

УДК 616-085:615.03

## СПЕКТР СВОБОДНЫХ ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ В ЛИМФОЦИТАХ

*В.М. Шейбак, д.м.н., доцент; М.В. Горелкая, к.б.н., доцент;*

*Е.М. Дорошенко, к.б.н., доцент*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Определение концентраций свободных протеиногенных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из периферической крови, а также тканей печени и тимуса крыс показало наличие в этих клетках всех двадцати аминокислот, участвующих в биосинтезе белка. Независимо от источника выделения лимфоцитов (кровь, печень, тимус) в них сохраняется определенная система градиента свободных аминокислот, вероятно, определяемая их регуляторным и метаболическим потенциалом.*

**Ключевые слова:** аминокислоты, лимфоциты, печень, кровь, тимус.

*The determination of free proteinogenous amino acids concentrations in the lymphocytes released from peripheral blood as well as from liver tissues and thymus of rats showed all twenty amino acids involved in protein biosynthesis to be present in these cells. Regardless the source of lymphocytes release (blood, liver, thymus) a definite system of free amino acids gradient probably defined by their regulatory and metabolic potential is preserved in them.*

**Key words:** amino acids, lymphocytes, liver, blood, thymus.

Функциональной и морфологической единицей иммунной системы является лимфоцит, который обладает высокой изменчивостью, деформируемостью, инвазивностью и способностью к рециркуляции, свойствам, обеспечивающим возможность иммунологического надзора, распознавание и координацию работы лимфоидных органов [1-3]. Лимфоциты, будучи мигрирующими клетками, способны отражать изменения, происходящие в организме, что позволяет считать их ферментным и субстратным зеркалом организма, отражением активности его основных обменных процессов. Цитохимический анализ лимфоцитов периферической крови называют «опосредованной биопсией» внутренних органов. Активность ферментов выявляется во всех типах лимфоцитов, но сведений об их субстратном обеспечении гораздо меньше. В лимфоцитах обнаружены оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы и другие ферменты. В цитоплазме лимфоцитов выявлена активность различных дегидрогеназ, связанных с реакциями гликолиза, циклом Кребса, обменом липидов, аминокислот, пентозофосфатным путем и транспортом электронов. Доказана исключительная роль гликолиза в энергообеспечении иммунокомпетентных клеток, в результате чего даже небольшое уменьшение потока метаболитов через гликолитический путь может повлиять на функциональную активность лимфоцитов [3]. Хотя данные по морфотобиохимии лимфоцитов противоречивы и неоднозначны, тем не менее, очевидно, что ряд показателей могут служить маркерами функционального состояния лимфоцитов [4]. При активации лимфоцитов происходит обратимое усиление основных метаболических процессов и это может являться дополнительным диагностическим критерием, ис-

пользоваться для определения степени активности иммунного компонента в патологическом процессе, эффективности лекарственной терапии и прогноза [2]. Вместе с тем, несмотря на важность свободных аминокислот для синтеза пептидов, белков и других эффекторных молекул в лимфоцитах, данных о концентрации этих соединений в клетках иммунной системы в доступной нам литературе обнаружено не было.

Целью исследования явилось определение концентраций свободных протеиногенных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из периферической крови, а также тканей печени и тимуса.

### Материалы и методы

Крыс линии Вистар массой 180-220 г, получавших полноценный рацион вивария, декапитировали под легким эфирным наркозом. Отбирали кровь в пробирки с гепарином (25 ЕД/мл). Выделяли тимус и печень. Из гепаринизированной крови в градиенте плотности фикола-верографина (1,077 г/см<sup>3</sup>) выделяли лимфоциты. Дважды отмывали забуференным физраствором 10 мин 1500 об/мин. Подсчитывали количество клеток [2].

Ткани печени и тимуса измельчали ножницами, тщательно растирали в тефлоновом гомогенизаторе. В градиенте плотности (фикола-верографин, 1,077 г/см<sup>3</sup>) выделяли лимфоциты. Дважды отмывали забуференным физраствором 10 мин 1500 об/мин. Подсчитывали количество клеток [2].

