



## Дія L-глутамінової кислоти та піридоксину на імунологічні й гематологічні показники за дії епінефрин-індукованого стресу в щурів

Наталія Салига

Інститут біології тварин НААН України, Львів, Україна  
Адреса для листування: ynosyt@yahoo.com

Отримано: 28.03.19; прийнято до друку: 20.04.19; опубліковано: 28.06.19

**Резюме.** Відомо, що глутамінова кислота (L-Glu) є найпоширенішою й універсальною амінокислотою в організмі. Майже в кожній клітині L-Glu може бути використана як субстрат для синтезу нуклеотидів, NADPH, антиоксидантів та багатьох інших біосинтетичних шляхів, що беруть участь у підтримці клітинної цілісності. Цитопротекторні й антиоксидантні властивості L-Glu можуть бути надзвичайно важливими в умовах окисного стресу. Пошук речовин, які б сприяли більш швидкій адаптації організму в умовах окисаційного стресу, є особливо актуальним. *Мета роботи* – дослідити дію L-Glu як окремо, так і в поєднанні з піридоксином (L-Glu+Pyr) за дії епінефриніндукованого стресу в щурів. У наших дослідженнях для пом'якшення дії окисаційного стресу ми досліджували вплив вищезгаданих речовин на показники Т- і В-клітинного імунітету, загальну кількість еритроцитів і лейкоцитів та фагоцитарну активність нейтрофілів.

У результаті дослідження встановлено, що після застосування епінефрину та додаткового введення L-Glu і L-Glu+Pyr змінюється рецепторний апарат Т-лімфоцитів. Виявлено, що внутрішньоочеревинне введення епінефрину першій дослідній групі тварин, що зазнавала дії стресу, без додаткового застосування L-Glu й L-Glu+Pyr зумовило підвищення індексу співвідношення Т-хелперів до цитотоксичних Т-лімфоцитів, відносний уміст яких був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) відносно контролю. Відзначено зниження кількості загальних Т-лімфоцитів і з нульовою (0) та середньою (6–10) щільністю рецепторів ( $p < 0,05$ ), кількості Т-супресорів ( $p < 0,05$ ) у тварин першої дослідної групи, порівняно з контрольною групою тварин. Додаткове введення L-Glu і L-Glu+Pyr впливало на Т-клітинну ланку імунітету, а саме на кількість Т-загальних лімфоцитів за допомогою підвищення захисних сил організму, про що може свідчити відсутність змін, порівняно з контролем.

**Ключові слова:** L-глутамінова кислота, клітинний імунітет, Т-лімфоцити, еритроцити, лейкоцити.

## Effect of L-Glutamic Acid and Pyridoxine on Immunological and Hematological Parameters under the Action of Epinephrine-Induced Stress in Rats

Nataliya Salyha

Institute of Animal Biology, NAAS of Ukraine, Lviv, Ukraine  
Correspondence: ynosyt@yahoo.com

**Abstract.** Glutamic acid (L-Glu) is the most abundant and universal amino acid in the body. In almost every cell, L-Glu can be used as a substrate for nucleotide synthesis, NADPH, antioxidants and many other biosynthetic pathways involved in the maintenance of cellular integrity. The L-Glu cytoprotective and antioxidant properties may be extremely important in oxidative stress conditions. Searching for substances which would contribute to faster adaptation of the body under oxidative stress conditions is of current importance. The purpose of the study was to investigate the effect of L-Glu alone and in combination with pyridoxine (L-

Glu+Pyr) under the influence of epinephrine-induced stress in rats. To mitigate the effect of oxidative stress in our studies, we investigated the impact of the above substances on T- and B-cell immunity, the total number of erythrocytes and leukocytes and phagocytic activity of neutrophils.

It has been shown that under the action of epinephrine and the additional administration of L-Glu and L-Glu+Pyr, the receptor apparatus of T-lymphocytes has changed. It was found that intraperitoneal administration of epinephrine in the first experimental group of animals without additional application of L-Glu and L-Glu+Pyr resulted in an increase ( $p < 0,05$ ) in the ratio of T-helper to the cytotoxic T-lymphocytes compared to control group of animal. The decrease in the number of T lymphocytes with zero (0) and average (6–10) receptors density ( $p < 0,05$ ), the number of T-suppressors ( $p < 0,05$ ) in the first animal research groups in comparison to the control group of animals was observed. The additional administration of L-Glu and L-Glu + Pyr has an effect on the T-cell immunity, specifically on the number of T-lymphocytes by increasing the body's defenses, which may be evidenced by the absence of changes compared to control.

