

Аминокислотный гомеостаз в реализации адаптивных реакций у животных с различной устойчивостью к туберкулезной инфекции

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

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

Amino acid homeostasis in the implementation of adaptive responses in animals with different resistance to tuberculosis infection

E.V. Sabadash, S.N. Skornyakov, B.I. Novikov, V.A. Pavlov

Ural Research Institute for Phthiisopulmonology, a branch of "National Medical Research Center of Phthiisopulmonology and Infectious Diseases" Ministry of Healthcare of Russian Federation

Аннотация

Цель исследования: в эксперименте выявить типовые реакции аминокислотного гомеостаза при повреждающих воздействиях различного генеза.

Методы. Опыты проведены на лабораторных животных – крысах и морских свинках. Выбор двух моделей экспериментального туберкулеза был обусловлен различной резистентностью к этой инфекции. Изучались три варианта воздействия на них: 1) заражение микобактериями туберкулеза (МБТ); 2) заражение МБТ в сочетании с последующим эндотрахеальным введением полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), адсорбированных на саже в виде масляного раствора каменноугольной смолы (КС); 3) заражение МБТ в сочетании с острой кровопотерей.

Животные были разделены на 8 групп по 20 особей в каждой. Контрольные группы (№1 и №2) – интактные морские свинки и крысы. Все остальные животные опытных групп (6) были заражены музейным штаммом МБТ НЗРВ: морские свинки в дозе 0,001 г. в паховую складку, крысы – в дозе 0,1 г. в хвостовую вену. У всех зараженных МБТ животных через 2 недели исследовались параметры, характерные для экспериментального туберкулеза. Опытные группа №3 (морские свинки) и №4 (крысы) кроме заражения МБТ никаким другим воздействиям не подвергались, Группы №5 (морские свинки) и №6 (крысы) подвергались сочетанному воздействию заражения МБТ и эндотрахеальному введению мутагенных и канцерогенных ПАУ, адсорбированных на саже в виде масляного раствора КС. В группах №7 (морские свинки) и №8 (крысы) животные подвергались заражению МБТ в сочетании с острой кровопотерей: из бедренной артерии производилось кровопускание – 2,5% крови от массы тела. У животных каждой группы проводилось исследование аминокислот и глутатиона. *Результаты.* Установлено, что в тканях (печень и др.) крыс повышенный уровень антиоксидантных метабо-

Summary

Objective: in an experiment to identify typical reactions of amino acid homeostasis under the damaging effects of various origins.

Methods. The experiments were carried out on laboratory animals – rats and guinea pigs. The choice of two models of experimental tuberculosis was due to different resistance to this infection. Three options for exposure to them were studied: 1) infection with Mycobacterium tuberculosis (MBT); 2) infection of the office in combination with the subsequent end tracheal administration of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) adsorbed on soot in the form of an oil solution of coal tar; 3) infection of the office in combination with acute blood loss. Animals were divided into 8 groups of 20 animals each. Control groups (No. 1 and No. 2) – intact guinea pigs and rats. All other animals of the experimental groups (6) were infected with the museum strain MBT H3RV: guinea pigs at a dose of 0.001 g to the inguinal fold, rats at a dose of 0.1 g to the tail vein. In all infected MBT animals, after 2 weeks, the parameters characteristic of experimental tuberculosis were studied. Experimental groups No. 3 (guinea pigs) and No. 4 (rats) were not exposed to any other exposure to MBT, Groups No. 5 (guinea pigs) and No. 6 (rats) were subjected to the combined effects of MBT infection and end tracheal administration of mutagenic and carcinogenic PAHs adsorbed on soot in the form of an oil solution of coal tar. In groups No. 7 (guinea pigs) and No. 8 (rats), the animals were infected with MBT in combination with acute blood loss: bloodletting was performed from the femoral artery - 2.5% of the blood weight. In animals of each group, amino acids and glutathione were tested.

Results. It has been established that in the tissues (liver, etc.) of rats, an increased level of antioxidant metabolites (ascorbic acid, taurine, glutathione) probably determines their resistance to pathological effects such as infection of the office, toxic effects, but not states associated with deep posthaemorrhagic hypoxia.

