

Н. А. Бизунок

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИЙ L-АРГИНИНА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Настоящая работа содержит результаты изучения ряда комбинаций L-аргинина in vitro на модели макрофагальной генерации активных форм кислорода, продукцию которых регистрировали методом люминолзависимой хемилюминесценции, анализ фармакодинамических взаимодействий компонентов комбинаций выполняли по методу Chou-Talalay. Синергическим ингибирующим действием на оксидантный взрыв фагоцитов обладают комбинации L-аргинина следующего состава (и молярных соотношений компонентов): L-аргинин / мелатонин (10/1; 1/1); L-аргинин / транс-ресвератрол / мелатонин (1000/1/100; 1000/1/10); L-аргинин / ацетилсалициловая кислота (АСК) (10/1); L-аргинин / аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) (10/1); L-аргинин / АТФ / АСК (10/1/1; 1/1/1; 100/1/10), L-аргинин / инозин / салициловая кислота (10/10/1; 10/1/1). Выявленные синергические комбинации перспективны для разработки новых лекарственных средств, позволяющих управлять одним из ведущих механизмов иммунной реактивности и повреждения при воздействии активированных фагоцитарных клеток на ткани – респираторным взрывом фагоцитов.*

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, макрофаги, люминолзависимая хемилюминесценция, синергизм, L-аргинин, мелатонин, транс-ресвератрол, ацетилсалициловая кислота, салициловая кислота, инозин.

**N. A. Bizunok**

### IMMUNOMODULATORY ACTION OF THE L-ARGININE COMBINATIONS

*The present article contains the results of the study of a number L-arginine combinations in vitro model of reactive oxygen species (ROS) generation in macrophages. ROS has been detected by luminol-dependent chemiluminescence, analysis of pharmacodynamic interactions of the combinations compounds performed by the Chou-Talalay method. Synergistic inhibitory action on the oxidative burst of phagocytes has been detected for following combinations of L-arginine (in molar ratios): L-arginine / melatonin (10/1; 1/1); L-arginine / trans-resveratrol / melatonin (1000/1/100; 1000/1/10); L-arginine / acetylsalicylic acid (ASA) (10/1); L-arginine / adenosine triphosphate (ATP) (10/1); L-arginine / ATP / ASA (10/1/1; 1/1/1; 100/1/10), L-arginine / inosine / salicylic acid (10/10/1; 10/1/1). Identified synergistic combinations are promising for the development of a new medicines, means to control the respiratory burst of phagocytes – one of the major mechanisms of the immune reactivity and tissue damage by activated phagocytic cells.*

**Key words:** reactive oxygen species, macrophages, luminol-dependent chemiluminescence, synergies, L-arginine, melatonin, trans-resveratrol, acetylsalicylic acid, salicylic acid, inosine.

Способность фагоцитов продуцировать и выделять в фагосому активные формы кислорода (АФК) называется оксидантным (окислительным) взрывом. Это явление имеет важное биологическое значение для иммунной защиты, поскольку обеспечивает разрушение фагоцитированных чужеродных объектов. Недостаточность ферментного комплекса Nox2-NADPH-оксидазы (Nox2; К. Ф. 1.6.3.1), ответственного за реализацию оксидантного взрыва, приводит к тяжелому заболеванию – хронической гранулематозной болезни [3, 8]. Вместе с тем, избыточная продукция АФК фагоцитами, осуществляемая зачастую в межклеточное пространство, является одной из причин многих патологических состояний, включая, ишемическо-реперфузионные повреждения миокарда, атеросклероз, гепатиты и циррозы печени, хронические артриты, хронические воспалитель-

ные заболевания легких и почек, реакцию отторжения трансплантата [4]. В этой связи поиск средств, способных подавлять оксидантный взрыв фагоцитов и посредством этого оказывать лечебный эффект, является актуальным направлением исследований в области иммунофармакологии. Одним из перспективных в этом отношении соединений является L-аргинин, который относится к ингибиторам оксидантного взрыва фагоцитов умеренной эффективности [1], а также обладает рядом других иммуномодулирующих эффектов [5, 7, 9]. С позиций разработки новых иммуномодулирующих средств представляется перспективным изыскание его синергических комбинаций, обладающих не только большей эффективностью, но и лучшей переносимостью в связи с возможностью уменьшения доз каждого из компонентов такой комбинации, что минимизирует по-

бочные эффекты и токсические риски. Разработка новых лекарственных средств на основе синергических комбинаций являются важнейшим направлением научного поиска в мировой фармакологии [6].