**Key words:** L-glutamic acid, cells immunity, T-lymphocytes, erythrocytes, leucocytes.

## Вступ

Однією з актуальних проблем біології та медицини залишається проблема стресу, зокрема оксидативного стресу, та його впливу на різні функціональні системи організму. Стрес є одним із факторів, що залежно від його тривалості приводить до пошкодження органів і систем та розвитку захворювань. Окислювальний стрес – це різного ступеня дисбаланс між продукуванням вільних радикалів, з одного боку, й антиоксидантним захистом – з іншого [1–3]. Оксидативний стрес може спричинити молекулярного пошкодження ліпідів, білків і ДНК, дисфункції клітини та, нарешті – її загибель [4, 5]. Узгоджене функціонування ферментативних і неферментативних ланок системи антиоксидантного захисту обмежує процес вільнорадикального окислення ліпідів і протеїнів.

Виявлення біологічно активних речовин, які б сприяли більш швидкій адаптації організму в стресових умовах, є особливо актуальним. У наших дослідженнях для того, щоб мінімізувати та пом'якшити дію стресу, ми досліджували L-Glu й L-Glu+Pyr. Вибір саме цієї амінокислоти ґрунтувався на припущенні про підтримання нормального для організму рівня відновленого глутатіону (GSH) за дії експериментального стресу. GSH бере активну участь в антиоксидантному захисті клітини, а L-Glu входить до складу цього важливого трипептиду і є одним з основних факторів, що визначають його синтез [6–8]. Глутамінова кислота – одна з найпоширеніших амінокислот, що виконує важливі функції на клітинному та системному рівнях [9–12]. Ця амінокислота відіграє одну з основних ролей в азотному обміні, бере участь у протеїновому й вуглеводному обміні, нормалізує обмін речовин, проявляє виражену антиоксидантну дію [13–18]. Не менш важливе значення L-Glu має для імунної системи. Досліджувана

амінокислота посилює багато функціональних параметрів імунних клітин, таких як проліферація Т-клітин, диференціація В-лімфоцитів, фагоцитоз макрофагів, презентацію антигену та продукування цитокінів, а також виробництво нейтрофілів й апоптоз [19–21]. Піридоксин, зі свого боку бере активну участь у синтезі та регуляції обміну L-Glu, забезпечує процеси переамінування й дезамінування амінокислот, бере участь у синтезі протеїну та деяких ензимів [22–25].

**Мета дослідження** – з'ясувати, як впливає введення L-Glu і L-Glu у комплексі піридоксинном на показники Т- й В- клітинного імунітету та окремі гематологічні показники крові щурів за дії гострого експериментального стресу.

## Матеріали й методи досліджень

Дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар (самці) масою 200–220 г. Їх розміщували в клітинах при стандартизованих лабораторних умовах із 12-годинним циклом світла/12 годин. Усім щурам дозволяли вільний доступ до стандартної дієти гризунів і води *ad libitum*. Через тиждень акліматизації щурів поділяли на чотири групи (три експериментальні й одна контрольна). Тривалість періоду дослідження – 24 години. Тварини першої (Д1), другої (Д2) й третьої (Д3) дослідних груп отримували епінефрин внутрішньоочередно в дозі 2 мг/кг. Після цього щурі другої дослідної групи додатково отримували внутрішньоочередно водний розчин L-Glu в дозі 750 мг/кг; щурі третьої групи – L-Glu (750 мг/кг) і піридоксин – у дозі 0,430 мг/кг. Дози L-Glu та піридоксину обрано на основі їх найбільш ефективних антиоксидантних властивостей, які знайдено в наших попередніх дослідних і літературних даних. Щурам контрольної групи вводили відповідну кількість фізіологічного розчину. Після закінчення експериментального періоду виконували евтаназію, після чого

тварин декапітували. Під час проведення досліджень дотримувалися принципів біоетики, законодавчих норм і вимог згідно з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом із біоетики (Київ, 2001).