литов (аскорбиновой кислоты, таурина, глутатиона), вероятно, определяет их устойчивость к таким патологическим воздействиям, как заражение МБТ, токсическим воздействиям, но не состояний, связанных с глубокой постгеморрагической гипоксией.

Ключевые слова

Экспериментальный туберкулез, аминокислоты, таурин, глутатион.

Введение

Механизмы устойчивости к повреждающим воздействиям различного генеза (травма, инфекции, интоксикации) в значительной степени определяются уровнем здоровья и возможностью противостоять негативным факторам внешней среды. Гормональный профиль, функциональный и метаболический стереотипы во многом определяют устойчивость организма к тому или иному повреждающему специфическому воздействию, например токсическому, в том числе и к инфекциям, к коим относится и туберкулез (ТБ) [2, 3, 4, 5]. Поэтому изучение и поиск эффективных защитных, резистентных к повреждающим воздействиям механизмов является актуальной задачей [3, 5]. Известно, что количество и соотношение аминокислот - адаптогенов в тканях имеет большое значение для реализации механизмов, определяющих степень резистентности к повреждающим факторам. Так высокоустойчивые к ТБ и острым токсическим воздействиям животные - крысы отличаются большим количеством в тканях таурина, глутатиона, аргинина, полиаминов, влияющих на фагоцитоз и обладающих мембраностабилизирующим эффектом [10, 11, 12]. Высокоустойчивые к мутагенным и канцерогенным воздействиям ксенобиотиков животные - морские свинки отличаются не только повышенным количеством восстановленного глутатиона (и аминокислот в него входящих) в печени, но и его способностью к интенсивному окислению. Имеются так же сведения, что морская свинка гораздо более устойчива к гипоксическим состояниям, чем крыса [8, 9, 18]. Эти различия, надо полагать, могут быть обусловлены не только различным количеством, соотношением и обменными процессами перечисленных метаболитов-адаптогенов [17, 18, 19, 21], но и различной стратегией защитно-компенсаторных механизмов у этих животных, что и явилось предметом нашего исследования.

Для решения поставленных задач мы выбрали две модели: животные с низкой и высокой

Keywords

Experimental tuberculosis, amino acids, taurine, glutathione.

резистентностью к туберкулезной инфекции и повреждающим воздействиям (морские свинки и крысы соответственно). Далее изучались три варианта воздействия на них: 1) заражение микобактериями туберкулеза (МБТ); 2) заражение МБТ в сочетании с последующим эндотрахеальным введением полициклических ароматических углеводов (ПАУ), адсорбированных на саже в виде масляного раствора каменноугольной смолы (КС); 3) заражение МБТ в сочетании с острой кровопотерей.

В эксперименте использованы лабораторные животные - крысы и морские свинки, массой 230-250 г. Все животные были разделены на 8 групп по 20 особей в каждой. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к корму и питьевой воде. Группы были сопоставимы по массе тела, возрасту и статусу здоровья. Животные выводились в условиях вивария Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (УНИИФ) Контрольные группы (№1 и №2) – интактные морские свинки и крысы. Все остальные животные опытных групп (6) были заражены музейным штаммом МБТ H31Rv: морские свинки в дозе 0,001 г. в паховую складку, крысы – в дозе 0,1г. в хвостовую вену. Через 2 недели животных декапитировали. Опытные группы № 3 (морские свинки) и № 4 (крысы), кроме заражения МБТ никаким воздействиям не подвергались. Группы № 5 (морские свинки) и № 6 (крысы) подвергались сочетанному воздействию - заражению МБТ и эндотрахеальному введению мутагенных и канцерогенных (ПАУ), адсорбированных на саже в виде масляного раствора каменноугольной смолы (КС) в дозировке 1 мг/кг. В этих группах в микроядерном тесте определяли мутагенное воздействие КС на морских свинок и крыс. Наличие мутагенного эффекта учитывалось при увеличении количества микроядер в костном мозге в 3 раза [7]. Кроме того оценивалось токсическое воздействие КС (1г/кг

массы тела) в эксперименте на выживаемость. В группах № 7 (морские свинки) и № 8 (крысы) заражение МБТ сочеталось с острой кровопотерей – из бедренной артерии производилось кровопускание с помощью катетера в течение 15 мин 2,5% крови от массы тела, что соответствует массивной острой кровопотере. Через 2 часа у животных каждой группы проводилось исследование аминокислот (а/к) и глутатиона (восстановленной и окисленной фракций). Во всех группах животных выводили из эксперимента и производили забор крови из сердца под гексеналовым наркозом.