Определение свободных аминокислот проводили в хлорнокислых экстрактах диализатов лимфоцитов методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Условия определения: колонка Диасорб 130 С<sub>16</sub>Т, 3х150

мм; подвижная фаза: 0,1 М Na-ацетатный буфер рН 5,7/50% метанол – 100/54 (об/об). Скорость потока 0,8 мл/мин, температура колонки 30°C. Дериватизация: смешивание пробы с 5 объемами 0,4% раствора о-фталевого альдегида и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислоты в 0,4 М Na-боратном буфере, рН 9,4, затем нейтрализация добавлением равного объема 0,1 М хлорной кислоты. Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана). Условия определения: колонка Сепарон SGX C<sub>18</sub>, 8 мкм, подвижная фаза: 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 17 мМ CH<sub>3</sub>COOH, 20 мг/л ЭДТА, 180 мг/л октилсульфоната натрия, 230 мг/л гептилсульфоната натрия. Скорость потока 0,5 мл/мин, температура колонки 27°C. Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Обработка данных: Т-тест с учетом различий дисперсий в группах, пошаговый дискриминантный анализ и факторный анализ были реализованы с помощью программы Statistica 7.0.

### Результаты и обсуждение

Дефицит белка в рационе нарушает иммунную функцию и повышает чувствительность организма к инфекционным агентам. Одновременно снижаются концентрации большинства аминокислот в плазме крови. Экзогенное введение аминокислот, таких как глутамин, аргинин, глицин, таурин, триптофан и цистеин, используется для модуляции функции клеток, в том числе относящихся к иммунной системе. Роль свободных аминокислот в функционировании иммунной системы заключается в: 1) активации Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, нату-

ральных киллеров и макрофагов; 2) сохранении клеточного редокс-потенциала, экспрессии генов и пролиферации лимфоцитов; 3) продукции антител, цитокинов и других цитотоксических соединений [13, 17]. Появляется все больше данных о том, что добавление отдельных аминокислот в рацион питания при недостаточности питания или инфекционных заболеваниях повышает иммунный статус, уменьшая, таким образом, заболеваемость и смертность. Аргинин, глутамин и цистеин являются наиболее исследованными в этом плане соединениями [18, 19]. Полученные нами результаты по определению концентраций протеиногенных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из крови, тканей печени и тимуса представлены в таблицах 1-3. Очевидно, что в лимфоцитах детектиру-

Таблица 2 – Концентрации свободных аминокислот в лимфоцитах печени

Показатели	Число наблюдений	M±m мкмоль/млн клеток	Пределы колебаний
Аспаргат	8	9,00±2,690	3,70 - 27,14
Глутамат	8	8,11±1,213	4,89 - 13,54
Аспарагин	8	1,59±0,426	0,63 - 4,33
Серин	8	15,20±7,766	4,29 - 69,26
Глутамин	8	1,26±0,212	0,56 - 2,15
Гистидин	8	2,53±1,241	0,80 - 11,14
Глицин	8	4,66±1,588	1,90 - 15,55
Треонин	8	3,77±0,956	1,60 - 10,10
Аргинин	8	1,78±0,310	1,02 - 3,43
Аланин	8	7,77±2,221	3,21 - 22,37
Тирозин	8	2,49±0,767	1,05 - 7,53
Валин	8	3,65±0,735	1,70 - 7,61
Метионин	8	0,64±0,182	0,38 - 1,91
Цистин	8	5,32±0,682	3,05 - 8,53
Триптофан	8	0,46±0,137	0,20 - 1,39
Фенилаланин	8	4,22±0,787	1,76 - 8,50
Изолейцин	8	3,47±0,625	1,72 - 6,23
Лейцин	8	4,05±0,794	2,18 - 8,64
Орнитин	8	15,00±2,962	8,60 - 34,04
Лизин	8	13,01±1,886	7,42 - 23,44
Пролин	8	4,95±1,020	2,50 - 11,08