**Материалы и методы**

Действие L-аргинина и его комбинаций на окислительный взрыв фагоцитов изучали на перитонеальных макрофагах крыс. Вещества, использованные в работе были получены от компаний «Serva», Германия (мелатонин, ацетилсалициловая кислота (АСК), салициловая кислота (СК)) и «Sigma-Aldrich», Германия (транс-ресвератрол (далее ресвератрол), аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), инозин, таурин, L-аргинин) Каждую комбинацию тестировали в нескольких комбинаторных сочетаниях в широком интервале концентраций. Количество повторных тестов для индивидуальных соединений и комбинаций (n) составляло от 3 до 6. Изученные синергические комбинации L-аргинина, комбинаторные сочетания компонентов и диапазоны испытанных концентраций представлены в таблице 1.

Таблица 1. Изученные комбинации L-аргинина, комбинаторные сочетания и концентрации компонентов

Состав комбинации		КОК <sup>1</sup>			Интервал [С], моль/л
		1	2	3	
К1	L-Аргинин	10	1	–	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-7</sup>
	Мелатонин	1	1	–	10 <sup>-3</sup> –10 <sup>-8</sup>
К2	L-Аргинин	1000	1000	–	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-7</sup>
	Ресвератрол	1	1	–	10 <sup>-5</sup> –10 <sup>-8</sup>
К3	Мелатонин	100	10	–	10 <sup>-3</sup> –10 <sup>-8</sup>
	L-Аргинин	10	–	–	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-7</sup>
К4	АСК	1	–	–	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-6</sup>
	L-Аргинин	10	–	–	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-7</sup>
К5	АТФ	1	–	–	10 <sup>-3</sup> –10 <sup>-6</sup>
	L-Аргинин	10	1	100	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-7</sup>
К6	АТФ	1	1	1	10 <sup>-3</sup> –10 <sup>-6</sup>
	АСК	1	1	10	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-6</sup>
К6	L-Аргинин	10	10	–	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-7</sup>
	Инозин	10	1	–	10 <sup>-3</sup> –10 <sup>-6</sup>
К6	СК	1	1	–	10 <sup>-2</sup> –10 <sup>-6</sup>

Примечание. <sup>1</sup>Комбинаторное отношение компонентов (молярное); АСК – ацетилсалициловая кислота; СК – салициловая кислота.

Генерируемые макрофагами при окислительном взрыве АФК регистрировали методом люминолзависимой хемилюминесценции (ЛХЛ) на люминометре LKB-Wallac-1251 (Финляндия). Исследование начинали через 10 мин после внесения отдельных компонентов или их комбинаций в кювету люминометра, содержащую 10<sup>6</sup> жизнеспособных макрофагов в растворе Хенкса, люминол (7·10<sup>-5</sup> моль/л), индуктор окислительного взрыва фагоцитов – опсонизированный зимозан – в количестве 5·10<sup>7</sup> частиц. Объем пробы составлял 1 мл, средой являлся раствор Хенкса без индикатора. Влияние соединений на жизнеспособность макрофагов изучали в тесте с трипановым синим [2].

Регистрацию ЛХЛ проводили при 37 °С на протяжении 40 минут. Количественную оценку образования АФК

осуществляли по площади под кривой ЛХЛ, исключая фоновое свечение клеток (DAUC ХЛ, мВ). Показатели ЛХЛ проб, содержащих изучаемые соединения выражали в % к контрольным значениям.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку первичных результатов внутри серии проводили с использованием парного t-критерия, межсерийные сравнения выполняли по t-критерию Стьюдента, различия считали достоверными при вероятности ошибки < 5% (p < 0,05).