Проведение эксперимента согласовано с Этическим комитетом УНИИФ, Протокол № 3 от 18.04.2016г. Методы оценивания экспериментальной модели: макроскопическая оценка внутренних органов (легкие, лимфоузлы, печень, селезенка), морфометрические характеристики органов [13]. Во всех опытных группах морских свинок имелись признаки туберкулезного процесса. В опытных группах крыс специфических макроскопических изменений внутренних органов не наблюдалось. В плазме крови (после депротеинизирования сульфосалициловой кислотой) и в печени (после замораживания в жидком азоте) методом хроматографии на хроматографе (ААА 339 «Микротехника», Чехия) определяли количество свободных а/к и глутатиона. Для уточнения роли отмеченных метаболитов в регуляции образования высокоактивных соединений азота (ВСА) и активных форм кислорода (АФК) определяли уровень перекисного окисления с использованием набора OXYSTAT производства Biomedica Gruppe (Vienna, Austria), нитропроизводных оксида азота (NO) в плазме - методом ИФА (иммуноферментный анализатор Multiskan Ascent). Содержание аскорбиновой кислоты (АК) и ее метаболита - дикетогулоновой кислоты (ДКГК) в печени определяли с использованием фенилгидразинового реактива. Для определения состояния мембран, являющихся наиболее чувствительными к повреждающим воздействиям АФК и ВСА, определяли (хроматографически) количество в ткани печени фосфоэтаноламина (ФЭА) и этаноламина (ЭА), необходимых для биосинтеза фосфолипидов мембран. Функциональную активность нейтрофилов определяли путем оценки параметров кислородного взрыва (НСТ-тест). Статистическую обработку проводили с помощью непараметрических критериев - критерий – «U».

Результаты

Метаболические особенности животных при заражении МБТ

После заражения МБТ через 2 недели у морских свинок развивается генерализованный ТБ. Прогрессирующий специфический процесс приводит к значительному увеличению массы легких, печени, селезенки и внутригрудных лимфоузлов у морских свинок. У крыс даже при использовании гораздо большей дозы МБТ специфический процесс не развивается, изменений массы органов крыс после заражения не происходит, что было отмечено нами и ранее [10, 11, 12].

Ресурс как восстановленного (GSH) так и окисленного (GSSG) глутатиона в печени морских свинок гораздо выше, чем у крыс (табл.1). После заражения МБТ у морских свинок, несмотря на то, что количество GSH по-прежнему больше чем у крыс, отмечено значительное увеличение количества окисленной формы глутатиона (GSSG), что характеризует антиоксидантный потенциал морской свинки как неблагоприятный. При этом у крыс количество окисленного глутатиона практически не меняется, а восстановленный снижается в два раза по сравнению с контролем, что отражает интенсивность метаболических реакций реализующих антиоксидантную защиту (табл.1). Вместе с тем известно, что среди всех свободных а/к в тканях крыс наиболее представлен таурин, являющийся антиоксидантом, стабилизатором мембран и стимулятором фагоцитарных реакций организма [6,20]. Количество таурина в тканях крыс превышает 50%, а у морских свинок - значительно меньше. Так, содержание таурина в печени морских свинок значительно меньше, чем у крыс (табл.1). После заражения количество этой аминокислоты в ткани печени морских свинок увеличивается практически вдвое (с до). У крыс количество таурина в ткани печени также увеличивается и становится практически на порядок больше чем у морской свинки. Вероятно, в формировании высокой резистентности крыс к МБТ этот факт может играть существенную роль. Также мы отметили, что после заражения в крови морских свинок возрастает количество лейкоцитов, однако метаболическая активность (НСТ-тест) подавляется. У крыс таких изменений мы не зафиксировали.