Таблица 1 – Концентрации свободных аминокислот в лимфоцитах крови

Показатели	Число наблюдений	M±m мкмоль/млн клеток	Пределы колебаний
Аспаргат	8	22,627±3,291	7,45 - 39,07
Глутамат	8	19,716±2,291	7,79 - 28,73
Аспарагин	8	3,705±0,631	1,06 - 6,77
Серин	8	31,395±5,526	12,53 - 59,00
Глутамин	8	3,083±0,533	1,20 - 5,28
Гистидин	8	7,333±1,296	3,03 - 13,63
Глицин	8	11,053±1,815	4,17 - 20,00
Треонин	8	10,220±1,507	4,52 - 17,83
Аргинин	8	3,148±0,457	1,57 - 5,00
Аланин	8	14,481±2,096	5,91 - 25,20
Тирозин	8	3,912±0,692	1,73 - 8,00
Валин	8	5,983±0,781	2,79 - 10,57
Метионин	8	0,978±0,171	0,32 - 1,84
Цистин	8	9,160±0,877	3,99 - 11,42
Триптофан	8	1,091±0,218	0,31 - 2,30
Фенилаланин	8	5,177±0,795	2,11 - 9,20
Изолейцин	8	59,280±37,099	1,25 - 268,90
Лейцин	8	6,983±1,841	4,00 - 15,63
Орнитин	8	15,065±2,356	6,19 - 26,22
Лизин	8	33,645±3,397	13,33 - 44,85
Пролин	8	13,097±1,703	3,05 - 18,45

Таблица 3 – Концентрации свободных аминокислот в лимфоцитах тимуса

Показатели	Число наблюдений	M±m мкмоль/млн кл	Пределы колебаний
Аспаргат	8	5,12±0,647	2,99 - 9,03
Глутамат	8	4,13±0,713	2,29 - 8,16
Аспарагин	8	0,76±0,118	0,44 - 1,48
Серин	8	4,95±1,211	1,82 - 11,19
Глутамин	8	0,46±0,146	0,20 - 1,43
Гистидин	8	0,84±0,196	0,29 - 1,86
Глицин	8	1,72±0,346	0,69 - 3,53
Треонин	8	1,40±0,258	0,72 - 2,75
Аргинин	7	0,77±0,187	0,37 - 1,86
Аланин	8	2,57±0,569	1,14 - 6,12
Тирозин	8	0,70±0,129	0,25 - 1,18
Валин	8	0,95±0,175	0,51 - 1,90
Метионин	8	0,17±0,036	0,09 - 0,38
Цистин	8	2,05±0,353	1,14 - 3,92
Триптофан	8	0,10±0,019	0,05 - 0,20
Фенилаланин	8	0,96±0,150	0,56 - 1,48
Изолейцин	8	1,06±0,164	0,57 - 1,70
Лейцин	8	0,95±0,193	0,45 - 2,21
Орнитин	8	2,84±0,843	0,46 - 7,85
Лизин	8	4,83±0,919	1,20 - 8,43
Пролин	8	2,08±0,314	0,98 - 3,30

ются концентрации всех 20 протеиногенных свободных аминокислот. Наибольшие уровни свободных аминокислот обнаруживаются в лимфоцитах крови, затем печени и тимуса ( $266,1 \pm 12,8$  мкмоль/млн кл – в крови,  $97,9 \pm 1,05$  мкмоль/млн кл – в печени,  $36,6 \pm 0,51$  мкмоль/млн кл – в тимусе). Одновременно в клетках в аналогичной последовательности увеличивается соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты ( $0,95$  мкмоль/млн кл – в крови,  $1,38$  мкмоль/млн кл – в печени,  $1,78$  мкмоль/млн кл – в тимусе). Несмотря на очевидные различия в концентрациях индивидуальных аминокислот, во всех трех тканях обнаруживается следующая последовательность:

- для лимфоцитов крови – триптофан < метионин < глутамин < аргинин < аспарагин < тирозин < фенилаланин < валин < гистидин < лейцин < цистин < треонин < глицин < пролин < аланин < глутамат < аспарат < серин < лизин < изолейцин (?);

- для лимфоцитов печени – триптофан < метионин < глутамин < аспарагин < аргинин < тирозин < гистидин < изолейцин < треонин < валин < фенилаланин < лейцин < глицин < цистин < пролин < аланин < глутамат < аспарат < лизин < серин;

- для лимфоцитов тимуса – триптофан < метионин < глутамин < тирозин < аспарагин < аргинин < гистидин < валин < лейцин < фенилаланин < изолейцин < треонин < глицин < цистин < пролин < аланин < глутамат < лизин < серин < аспарат.