Матеріалом для досліджень слугувала кров лабораторних щурів. У цільній крові визначали загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоформулу, показники Т- і В-клітинного імунітету, фагоцитарну активність нейтрофілів. Цитологічний аналіз клітин проводили шляхом фарбування фіксованих метанолом висушених мазків за методом Романовського-Гімза.

Імунологічну реактивність організму оцінювали за такими показниками: загальну

кількість Т-лімфоцитів визначали в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана, В-лімфоцити – у реакції розеткоутворення в присутності комплементу, Т-хелпери – у реакції розеткоутворення з еритроцитами барана після інкубації з теофіліном, Т-супресори обчислювали як різницю між загальними Т-лімфоцитами й Т-хелперами, імунорегуляторний індекс (ІРІ) розраховували за співвідношенням Т-хелпери/Т-супресори (Тх/Тс) як описано [26]. Активність розеткоутворення визначали за щільністю рецепторів: 0-лімфоцити з нульовою щільністю рецепторів, 3–5 – лімфоцити з низькою щільністю рецепторів; 6–10 – лімфоцити із середньою щільністю рецепторів; «Морула» >10 – лімфоцити з високою щільністю рецепторів. Лімфоцити виділяли в градієнті густини фікол-верографіну. Одержані цифрові

Таблиця 1

**Вплив L-Glu та L-Glu+Pyr на показники Т- і В- клітинного імунітету щурів за дії епінефрин-індукованого стресу**

Показник	Група тварин			
	Д1	Д2	Д3	контроль
Загальні Т-лімфоцити				
0	52,80 ± 1,24*	40,00 ± 0,74^	42,00 ± 1,03^	39,60 ± 1,56
3–5	37,00 ± 1,71	38,20 ± 2,02	38,40 ± 1,82	37,60 ± 2,33
6–10	10,20 ± 1,23*	19,20 ± 0,64^	16,60 ± 0,94*^	20,00 ± 1,05
«Морула»	-	2,60 ± 0,37	3,00 ± 0,52	2,80 ± 0,43
Т-загальні, %	47,20 ± 1,92*	60,00 ± 2,03^	58,00 ± 1,83^	60,40 ± 2,17
Теофілінрезистентні Т-хелпери				
0	67,40 ± 2,18	65,20 ± 1,78	65,80 ± 1,43	66,00 ± 2,01
3–5	17,20 ± 1,65	19,40 ± 0,67	21,40 ± 1,21^	19,60 ± 1,50
6–10	12,40 ± 0,57	10,20 ± 1,46	9,60 ± 1,02	10,40 ± 0,87
«Морула»	3,00 ± 0,63	5,20 ± 0,75	3,20 ± 0,57	4,00 ± 0,78
Т-хелпери, %	32,60 ± 1,59	34,80 ± 1,12	34,20 ± 1,73	34,00 ± 1,26
Т-супресори, %	14,60 ± 1,06*	25,20 ± 0,92^	23,80 ± 1,28^	26,40 ± 1,34
Т-х/Т-с	2,23 ± 0,21*	1,38 ± 0,31	1,43 ± 0,53	1,28 ± 0,18
В-лімфоцити				
0	80,80 ± 2,15	83,00 ± 2,28	82,40 ± 1,92	80,20 ± 2,64
3–5	12,20 ± 1,03	13,00 ± 0,92	11,20 ± 0,76	13,80 ± 0,83
6–10	5,00 ± 0,57	3,00 ± 0,53	4,40 ± 0,61	4,00 ± 0,34
«Морула»	2,00 ± 0,11	1,00	2,00	2,00 ± 0,15
В-лімфоцити, %	19,20 ± 0,63	17,00 ± 1,27	17,60 ± 0,63	19,80 ± 0,78

**Примітка.**\* - вірогідність відмінностей у значеннях показників між контрольною та дослідними групами тварин ( $p < 0,05$ ); ^ – вірогідність відмінностей у значеннях показників між першою дослідною та дослідними групами тварин ( $p < 0,05$ ).