Наряду с глутатионом АК также является мощным антиоксидантом, выполняющим важнейшую защитно – адаптивную функцию на

Таблица 1. Содержание глутатиона (восстановленного и окисленного) и таурина в ткани печени морских свинок и крыс (в мкг/г сырого веса ткани) при заражении МБТ и при сочетанном воздействии (МБТ+КС и МБТ + острая кровопотеря)

Группы животных	Глутатион восстановленный	Глутатион окисленный	Таурин
№1 Морская свинка контроль	712,5±87,5 (462,7- 1158,0)	465,9±72,8 (246,8 - 725,0)	129,8± 1 7,6 (62,4 - 188,6)
№3 Морская свинка Заражение МБТ	585,7± 59,4 (349,6- 822,9)	1438,8± 218,1 (869,3- 2150,9)**	251,6±31,4 (157,8 - 418,3)*
№5 Морская свинка (МБТ + КС)	260,2±18,3 (171,7- 293,3)**	1291,4± 118,9 (974,2-671,8)**	162,9±28,1 (60,8 - 247,6)
№7 Морская свинка (МБТ + о. кровопотеря)	165,2±18,3 (118,7- 204,8)**	2164,4± 246,8 (974,2-2612,9)**	148,6±32,4 (76,2 - 254,8)
№2 Крыса контроль	433,2± 31,5 (366,1- 465,8)	394,6±89,6 (197,5 - 771,4)	525,2±28,9 (440,6 - 583,2)
№4 Крыса Заражение МБТ	296,7± 58,9 (112,5 - 420,2)	356,2± 96,5 (97,8 - 577,2)	1657,5±425,4 (813,2 - 3816,7)**
№6 Крыса (МБТ + КС)	363,6±31,5 (294,6- 460,3)	557,6± 106,1 (341,8- 954,3)	1124,5± 86,2 (886,3 - 1366,4)
№8 Крыса (МБТ + о. кровопотеря)	275,4± 42,5 (116,8-342,9)*	482,6± 55,7 (276,1- 674,5)	1846,1±169,2 (1086,4-2154,8)**

* результаты, статистически достоверно отличающиеся от контроля (p< 0,05);

** результаты, статистически достоверно отличающиеся от контроля p<0,01.

метаболическом уровне [3,5]. Содержание АК в печени морских свинок примерно в 2 раза меньше чем у крыс (рис. 1). После заражения МБТ в печени крыс количество АК значительно возрастает (почти в 3 раза), а у морских свинок (которые в отличие от крыс не могут ее синтезировать) наблюдается более чем 2-х кратное ее снижение. При этом у морских свинок на фоне уменьшения содержания АК повышается уровень ее метаболита - ДКГК, который может включаться в процессы, необходимые для поддержания глутатиона в восстановленном состоянии (пентозный цикл). При этом, у крыс количество ДКГК существенно не меняется. Следует подчеркнуть, что глутатион, синтезирующийся у морских свинок в повышенном количестве, интенсивно окисляется и существенного повышения антиоксидантного ресурса не происходит. Напротив, исходно высокие концентрации АК и существенное усиление ее биосинтеза в печени у крыс является одним из факторов, обеспечивающих защитные механизмы от воздействия МБТ, в то время как преобладание синтеза, последующее быстрое окисление глутатиона в отсутствие возможности синтезировать АК является неблагоприятным фактором ослабляющим резистентность морских свинок к туберкулезной инфекции. Так, мощный анти-

оксидантный эффект АК и таурина, естественно, не позволяют чрезмерно повышаться уровню АФК и ВСА в тканях крыс после экстремальных воздействий, и ограничивает их повреждающее воздействие. У морских же свинок этого не происходит. Так, в контрольных группах количество перекисей (по ОХУСТАТ) у морских свинок примерно в 2 раза выше, чем у крыс, равно как и нитропроизводных NO (рис. 2).

После заражения морских свинок уровень ВСА в крови прирастает еще примерно на 50%, а у крыс не изменяется. Уровень перекисей липидов в крови морских свинок после заражения МБТ повышается почти в 2 раза, а у крыс статистически значимо не изменяется.

Кроме того, после заражения МБТ в печени крыс практически не определялись ФЭА и ЭА, что может быть обусловлено усиленным их потреблением для обеспечения детоксикационных, анаболических, фагоцитарных механизмов и отражать востребованность этих субстратов в адаптивных механизмах крыс, ведущим среди которых, на наш взгляд может являться стабилизация мембран.