Концентрации первых и последних шести свободных протеиногенных аминокислот во всех исследованных фракциях лимфоцитов практически находятся между собой в одинаковых сочетаниях. Наименьшие концентрации в лимфоцитах незаменимых аминокислот триптофана ( $0,100,019$  мкмоль/млн клеток;  $0,46 \pm 0,14$  мкмоль/млн клеток;  $1,09 \pm 0,22$  мкмоль/млн клеток для лимфоцитов тимуса, лимфоцитов печени и лимфоцитов крови, соответственно) и метионина ( $0,17 \pm 0,036$  мкмоль/млн клеток;  $0,64 \pm 0,182$  мкмоль/млн клеток;  $0,98 \pm 0,17$  мкмоль/млн клеток для лимфоцитов тимуса, лимфоцитов печени и лимфоцитов крови, соответственно), что, вероятно, определяется их ведущей регуляторной ролью в лимфоцитах.

Метаболиты триптофана участвуют в контроле баланса воспаления и толерантности в лимфоцитах. Так, продукция интерферонов (IFN) сопровождается активацией экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы [20]. В частности, инфицирование ВИЧ сопровождается повышением катаболизма триптофана именно вследствие индукции цитокинами индоламин-2,3-диоксигеназы. Активация фермента сопровождается мощным иммуносупрессивным действием, что вносит вклад в общую дисфункцию иммунной системы, наблюдаемую при ВИЧ [5]. Повышение активности этого фермента сопровождается изменением секреции IFN- $\gamma$  и IFN- $\alpha$ . Опосредованная активацией фермента иммуносупрес-

сия распространяется на различные типы клеток CD4<sup>+</sup> Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, NK-клетки, В-клетки и регуляторные Т-клетки [14, 15]. IFN- $\gamma$  является одним из наиболее известных модуляторов иммунной системы. Индоламин-2,3-диоксигеназа индуцируется преимущественно IFN- $\gamma$  [8]. Фермент расщепляет триптофан до N-формилкинуреина, который затем превращается в ниацин. Пролиферация Т-клеток тормозится в условиях недостаточности триптофана и накопления токсичных метаболитов триптофана [26]. Показано, что усиление катаболизма триптофана является благоприятным в механизмах формирования толерантности (особенно в условиях пересадки печени) [8]. В условиях стимуляции экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы улучшаются результаты трансплантации печени. Доказано, что антиген-презентирующие клетки, такие как, например, дендритные клетки печени, сами могут повышать экспрессию индоламин-2,3-диоксигеназы, регулируя таким образом иммунную реактивность [14]. Следовательно, иммуномодуляторная функция триптофана и его метаболитов является по существу доказанной, и, вероятно, его концентрация в клетке достаточно жестко контролируется.

Метионин является аминокислотой, инициирующей синтез пептидов и белков, а также активно участвующей в процессах метилирования нуклеиновых кислот. Кроме того, его метаболиты принимают самое активное участие в регуляции ключевых реакций метаболизма [7, 12]. Регулируя внутриклеточный уровень кальция и образование свободных радикалов в лимфоцитах, серосодержащие производные метионина модулируют степень апоптоза. В реализации этих механизмов активно участвуют производные метионина – цистеин и гомоцистеин. Повышенное образование в клетках гомоцистеина оказывает негативное влияние на иммунную функцию [25]. Так, недостаточность фолиевой кислоты и В<sub>12</sub> сопровождается снижением иммунитета, апоптозом гемопоэтических предшественников клеток костного мозга и появлением лейкоцитов с гипометилированной ДНК в периферической циркуляции. Гомоцистеин концентрация-зависимым образом активизирует Т-клетки, запуская процессы апоптоза. Доказана связь между накоплением гомоцистеина, окислительным стрессом и активацией иммунной системы. С другой стороны, пролиферация иммунокомпетентных клеток сопровождается повышенной потребностью в В-витаминах, что также ведет к накоплению гомоцистеина. Кроме того, макрофаги, стимулируемые IFN- $\gamma$  продуцируют активные формы кислорода, которые окисляют антиоксиданты, липопротеины, чувствительные к окислению витамины группы В [24].

