáčková, M. Krulová [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 81. – P. 1708–1715.
  21. Morris, S. M. Jr. Enzymes of arginine metabolism. // S. M. Morris Jr // *J Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – Suppl. 10. – P. 2743–2747.
  22. Barksdale, A. R. Regulation of arginase expression by T-helper II cytokines and isoproterenol. / A. R. Barksdale, A. C. Bernard, M. E. Maley [et al.] // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135. – P. 527–535.
  23. Alternatively activated dendritic cells regulate CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo / P.C. Cook, L. H. Jones, S. J. Jenkins [et al.] // *PNAS.* – 2012. – Vol. 109. – P. 9977-9982.
  24. Chiarla, C. Plasma arginine correlations in trauma and sepsis. / C. Chiarla, I. Giovannini, J.H. Siegel // *Amino Acids.* – 2006. – Vol. 30. – P. 81–86.
  25. Bronte, V. L-Arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. / V. Bronte, P. Serafini, A. Mazzone [et al.] // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 302–306.
  26. Ochoa, J. B. Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. / J. B. Ochoa, J. Strange, P. Kearney [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2001. – Vol. 25. – P. 23–29.
  27. Makarenkova, V.P. CD11b+/Gr-1+ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress. / V.P. Makarenkova, V. Bansal, B.M. Matta [et al.] // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 2085–2094.
  28. Rodriguez, P. C. L-Arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 zeta chain in T lymphocytes. / P. C. Rodriguez, A.H. Zea, J. DeSalvo [et al.] // *J Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 1232–1239.
  29. Munder, M. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. / M. Munder, H. Schneider, C. Luckner [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 1627–1634.
  30. Serafini, P. Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. / P. Serafini, I. Borrello, V. Bronte // *Semin Cancer Biol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 53–65.
  31. Taheri, F. L-Arginine regulates the expression of the T-cell receptor zeta chain (CD3zeta) in Jurkat cells. / F. Taheri, J.B. Ochoa, Z. Faghiri [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7. – P. 958–965.
  32. Yeramian, A. Arginine transport via cationic amino acid transporter 2 plays a critical regulatory role in classical or alternative activation of macrophages. / A. Yeramian, L. Martin, N. Serrat [et al.] // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 5918–2924.
  33. Hammermann, R. Nuclear factor-kappaB mediates simultaneous induction of inducible nitric-oxide synthase and up-regulation of the cationic amino acid transporter CAT-2B in rat alveolar macrophages. / R. Hammermann, M.D. Dreissig, J. Mössner [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2000. – Vol. 58. – P. 1294–1302.
  34. Bronte, V. IL-4-induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. / V. Bronte, P. Serafini, C. De Santo [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 270–278.
  35. Bronte, V. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. / V. Bronte, P. Zanoello // *Nature Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 641–654.
  36. Gordon, S. Alternative activation of macrophages. / S. Gordon // *Nature Rev Immunol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 23–35.
  37. Shukla, J. L-Arginine reverses radiation-induced immune dysfunction: the need for optimum treatment window. / J. Shukla, S. Chatterjee, V.S. Thakur [et al.] // *Radiat Res.* – 2009. – Vol. 171. – № 2. – P. 180-187.
  38. Kaneko, S. Ornithine transport via cationic amino acid transporter-1 is involved in ornithine cytotoxicity in retinal pigment epithelial cells. / S. Kaneko, A. Ando, E. Okuda-Ashitaka [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 464–471.
  39. El-Gayar, S. Translational control of inducible nitric oxide synthase by IL-13 and arginine availability in inflammatory macrophages. / S. El-Gayar, H. Hüring-Nahler, J. Pfeilschifter [et al.] //

- J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 4561–4568.
40. Lee, J. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox. / J. Lee, H. Ryu, R.J. Ferrante [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 4843–4848.
41. Brito, C. Peroxynitrite inhibits T lymphocyte activation and proliferation by promoting impairment of tyrosine phosphorylation and peroxynitrite-driven apoptotic death. / C. Brito, M. Naviliat, A.C. Tiscornia [et al.] // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162. – P. 3356–3366.
42. Kropf, P. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy / P. Kropf, D. Baud, S.E. Marshall [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2007. – V. 37. – P. 935–945.
43. Quirino, I. E. The impact of arginine on bacterial translocation in an intestinal obstruction model in rats. / I. E. Quirino, M.I. Correia, V.N. Cardoso // Clin Nutr. – 2007. – Vol. 26. - № 3. – P. 335-340.
44. Bansal, V. Citrulline can preserve proliferation and prevent the loss of CD3 zeta chain under conditions of low arginine. / V. Bansal, P. Rodriguez, G. Wu [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2004. – Vol. 28. – P. 423–430.
45. Abumrad, N. Arginine therapy for acute myocardial infarction. / N. Abumrad, A. Barbul // JAMA. - 2006. - Vol. 295. - № 18. – P. 2138-2139.
46. Chaturvedi, R. L-arginine availability regulates inducible nitric oxide synthase-dependent host defense against Helicobacter pylori / R. Chaturvedi, M. Asim, N.D. Lewis [et al.] // Infect Immun. – 2007. – V. 75. – P. 4305–4315.
47. Konashi, S. Effects of dietary essential amino acid deficiencies on immunological variables in broiler chickens. / S. Konashi, K. Takahashi, Y. Akiba // Br J Nutr. – 2000. – Vol. 83. - № 4. – P. 449-456.
48. Rodriguez, P. C., Quiceno, D.G., Ochoa, A.C. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression / P. C. Rodriguez, D.G. Quiceno, A.C. Ochoa // Blood. – 2007. – V. 109. – P. 1568–1573.
49. Cynober, L. Pharmacokinetics of arginine and related amino acids. / L. Cynober // J Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 258-261.
50. Шейбак, В.М. Влияние композиции «Тритарг» на концентрацию свободных аминокислот в лимфоцитах и сыворотке крови крыс // В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, М.В. Горецкая, Е.М. Дорошенко, З.И. Куваева // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. - 2012. – № 1. – С. 85-89.

Поступила 20.02.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

#### Сведения об авторах:

Шейбак В.М. - д.м.н., профессор кафедры биологической химии УО «ГрГМУ»,  
Павлюковец А.Ю. – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии  
им. С.И. Гельберга УО «ГрГМУ».