Таким образом, различие в количестве АФК и ВСА при заражении туберкулезом также отличает защитные механизмы у сравниваемых животных.

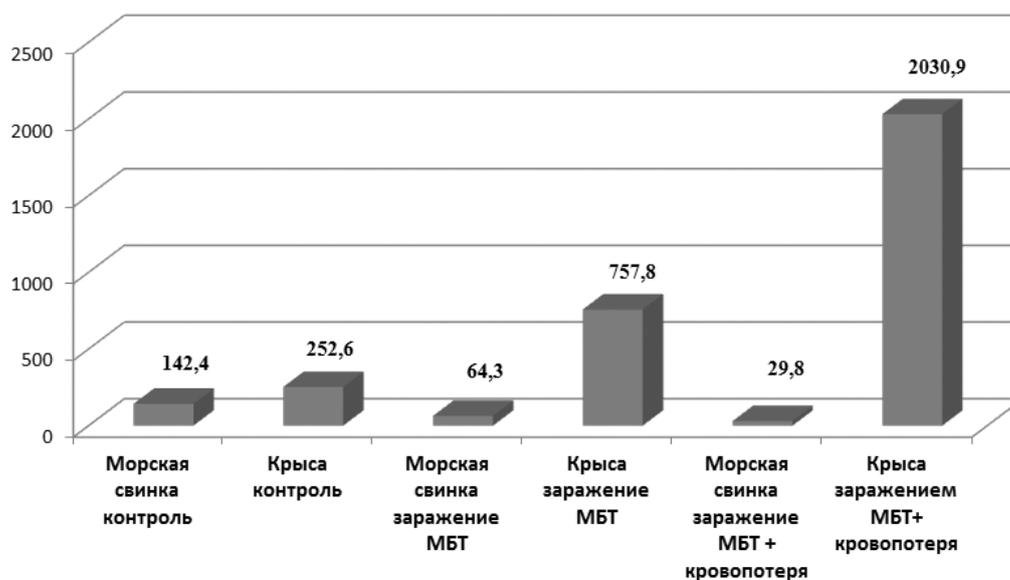


Рис. 1. Содержание аскорбиновой кислоты мкг/г в ткани печени морских свинок и крыс



Рис. 2. Уровень перекисей мкмоль/л, NO мкмоль/л и GSSG мкг/г у морских свинок и крыс после заражения МБТ и воздействия КС

Воздействие ПАУ на морских свинок и крыс, зараженных МБТ (МБТ+ПАУ)

Несмотря на то, что морские свинки практически беззащитны даже к единичным вирулентным МБТ, они высокоустойчивы к мутагенным и канцерогенным воздействиям. Как указывает ряд авторов, вызвать у них экспериментальный опухолевый процесс очень трудно [3, 5, 17, 18]. При интратрахеальном воздействии КС в дозе 1 мг/ кг массы тела через 2 месяца, каких либо нарушений в костном мозге морских свинок не отмечено, а у крыс количество микроядер в

костном мозге увеличивается в 3 раза, то есть развивается мутагенный эффект.

Несмотря на то, что морские свинки гораздо более устойчивы к мутагенному воздействию КС, чем крысы, при интенсивном токсическом воздействии КС через 2 недели погибают все морские свинки, крысы же все остаются живы. Воздействие КС на морских свинок сопровождается повышением уровня ФЭА, ЭА в печени, что отражает степень повреждения мембран. Как указывает ряд авторов, высокий уровень GSSG, АФК и ВСА усиливают апоптоз клеток, оказы-

вают повреждающее воздействие на их мембраны и структуры ядра [1, 4, 5, 10, 14, 21]. В то же время повышенный ресурс GSH и его активное включение в механизмы защиты является механизмом антимуtagenеза и антиканцерогенеза [3, 5, 17], следовательно, можно предположить, что в случае заражения микобактериями туберкулеза, сопровождающегося значительным повышением количества глутатиона, у крыс создаются условия для антимуtagenеза и антиканцерогенеза.