В анализируемых клетках достаточно низкие концентрации глутамин ( $3,083 \pm 0,533$  мкмоль/млн в лимфоцитах крови,  $1,26 \pm 0,212$  мкмоль/млн в лим-

фоцитах печени,  $0,46 \pm 0,146$  мкмоль/млн в лимфоцитах тимуса) и аргинина ( $3,148 \pm 0,457$  мкмоль/млн;  $1,78 \pm 0,310$  мкмоль/млн;  $0,77 \pm 0,187$  мкмоль/млн, соответственно) (таблицы 1-3). Глутамин является во многом лимитирующей аминокислотой для лимфоцитов, поскольку стимулирует не только их рост, но и экспрессию поверхностных антигенов, образование цитокинов и синтез белков острой фазы. При недостаточности глутамина в плазме крови снижается пролиферация лимфоцитов, изменяется активность моноцитов и макрофагов, синтез белков острой фазы, стимулируется апоптоз клеток. Показано, что глутамин стабилизирует мРНК, повышая время ее полужизни [22]. Недостаточность глутамина в среде ведет к остановке митоза на фазе G(0) [16]. Многие из этих эффектов обусловлены снижением клеточного потенциала, который зависит и от соотношения окисленный/восстановленный глутатион. Введение животным глутамина повышает тканевые концентрации восстановленного глутатиона [23].

Несмотря на широкую известность аргинина в качестве иммуномодулятора, тем не менее, конкретные механизмы участия этой аминокислоты в иммунном ответе не выяснены. Известно, что в миелоидных клетках аргинин метаболизируется, главным образом, индуцибельной NO-синтазой (iNOS) или аргиназой 1, ферментами, активность которых стимулируется цитокинами Т-хелперов 1 или 2 типа соответственно. Следовательно, активация iNOS или аргиназы (или их обоих) отражает тип воспалительной реакции в специфическом патологическом процессе [10, 18]. Миелоидные супрессорные клетки и мононуклеары экспрессируют аргиназу при травматическом повреждении тканей, сепсисе, некоторых типах инфекций и, в наибольшей степени, при раке [9, 21]. В результате энергичного захвата аргинина его содержание снижается. Помимо этого, миелоидные клетки могут контролировать продукцию NO и регулировать другие аргинин-зависимые биологические процессы. Одновременно, Т-лимфоциты нуждаются в аргинине для пролиферации, экспрессии рецепторных комплексов и формирования механизмов «памяти». Аргинин-относительно незаменимая аминокислота при катаболических состояниях. Сепсис, тяжелые травмы и злокачественные опухоли повышают потребность в аргинине и истощают его запасы в организме. Это дополняется сниженным его поступлением с пищей. Дополнительное введение аргинина улучшает азотистый баланс и функцию лимфоцитов, стимулирует транспорт аргинина в печень. При эндотоксемии в эндотелиоцитах сосудов усиливается захват аргинина. Этот эффект опосредуется цитокинами (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) и циклооксигеназой. Стимуляция процесса TNF- $\alpha$  включает активацию внутриклеточной протеинкиназы C [10].