Антиоксидантную активность соединений оценивали по степени подавления ХЛ, вычисляя эффективные ингибирующие концентрации (IC<sub>16</sub>–IC<sub>84</sub>) методом регрессионного анализа с использованием ППП «Statistica 6,1» и математических преобразований по Т. Chou [6] при помощи разработанного алгоритма в программной оболочке MS «Excel».

**Анализ взаимодействия.** Результат взаимодействия тестируемых соединений оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), который рассчитывался по формуле (1):

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D_j)}{(D_x)_j}, \tag{1}$$

где (D)<sub>j</sub> – доза (концентрация) агента, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном применении; (D<sub>x</sub>)<sub>j</sub> – доза (концентрация) агента, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном применении.

Значения CI трактовали в соответствии со следующей шкалой [6]: CI < 0,1 – очень сильный синергизм (5+); CI = 0,1–0,3 – сильный синергизм (4+); CI = 0,3–0,7 – синергизм (3+); CI = 0,7–0,85 – умеренный синергизм (2+); CI = 0,85–0,90 – слабый синергизм (1+); CI = 0,90–1,10 – аддитивный эффект (0); CI = 1,10–1,20 – слабый антагонизм (1–); CI = 1,20–1,45 – умеренный антагонизм (2–); CI = 1,45–3,3 – антагонизм (3–); CI = 3,3–10,0 – сильный антагонизм (4–); > 10 – очень сильный антагонизм (5–).

Индекс снижения дозы (DRI) компонентов комбинации рассчитывали по формуле (2):

$$DRI_j = \frac{(D_x)_j}{(D)_j}. \tag{2}$$

Значение DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием компонента.

**Результаты и обсуждение**

В настоящей работе представлены только синергические комбинации L-аргинина, данные об активности, степени синергизма (по показателю CI) и возможности управления концентрациями (по показателю DRI) их компонентов.

Компоненты испытанных комбинаций при индивидуальном воздействии на макрофаги подавляют оксидантный взрыв (таблица 2).

В таблице 3 представлены расчетные данные об изменении активности испытанных веществ при комбинированном применении. Установлено, что для всех представленных комбинаторных сочетаний активность компонентов, входящих в их состав, не уступала таковой

## Оригинальные научные публикации

Таблица 2. Индивидуальная активность веществ, входящих в состав испытанных комбинаций L-аргинина на модели окислительного взрыва макрофагов

Соединение	IC <sub>50</sub> , моль/л	Доверительный интервал (95%)
L-Аргинин	2,74·10 <sup>-3</sup>	1,13·10 <sup>-3</sup> ÷ 6,63·10 <sup>-3</sup>
Ресвератрол	1,76·10 <sup>-6</sup>	5,91·10 <sup>-7</sup> ÷ 5,28·10 <sup>-6</sup>
Мелатонин	1,98·10 <sup>-4</sup>	8,66·10 <sup>-5</sup> ÷ 4,52·10 <sup>-4</sup>
АТФ	2,94·10 <sup>-4</sup>	8,03·10 <sup>-5</sup> ÷ 1,08·10 <sup>-3</sup>
Инозин	1,86·10 <sup>-3</sup>	9,82·10 <sup>-4</sup> ÷ 3,51·10 <sup>-3</sup>
АСК	3,30·10 <sup>-1</sup>	8,61·10 <sup>-2</sup> ÷ 1,28·10 <sup>0</sup>
СК	7,74·10 <sup>-3</sup>	1,74·10 <sup>-3</sup> ÷ 3,49·10 <sup>-2</sup>

Примечание: IC<sub>50</sub> – концентрация вещества, ингибирующая окислительный взрыв на 50% по сравнению с контролем.