дані обробляли статистично. Отримані експериментальні дані проаналізовано з використанням статистичних методів ANOVA. У всіх випадках достовірні відмінності розглядали за значенням  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Результати наших досліджень показали (табл. 1), що після застосування епінефрину й додаткового введення L-Glu та L-Glu+Pyr, змінюється рецепторний апарат Т-лімфоцитів. Зокрема, кількість загальних Т-лімфоцитів із нульовою (0) та середньою (6–10) щільністю рецепторів була вірогідно нижчою ( $p < 0,05$ ) у тварин першої дослідної групи, що зазнавала дії стресу без додаткового застосування L-Glu і L-Glu+Pyr, порівняно з контрольною групою. Зазначимо вірогідно нижчу ( $p < 0,05$ ) кількість загальних Т-лімфоцитів із середньою (6–10) щільністю рецепторів у тварин третьої дослідної групи відносно контролю. Порівнюючи загальну кількість Т-лімфоцитів до тварин першої дослідної групи, що зазнавала лише дії стресу, слід відзначити вірогідно вищу кількість загальних Т-лімфоцитів із нульовою (0) та середньою (6–10) щільністю рецепторів. Ці дані узгоджуються з літературними про позитивний вплив амінокислот, зокрема глутамінової кислоти, на окремі ланки імунної відповіді, що є особливо важливим при стресах [9, 27]. При недостатньому вмісті L-Glu в організмі спостерігаємо зниження резистентності до інфекцій, а додаткове її введення сприяє підвищенню активності лімфоцитів, збільшенню синтезу ІЛ-2 та  $\gamma$ -інтерферону.

Стрес, викликаний епінефрином і застосування вищевказаних речовин, не впливав на функціональну активність Т-хелперів. Кількість В-лімфоцитів теж не зазнавала змін, порівняно з контролем та першою дослідною групою. Це узгоджується з даними [28], що епінефрин не завжди впливає на В-лімфоцити, кількість яких може залишатися відносно незмінною. Уведення епінефрину першій дослідній групі тварин зумовило підвищення індексу співвідношення Т-хелперів до цитотоксичних Т-лімфоцитів, відносний вміст яких був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) відносно контролю. Кількість Т-супресорів вірогідно знижувалась у тварин, що отримували лише епінефрин ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи цей показник із першою дослідною групою, укажемо на вище його значення у тварин, котрі додатково отримували відповідно L-Glu і L-Glu+Pyr. Це можна пояснити властивістю L-Glu посилювати багато функціональних параметрів імунних клітин, зокрема Т-лімфоцитів [9].

В організмі відсотковий вміст одних видів лейкоцитів зменшується чи збільшується за рахунок зменшення або збільшення інших видів лейкоцитів. Показники лейкограми периферичної крові щурів (рис. 1) засвідчили зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів у тварин першої дослідної групи за рахунок підвищення загальної кількості лімфоцитів, порівняно з контрольною групою тварин. Це узгоджується з даними деяких науковців про те, що зростання кількості лейкоцитів, зокрема лімфоцитів, характерне при стресі [29, 30]. Дослідні групи тварин, котрі

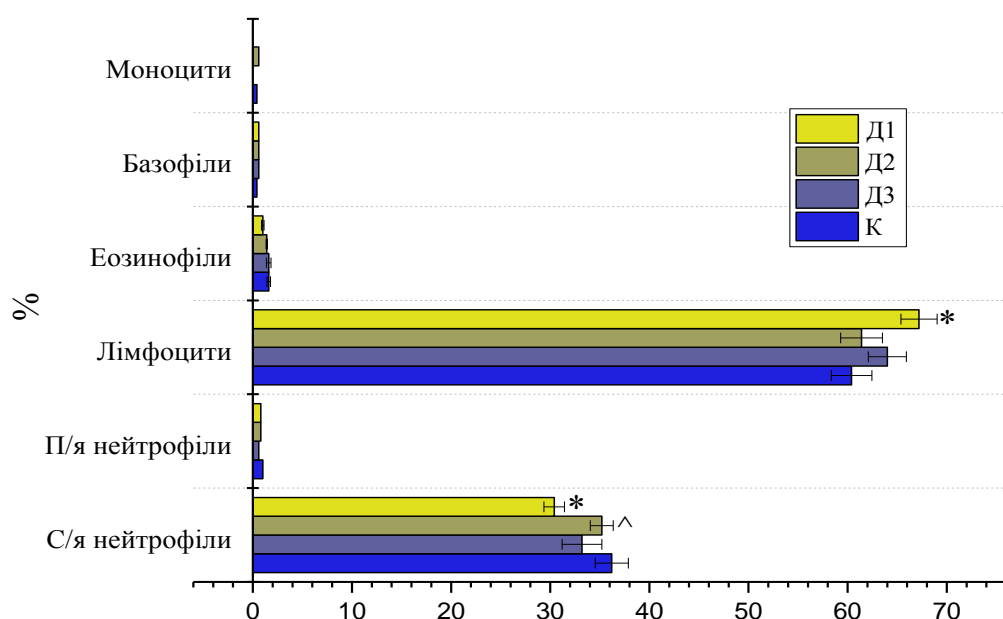
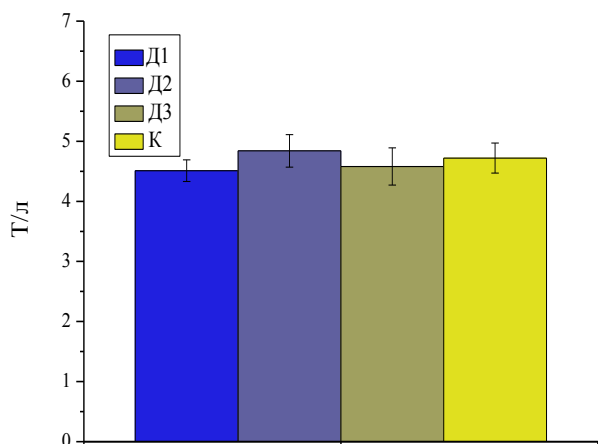