При воздействии КС в крови морских свинок, зараженных МБТ, отчетливо повышается уровень АФК и ВСА, важнейших регуляторных биомолекул, способных оказывать как протективное, так и повреждающее воздействие. Так, после заражения морских свинок МБТ уровень ВСА в крови повышается на 50%, перекисей липидов почти в 2 раза, а у крыс не меняется. После воздействия КС на морских свинок содержание этих метаболитов в плазме (особенно перекисей липидов) продолжает повышаться, а у крыс столь значительного повышения этих метаболитов в плазме не отмечается (рис. 2).

Вместе с тем прогрессирующее увеличение АФК и ВСА у крыс, надо полагать, нейтрализуется большим количеством таурина и АК в тканях. Так, после заражения МБТ и воздействия КС в печени крыс количество АК возрастает с 252,6 мкг/г до 724,8 мкг/г, а у морских свинок наблюдается более чем 2-х кратное ее уменьшение (с 142,4 мкг/г до 70,1 мкг/г). Вместе с тем, мы отме-

тили, что в костном мозге крыс при сочетанном воздействии КС и МБТ общее количество глутатиона повышалось, а концентрация таурина резко уменьшалась.

Таким образом, у крыс имеются метаболические предпосылки резистентности и к заражению МБТ и к токсическому воздействию КС, при этом заражение МБТ создает условия для более активного антимуtagenеза. При этом, несмотря на то морская свинка устойчива к мутагенным воздействиям, изменения метаболизма вызванные заражением МБТ создают условия, существенно понижающие резистентность к токсическому воздействию КС.

Заражение (МБТ+ острая кровопотеря)

Морские свинки гораздо более устойчивы к гипоксии при кровопотере, а так же к высотной гипоксии, чем крысы [8,9]. Через сутки после кровопускания из 20 морских свинок живых осталось 16, а у крыс из 20 особей - 5. То есть морские свинки явно более резистентны к острой массивной кровопотере, чем крысы.

После острой кровопотери у крыс достоверного увеличения количества а/к в печени мы не наблюдаем. Количество АК возрастает почти в 8 раз (рис.1). Вместе с тем в плазме отмечается более чем 2-х кратное повышение количества таурина, а общее количество глутатиона становится еще меньше, чем в контроле и существенного окисления глутатиона при этом не происходит.