Таблица 3. Активность веществ, входящих в состав испытанных комбинаций L-аргинина при комбинированном воздействии на окислительный взрыв макрофагов

Состав комбинации		КОК <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub> , моль/л	Доверительный интервал (95%)
К1	L-аргинин	10	5,21·10 <sup>-4</sup>	3,08·10 <sup>-4</sup> ÷ 8,74·10 <sup>-4</sup>
	Мелатонин	1	5,21·10 <sup>-5</sup>	3,08·10 <sup>-5</sup> ÷ 8,74·10 <sup>-5</sup>
	L-аргинин	1	9,16·10 <sup>-5</sup>	5,50·10 <sup>-5</sup> ÷ 1,53·10 <sup>-4</sup>
	Мелатонин	1	9,16·10 <sup>-5</sup>	5,50·10 <sup>-5</sup> ÷ 1,53·10 <sup>-4</sup>
К2	L-аргинин	1000	3,56·10 <sup>-4</sup>	1,61·10 <sup>-4</sup> ÷ 7,86·10 <sup>-4</sup>
	Ресвератрол	1	3,56·10 <sup>-7</sup>	1,61·10 <sup>-7</sup> ÷ 7,86·10 <sup>-7</sup>
	Мелатонин	100	3,56·10 <sup>-5</sup>	1,61·10 <sup>-5</sup> ÷ 7,86·10 <sup>-5</sup>
	L-аргинин	1000	6,75·10 <sup>-4</sup>	2,18·10 <sup>-4</sup> ÷ 2,09·10 <sup>-3</sup>
	Ресвератрол	1	6,75·10 <sup>-7</sup>	2,18·10 <sup>-7</sup> ÷ 2,09·10 <sup>-6</sup>
К3	L-аргинин	10	6,65·10 <sup>-3</sup>	2,41·10 <sup>-3</sup> ÷ 1,83·10 <sup>-2</sup>
	АСК	1	6,65·10 <sup>-4</sup>	2,41·10 <sup>-4</sup> ÷ 1,83·10 <sup>-3</sup>
К4	L-аргинин	10	9,41·10 <sup>-4</sup>	1,26·10 <sup>-4</sup> ÷ 7,07·10 <sup>-3</sup>
	АТФ	1	9,41·10 <sup>-5</sup>	1,26·10 <sup>-5</sup> ÷ 7,07·10 <sup>-4</sup>
К5	L-аргинин	10	1,54·10 <sup>-3</sup>	4,40·10 <sup>-4</sup> ÷ 5,41·10 <sup>-3</sup>
	АТФ	1	1,54·10 <sup>-4</sup>	4,40·10 <sup>-5</sup> ÷ 5,41·10 <sup>-4</sup>
	АСК	1	1,54·10 <sup>-4</sup>	4,40·10 <sup>-5</sup> ÷ 5,41·10 <sup>-4</sup>
	L-аргинин	1	2,61·10 <sup>-5</sup>	2,06·10 <sup>-5</sup> ÷ 3,20·10 <sup>-5</sup>
	АТФ	1	2,61·10 <sup>-5</sup>	2,06·10 <sup>-5</sup> ÷ 3,20·10 <sup>-5</sup>
	АСК	1	2,61·10 <sup>-5</sup>	2,06·10 <sup>-5</sup> ÷ 3,20·10 <sup>-5</sup>
	L-аргинин	100	3,39·10 <sup>-4</sup>	1,74·10 <sup>-4</sup> ÷ 6,62·10 <sup>-4</sup>
К6	L-аргинин	10	1,51·10 <sup>-4</sup>	7,12·10 <sup>-5</sup> ÷ 3,18·10 <sup>-4</sup>
	Инозин	10	1,51·10 <sup>-4</sup>	7,12·10 <sup>-5</sup> ÷ 3,18·10 <sup>-4</sup>
	СК	1	1,51·10 <sup>-5</sup>	7,12·10 <sup>-6</sup> ÷ 3,18·10 <sup>-5</sup>
	L-аргинин	10	1,34·10 <sup>-3</sup>	8,13·10 <sup>-4</sup> ÷ 2,22·10 <sup>-3</sup>
	Инозин	1	1,34·10 <sup>-4</sup>	8,13·10 <sup>-5</sup> ÷ 2,22·10 <sup>-4</sup>
	СК	1	1,34·10 <sup>-4</sup>	8,13·10 <sup>-5</sup> ÷ 2,22·10 <sup>-4</sup>

при индивидуальном применении, а в ряде случаев существенно превосходила её (таблица 3).

В таблицах 4 и 5 представлены значения комбинаторного индекса (CI), позволяющие судить о степени синергизма компонентов комбинаций, и значения индекса снижения дозы (DRI), указывающие на возможности управления концентрациями компонентов комбинаций.