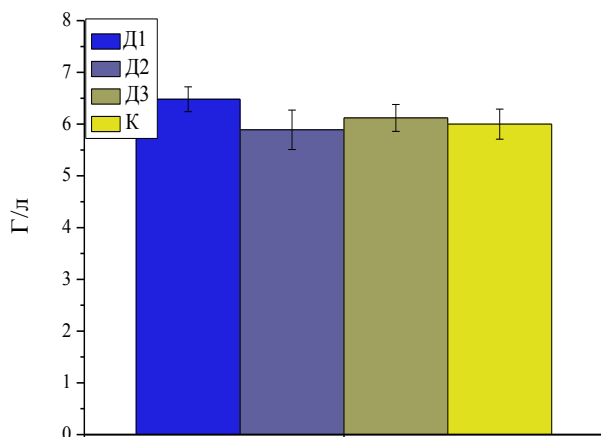
Рис. 1. Вплив L-Glu, L-Glu/Pyr на показники лейкоцитарної формули крові щурів за дії епінефрину

отримували L-Glu та L-Glu+Pyr, не зазнавали таких змін, порівняно з контролем.

Установлено, що загальна кількість лейкоцитів та еритроцитів – на одному рівні у всіх груп тварин і перебуває в межах фізіологічної норми (рис. 2, 3). Незрілих і патологічних форм еритроцитів та лейкоцитів у крові тварин дослідних груп не виявлено.



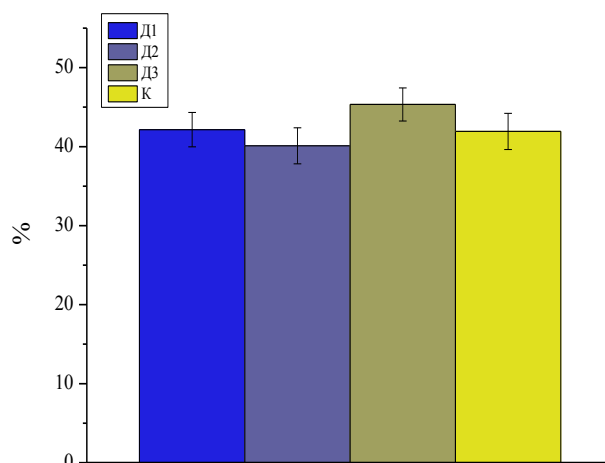
**Рис. 2.** Вплив L-Glu, L-Glu+Pyr на загальну кількість еритроцитів у крові щурів за дії епінефрин-індукованого стресу