Мало известно о влиянии изменения доступности лейцина ( $6,983 \pm 1,841$  мкмоль/млн в лимфоцитах крови,  $4,05 \pm 0,794$  мкмоль/млн в лимфоцитах печени,  $0,95 \pm 0,193$  мкмоль/млн в лимфоцитах тимуса), изолейцина ( $59,280 \pm 37,099$  мкмоль/млн;  $3,47 \pm 0,625$  мкмоль/млн;  $1,06 \pm 0,164$  мкмоль/млн) и валина ( $5,983 \pm 0,781$  мкмоль/млн;  $3,65 \pm 0,735$  мкмоль/млн;  $0,95 \pm 0,175$  мкмоль/млн, соответственно) (АРУЦ), содержание которых в лимфоцитах, относительно других протеиногенных аминокислот достаточно высокое, на функционирование иммунной системы. Клетки иммунной системы не только используют АРУЦ для синтеза белков, но и способны их окислять. При инфекционных заболеваниях происходит заметное увеличение потребности в этих субстратах, поскольку АРУЦ абсолютно необходимы лимфоцитам для синтеза белка, РНК и ДНК, т.е. для обеспечения возможности их стимуляции. Ограниченное поступление с рационам АРУЦ нарушает функцию иммунной системы и повышает чувствительность к патогенам. Показано, что назначение АРУЦ улучшало иммунный статус [11]. Однако до настоящего времени многие аспекты обмена АРУЦ и их влияние на иммунную функцию остаются вообще не исследованными.

Фонд глутамата является одним из наиболее значимых в лимфоцитах, выделенных из разных тканей ( $19,716 \pm 2,291$  мкмоль/млн в лимфоцитах крови,  $8,11 \pm 1,213$  мкмоль/млн в лимфоцитах печени,  $4,13 \pm 0,713$  мкмоль/млн в лимфоцитах тимуса). Вероятно, это обусловлено не только наработкой из него глутамина, но и ключевой ролью в процессах трансаминирования и дезаминирования аминокислот. Помимо важнейшей роли в качестве метаболита, глутамат является нейротрансмиттером и важным иммуномодулятором. Показано наличие рецепторов для глутамата на поверхности Т-клеток, экспрессия переносчиков глутамата на антиген-презентирующих клетках (дендритные клетки, макрофаги) [6].

Таким образом, получение новых знаний о функции и метаболизме аминокислот в иммунокомпетентных клетках является необходимым для эффективного предупреждения и лечения иммунодефицитных состояний. Выполненные нами исследования показывают возможность использования данного методического инструмента, позволяющего с большей эффективностью анализировать метаболическое состояние клеток иммунной системы, а значит получать информацию о процессах происходящих в тканях организма.

Полученные нами данные:

- доказывают возможность определений концентраций свободных аминокислот в лимфоцитах;
- показывают наличие в этих клетках всех двадцати аминокислот, участвующих в биосинтезе белка;

- показывают, что независимо от источника выделения лимфоцитов (кровь, печень, тимус) в них сохраняется определенная система концентрационного градиента между свободными аминокислотами, вероятно, определяемая их регуляторным и метаболическим потенциалом.