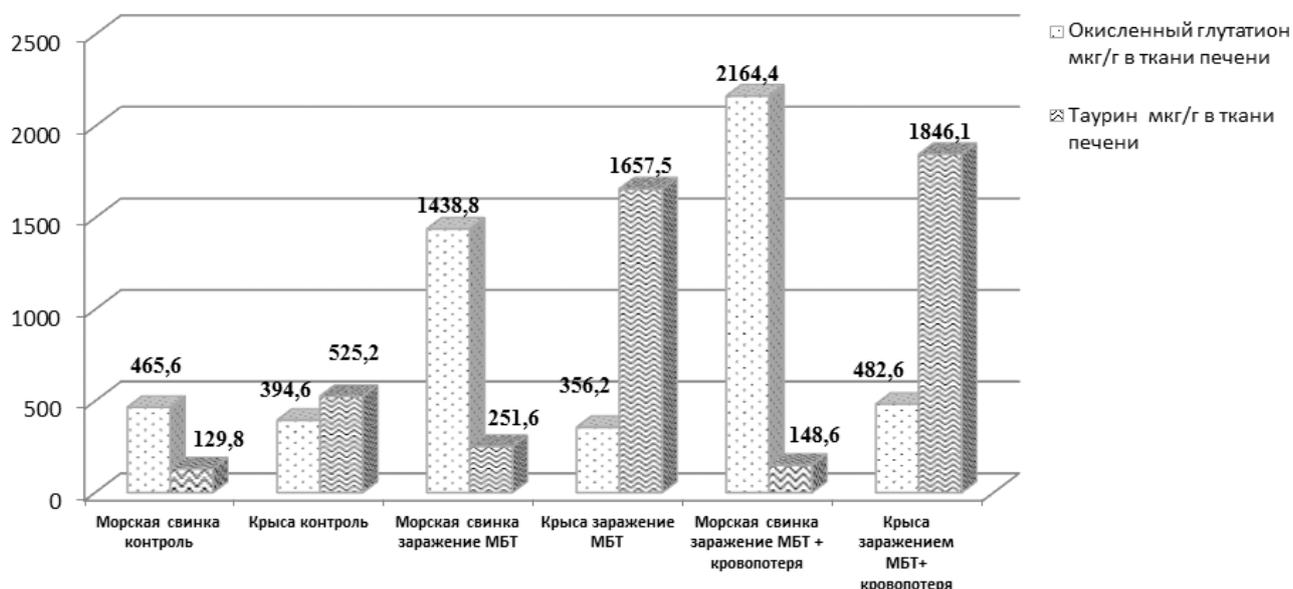


Рис. 3. Уровень окисленного глутатиона мкг/г и таурина мкг/г в ткани печени морских свинок и крыс зараженных МБТ после острой кровопотери

При этом мы отметили, что у крыс в костном мозге в 2-3 раза повышается содержание глутаминовой кислоты, глутамин, глицина, аланина, таурина, GSH. Но, несмотря на перераспределение метаболических ресурсов для мобилизации кроветворения, крысы все же не способны компенсировать острую кровопотерю. Большой метаболический и антиоксидантный ресурс позволяют хорошо переносить инфекции, интоксикации, но не гипоксию.

В печени морских свинок после острой кровопотери напротив, происходит 2-3-х кратное повышение количества глутамата, аспартата, цистеина, пролина, орнитина, а так же отмечается резкое повышение общего количества глутатиона наряду с его активным окислением, что на наш взгляд отражает ведущее значение метаболической активности печени. Все указанные метаболиты обладают антигипоксическим эффектом, с чем очевидно и связана гораздо большая, чем у крыс устойчивость морских свинок к гипоксическим состояниям. В данном случае этих ресурсов оказывается достаточно, даже при более чем 4-х кратном уменьшении АК. Повышенное количество антиоксидантных метаболитов (АК, таурина, аргинина, полиамина, метионина и др.) в тканях крыс, надо полагать, определяет их устойчивость к воздействиям, сопряженным с генерацией повышенных количеств АФК, таких как заражение МБТ, токсических воздействий ксенобиотиков, но не состояний связанных с глубокой постгеморрагической гипоксией.

Рассуждая о возможных причинах большей резистентности морской свинки по сравнению с крысой в данном варианте повреждающего воздействия, следует подчеркнуть, что мобильным ресурсом глутамата, глицина, серосодержащих а/к также может быть и нежнволокнистая соединительная ткань, преобладающая у морских свинок. У крыс же преобладает грубоволокнистая соединительная ткань, участвующая в детоксикационных процессах, но не в метаболических перестройках организма при стрессе [12, 15].

Литература

1. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: ИД Медпрактика М., 2004, 179 с.
2. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988, 288 с.
3. Голиков С.И., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. М.: Медицина, 1986, 278 с.

Заключение

Резистентность морских свинок и крыс при ТБ и других повреждающих специфических воздействиях зависит от многих факторов.

Как нам представляется к этим факторам можно отнести видовые особенности метаболизма а/к, связанных с биосинтезом глутатиона и таурина, которые проявляются в двух вариантах метаболических типов у исследованных животных. 1-й вариант - характерен для крыс, обусловлен исходно высоким ресурсом таурина и глутатиона (мы его назвали условно субстратно – метаболическим); 2-й вариант - характерен для морских свинок – с существенно более низкими количествами таурина и интенсивным окислением глутатиона и его в печени (функционально-метаболически-перераспределительный).

Особенности этих типов предопределяют различие защитно-компенсаторных механизмов при воздействии различных повреждающих факторов. Так, субстратно – метаболический тип характеризуется высокой резистентностью к бактериальным инфекциям и токсическим воздействиям, а функционально-метаболически-перераспределительный - весьма низкой резистентностью к инфекционным воздействиям при устойчивости к мутагенным факторам и острой кровопотере.