Таблица 4. Значения комбинаторного индекса (CI) для синергических комбинаций L-аргинина

Состав комбинации	КОК <sup>1</sup>	CI для [IC <sub>16%</sub> ... <sup>84%</sup> ] <sup>2</sup>					M [CI] <sub>30-70</sub> <sup>3</sup>	Итог взаимодействия (степень синергизма)	
		16	30	50	70	84			
К1	L-Аргинин	10						3+	
	Мелатонин	1	0,33	0,35	0,45	0,72	1,32		0,45
К1	L-Аргинин	1						3+	
	Мелатонин	1	0,28	0,35	0,50	0,75	1,13		0,47
К2	L-Аргинин	1000						3+	
	Ресвератрол	1	1,44	0,79	0,51	0,38	0,31		0,63
	Мелатонин	100							
	L-Аргинин	1000							
К2	Ресвератрол	1	2,34	1,17	0,66	0,44	0,33	0,89	1+
	Мелатонин	10							
	L-Аргинин	10							
К3	L-Аргинин	10	0,53	0,30	0,17	0,09	0,05	0,22	4+
	АСК	1							
К4	L-Аргинин	10	0,94	0,56	0,34	0,22	0,15	0,43	3+
	АТФ	1							
К5	L-Аргинин	10							3+
	АТФ	1	1,10	0,77	0,56	0,43	0,34	0,64	
	АСК	1							
	L-Аргинин	1							
	АТФ	1	0,02	0,05	0,07	0,17	0,33	0,07	
К5	АСК	1							5+
	L-Аргинин	100							
	АТФ	1	0,18	0,06	0,02	0,01	0,01	0,04	
К6	АСК	10							5+
	L-Аргинин	10							
	Инозин	10	0,07	0,08	0,09	0,10	0,12	0,08	
	СК	1							
	L-Аргинин	10							
	Инозин	1	0,09	0,10	0,12	0,16	0,23	0,12	
СК	1							4+	

Примечание к таблицам 4 и 5. <sup>1</sup>Комбинаторное отношение компонентов (молярное). <sup>2</sup>IC<sub>16%...<sup>84%</sup></sub> – концентрации вещества, ингибирующие окислительный взрыв на 16...84% по сравнению с контролем. <sup>3</sup>Средневзвешенное значение рассчитывается как  $M[CI]_{30-70} = \frac{\sum[3CI_{30} + 2CI_{50} + CI_{70}]}{6}$ .

Значения комбинаторных индексов (CI), представленные в таблице 4, позволяют классифицировать как «очень сильный синергизм» взаимодействие L-аргинина, АТФ и АСК (1/1/1 и 100/1/10), а также L-аргинина, инозина и СК (10/10/1); «сильный синергизм» – взаимодействие L-аргинина, инозина и СК (10/1/1), а также L-аргинина и АСК (10/1); «синергизм» – взаимодействие L-аргинина с ресвератролом и мелатонином (1000/1/100), с АТФ (10/1), с АТФ и АСК (10/1/1); критериям «слабого синергизма» соответствует комбинация L-аргинина, ресвератрола и мелатонина (100/1/10).

Значения индексов снижения дозы (DRI), представленные в таблице 5 свидетельствуют о том, что для испы-

Таблица 5. Значения индекса снижения дозы (DRI) для компонентов синергических комбинаций L-аргинина