#### Литература

1. Кузьмичева, Л.В. Содержание биогенных аминов в лимфоцитах при бронхиальной астме / Л.В. Кузьмичева, Р.Е. Киселева // Клиническая медицина – 2004. – №10. – С. 34-37.
2. Лимфоциты. Методы. Под ред. Дж.Клауса. – Москва, 1990. – 396 с.
3. Робинсон, М.В. Морфология и метаболизм лимфоцитов / М.В. Робинсон, Л.Б. Топоркова, В.А. Труфакин. Новосибирск, 1986. – 127 с.
4. Спирин, И.В. Исследование механизмов иммуномодулирующего действия соматотропного гормона, опосредованного биоаминовой клеточной системой тимуса / И.В. Спирин, В.Е. Сергеева [и др.] // Иммунология – 2004. – №1. – С. 20-23.
5. Boasso, A. How does indoleamine 2,3-dioxygenase contribute to HIV-mediated immune dysregulation/ A. Boasso, G.M. Shearer // *Curr Drug Metab.* – 2007. – V.8, N3. – P. 217-223.
6. Boldyrev A.A. Emerging evidence for a similar role of glutamate receptors in the nervous and immune systems/ A.A. Boldyrev, D.O. Carpenter, P. Johnson // *J Neurochem.* – 2005. – V. 95, N 4. – P. 913-918.
7. Boldyrev, A.A. Homocysteine and its derivatives as possible modulators of neuronal and non-neuronal cell glutamate receptors in Alzheimer's disease/ A.A. Boldyrev, P. Johnson // *J Alzheimers Dis.* – 2007. – V.11, N 2. – P. 219-228.
8. Brandacher, G. Implications of IFN-gamma-mediated tryptophan catabolism on solid organ transplantation/ G. Brandacher, R. Margreiter, D.Fuchs // *Curr Drug Metab.* – 2007. – V.8, N 3. – P.273-282. Links
9. Bronte, V. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions/ V. Bronte [и др.]// *Trends Immunol.* – 2003. – V.24, N6. – P. 302-306.
10. Bronte, V. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism/V. Bronte, P. Zanovello// *Nat Rev Immunol.* – 2005. – V.5, N 8. – P. 641-654.
11. Calder, P.C. Branched-chain amino acids and immunity/P.C. Calder// *J Nutr.* – 2006. – V.136, N 1. – P. 288S-293S.
12. Dawson, H. The immunoregulatory effects of homocysteine and its intermediates on T-lymphocyte function/ H. Dawson, G. Collins, R. Pyle // *Mech Ageing Dev.* – 2004. – V.125, N 2. – P. 107-110.
13. Edinger, A.L. Antigen-presenting cells control T cell proliferation by regulating amino acid availability. / A.L. Edinger, C.B. Thompson // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2002. – V.99, N3. – P. 1107-1109.
14. Fallarino, F. Tryptophan catabolism in IDO+ plasmacytoid dendritic cells. / F. Fallarino [и др.] // *Curr Drug Metab.* 2007. – V.8, N3. – P. 209-216.
15. Grohmann, U. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO/ U. Grohmann, F. Fallarino, P. Puccetti // *Trends Immunol.* – 2003. – V.24, N5. – P. 242-248.
16. Hiscock, N. Exercise-induced immunodepression- plasma glutamine is not the link/ N. Hiscock, B.K. Pedersen // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – V.93, N3. – P. 813-822.
17. Hoffmann, P.R. Mechanisms by which selenium influences immune responses/ P.R. Hoffmann // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2007. – V.55, N5. – P. 289-297.
18. LeBien, T.W. Arginine: an unusual dietary requirement of pre-B lymphocytes? / T.W. LeBien// *J. Clin. Invest.* – 2002. – V.110, N10. – P. 1411-1413.
19. Li, P. Amino acids and immune function/ P. Li. [и др.] // *Br J Nutr.* – 2007. – V.98, N2. – P. 237-252.
20. Mellor, A.L. Tryptophan catabolism and regulation of adaptive immunity / A.L. Mellor, D.H. Munn // *J. Immunol.* – 2003. – V.170, N12. – P. 5809-5813.
21. Mills, C.D. Macrophage arginine metabolism to ornithine/urea or nitric oxide/citrulline: a life or death issue / C.D. Mills // *Crit. Rev. Immunol.* – 2001. – V.21, N5. – P. 399-425.
22. Pacheco, R. Role of glutamate on T-cell mediated immunity/ R. Pacheco, T. Gallart, C. Lluís, R. Franco // *J Neuroimmunol.* – 2007. – V. 185, N1-2. – P. 9-19.
23. Roth, E. Regulative potential of glutamine—relation to glutathione metabolism. / Roth E., Oehler R. [и др.]//*Nutrition.* – 2002. – V.18, N3. – P. 217-221.
24. Roth, E. Immune and cell modulation by amino acids. / E. Roth, // *Clin Nutr.* – 2007. – V.26, N 5. – P. 535-544.
25. Schroecksnadel, K. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation / K. Schroecksnadel, B. Frick, B. Wirleitner // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2004. V.5, N1. – P. 107-118.
26. Watanabe, M. Microanalysis of tryptophan metabolites and suppressor factor of delayed-type hypersensitivity in mice / M. // *Yakugaku Zasshi.* – 2002. – V.122, N7. – P. 429-434.

Поступила 08.05.08