В наших предшествующих исследованиях [10] было показано, что применение таурина повышает устойчивость морских свинок к МБТ. При этом снижается уровень АФК и ВСА в крови экспериментальных животных [4, 16, 22, 23].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на значительные внутривидовые различия в защитно – метаболических типах, последние в какой-то мере могут быть присущи и человеку. В зависимости от особенностей защитно-компенсаторного типа метаболиты – адаптогены, на наш взгляд, могут применяться для усиления защитно-адаптивных механизмов организма человека.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

4. Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока /В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2011, 376 с.
5. Кудченко С.А. Основы токсикологии. СПб. 2002, 395 с.
6. Нефедов Л.И. Таурин: биохимия, фармакология, медицинское применение. Гродно, 1999, 145 с.

7. Новицкий В.В., Варгунова Н.И., Ильинских Н.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. Томск: изд-во Томского ун-та, 1991, 272 с.
8. Зиновьев В.Ю., Козлов С.А., Овсянникова Е.Ю., Васильева Е.А. Скорость основных энергетических процессов в отдельных органах и устойчивость животных к тяжелой кровопотере. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1978; №1: 25-28.
9. Овсянникова Е.Ю., Козлов С.А., Зиновьев Ю.В. Роль гликолиза и восстановления фумарата в сукцинат в механизме адаптации организма к гипоксии у млекопитающих. Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1978; Вып 1: 88-90.
10. Павлов В.А., Котомцев В.В., Доронин А.И., Сабадаш Е.В. Антиоксидантные и антимутагенные метаболиты у животных с различной чувствительностью к туберкулезу. Бюлл. эксперим. биол. и клинической медицины, 2016; №3: 75-78.
11. Павлов В.А., Котомцев В.В., Медвинский И.Д., Сабадаш Е.В., Ершова А.В., Кравченко М.А., Новиков Б.И. Функционально-метаболические особенности лейкоцитов крови в межвидовой устойчивости экспериментальных животных к туберкулезу. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; №12-3: 480-484.
12. Павлов В.А., Котомцев В.В., Сабадаш Е.В., Медвинский И.Д., Новиков Б.И. Роль особенностей метаболизма соединительной ткани в межвидовой устойчивости к туберкулезу. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; №9: 105-109.
13. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Практическое руководство. М: Медицина, 1978, 364 с.
14. Проскуряков С.Я., Бекетов С.И., Иванников А.И., Сквородов В.Г. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций. Иммунология, 2000; №4: 9-20.
15. Пузик В.И. Проблемы иммунологии туберкулеза / В.И. Пузик. М.: Медгиз, 1962, 323 с.
16. Сабадаш Е.В., Скорняков С.Н.Б Павлов В.А. и др. Аргинин как фактор неблагоприятного течения туберкулеза (экспериментальное исследование на животных с различной чувствительностью к туберкулезу). Российский иммунологический журнал. 2017; №2: 212-214.
17. Шабад Л.М. Методы определения и изучения blastogenic химических веществ. М.: Медицина, 1970, 240 с.
18. Guerra C., Johan K., Morris D. Control of Mycobacterium tuberculosis growth by glutathione chanced natural killer cells. Clinical and Experimental Immunology. 2012; Vol.168, №1: 148-152.
19. Grimble F.R. The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. J. Nutria. 2006; Vol.136, №6: 1660-1665.
20. Koin A. Ozgener F., Caliskan S., Karaka H. Preventive effect of vitamin E on iron- induced oxidative damage in rabbit. Toxicol. Ind. Health. 2005; Vol.21: 239-242.
21. Olinto S.C.F., Adriano M.G., Castro- Barbosa T. Arginine induces GH gene expression dye activating NOS/NO signaling in rat isolated hemipituitaries. Braz. J. Med. Biol. Res. 2012; Vol.45, №11: 1066-1073.
22. Park K.G.M. Stimulation of lymphocyte natural cytotoxicity by L-arginine Text. / K.G.M. Park, P.D. Hayes, P.J. Garlick. Lancet. 1991; Vol.337, №8742: 645-646.
23. Sacano K., Oikawa S., Hasegawa K. et al. Hydroxiurea induced site- specific DNA damage via formation hydrogen peroxide and nitric oxide. Japan J. Cancer Res. 2001; Vol.92, №11: 1166-1174.

Сведения об авторах:

Новиков Борис Иванович, к.м.н., ведущий научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; e-mail: binovikov@mail.ru; т 8-950-658-2309

Поступила 22.11.2019 г.