Состав комбинации		КОК <sup>†</sup>	DRI для [IC <sub>16%</sub> ... <sub>84%</sub> ] <sup>2</sup>					M [DRI] <sub>30-70</sub> <sup>3</sup>
			16	30	50	70	84	
К1	L-аргинин	10	3,6	4,3	5,3	6,4	7,7	5,0
	Мелатонин	1	17,1	8,2	3,8	1,8	0,8	5,7
	L-аргинин	1	10,9	17,9	29,9	50,1	82,0	27,3
	Мелатонин	1	5,2	3,4	2,2	1,4	0,9	2,7
К2	L-аргинин	1000	5,1	5,3	5,6	5,8	6,1	5,5
	Ресвератрол	1	3,3	4,0	5,0	6,1	7,5	4,7
	Мелатонин	100	1,1	2,8	7,7	21,2	55,8	7,5
	L-аргинин	1000	27,4	28,3	29,3	30,3	31,4	28,9
	Ресвератрол	1	1,8	2,2	2,6	3,2	3,9	2,5
К3	L-аргинин	10	2,0	3,5	6,1	10,7	18,5	5,6
	АСК	1	26,8	111,9	498,8	2222,0	9288,0	592,6
К4	L-аргинин	10	4,5	13,6	43,0	136,3	410,6	43,9
	АТФ	1	1,4	2,1	3,1	4,7	7,0	2,9
К5	L-аргинин	10	3,9	9,9	26,3	69,8	177,4	25,4
	АТФ	1	1,2	1,5	1,9	2,4	3,0	1,8
	АСК	1	51,9	320,9	2152,0	14435,0	89222,0	3283,6
	L-аргинин	1	1355,0	1450,0	1554,0	1671,0	1789,0	1521,5
	АТФ	1	41,9	22,1	11,3	5,8	3,0	15,8
	АСК	1	1804,0	4693,0	12740,0	34583,0	89941,0	12357,0
	L-аргинин	100	7,8	29,6	119,5	482,4	1833,0	135,0
	АТФ	1	24,1	45,1	86,6	166,5	311,2	79,2
К6	L-аргинин	10	774,0	462,0	269,0	157,0	93,8	346,8
	Инозин	10	15,0	13,6	12,3	11,2	10,1	12,8
	СК	1	2713,0	1206,0	517,0	222,0	98,6	812,3
	L-аргинин	10	71,3	46,8	30,2	19,5	12,8	36,7
	Инозин	1	13,8	13,8	13,8	13,8	13,8	13,8
	СК	1	250,0	122,3	58,0	27,5	13,4	85,1

танных комбинаций возможно значительное (в ряде случаев от десятков до тысяч раз) уменьшение доз (концентраций) компонентов на любом уровне эффекта (таблица 5).

Следует отметить, что по результатам теста с трипановым синим (0,1%) [2], испытанные комбинации не оказывали токсического действия на макрофаги во всем изученном диапазоне концентраций.

Таким образом, представленные в настоящей работе синергические комбинации L-аргинина перспективны для разработки новых лекарственных средств, подавляющих окислительный взрыв фагоцитов и позволяющих управлять одним из ведущих механизмов иммунной реактивности и повреждения при воздействии активированных фагоцитарных клеток на ткани.

**Литература**

1. Бизунок, Н. А. Производные аминокислот – потенциальные модификаторы клеточной продукции оксидантов / Н. А. Бизунок // Рецепт (научно-практический журнал для фармацевтов и врачей) – 2006. – № 3. – С. 28–32.  
 2. Дуглас, С. Д. Исследование фагоцитоза в клинической практике / С. Д. Дуглас, П. Г. Куи. – М.: Медицина. 1983. – 112 с.

3. A fatal granulomatosis of childhood: the clinical study of a new syndrome / H. Berendes [et al.] // Minn. Med. – 1957. – Vol. 40. – P. 309–312.  
 4. Bedard, K. The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology / K. Bedard, K-H. Krause // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 245–313.  
 5. Bronte, V. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism / V. Bronte, P. Zanovello // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – № 8. – P. 641–654.  
 6. Chou, T-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T-Ch. Chou // Pharmacological reviews. – 2006. – Vol. 58. – P. 621–681.  
 7. Effects of arginine, L-alanyl-L-glutamine or taurine on neutrophil (PMN) free amino acid profiles and immune functions in vitro / J. Mühling [et al.] // Amino Acids. – 2002. – Vol. 22, № 1. – P. 39–53.  
 8. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood / P. G. Quie [et al.] // J. Clin. Invest. – 1967. – Vol. 46. – P. 668–679.  
 9. Role of arginine metabolism in immunity and immunopathology / E.1. Peranzoni [et al.] // Immunobiology. – 2007. – Vol. 212, № 9–10. – P. 795–812.

Поступила 11.09.2015 г.