**Рис. 3.** Вплив L-Glu, L-Glu+Pyr на загальну кількість лейкоцитів у крові щурів за дії епінефрин-індукованого стресу

Цікавим для нас було дослідження впливу L-Glu на фагоцитарну активність нейтрофілів. Оскільки головним джерелом активних форм Оксигену в організмі людини та тварин слугують фагоцити, до яких належать гранулоцити, макрофаги, моноцити, нейтронфіли, еозинофіли. У фагоциті комплекс НАДФН-оксидаза забезпечує так званий «оксидативний вибух», котрий супроводжується надлишковим утворенням активних форм Оксигену (АФО). Антиоксидантна система організму й антиоксиданти беруть активну участь у захисті організму від негативної дії АФО [3, 4]. L-Glu захищає

клітину від АФО, а також є попередником одного з найбільш важливих антиоксидантів відновленого глутатіону. Але результати наших досліджень свідчать про те, що епінефрин-індукований стрес не приводив до змін фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів у жодній із дослідних груп, порівняно з контролем (рис. 4). Імовірно, що активація фагоцитозу може залежати від дози епінефрину й експозиції його введення.



**Рис. 4.** Вплив L-Glu, L-Glu+Pyr на фагоцитарну активність нейтрофілів за дії епінефрин-індукованого стресу

## Висновки

Аналіз результатів досліджень засвідчив, що епінефрин-індукований стрес приводив до зміни кількості загальних Т-лімфоцитів за рахунок зниження Т-лімфоцитів із низькою (3–5) та середньою (6–10) щільністю рецепторів, Т-супресорів. Дисбаланс Т-клітинної ланки імунітету проявився, зокрема, на рівні імунорегуляторного індексу, що підвищувався, порівняно з контрольною та двома дослідними групами, котрі додатково отримували вищезгадані речовини. Додаткове введення L-Glu та L-Glu+Pyr впливало на Т- клітинну ланку імунітету, а саме на кількість Т-загальних лімфоцитів шляхом підвищення захисних сил організму, про що може свідчити відсутність змін, порівняно з контролем.

Імунна система постійно потребує енергії, а L-Glu є одним з основних джерел енергії для клітини. Стреси, підвищена фізична активність, хвороби, дія ксенобіотиків виснажують запаси L-Glu. Нестача цієї амінокислоти, зі свого боку, впливає на роботу лімфоцитів, від яких залежить функціональність імунної системи. Дослідження доводять, що підтримання необхідної глутамінової кислоти під час стресу позитивно позначилося на загальній кількості

T-лімфоцитів, кількість T-супресорів й імунорегуляторний індекс теж практично не відрізнялися від значень цих показників у контрольній групі. Отже, краще розуміння ролі L-Glu та L-Glu+Pyr у T-клітинах може виявити нові цілі для імунотерапії.

## Література

1. Espinosa-Diez, C.; Miguel, V.; Mennerich, D.; Kietzmann, T.; Sánchez-Pérez, P.; Cadenas, S.; Lama, S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015, 6, 183–197.
2. Gaucher, C.; Boudier, A.; Bonetti, J.; Clarot, I.; Leroy, P.; Parent, M. Glutathione: Antioxidant properties dedicated to nanotechnologies. *Antioxidants.* 2018, 7, 62.
3. Pizzino, G.; Irrera, N.; Cucinotta, M.; Pallio, G.; Mannino, F. at all. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*; 2017, 2017, 1–13.
4. Schieber, M.; Chandel, N. S. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Curr Biol*; 2014, 24(10), R453–R462.
5. Hauck, A. K.; Bernlohr, D. A. Oxidative stress and lipotoxicity. *J. Lipid Res*; 2016, 57, 1976–1986.
6. Lu, S. C. Glutathione synthesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, 1830 (5), 3143–3153.
7. Rodas, P. C.; Rooyackers, O., Hebert C.; Norberg, A.; Wernerman, J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin. Sci.* 2012, 122, 591–597.
8. Lu S. C. Regulation of glutathione synthesis. *Mol. Aspects Med.* 2009, 30 (1–2), 42–59.
9. Cruzat, V.; Rogero, M.; Keane, K.; Curi, R.; Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients.* 2018, 10(11), 1564, 1–31.
10. Brosnan, J. T.; Brosnan, M. E. Glutamate: a truly functional amino acid. *Amino Acids.* 2012; 25: 207–218.
11. Tapiero, H; Mathé, G; Couvreur, P; Tew, K. D. II. Glutamine and glutamate. *Biomed Pharmacother.* 2002, 56(9):446–457.
12. Walker, M. C.; Van Der Donk, W. A. The Many Roles of Glutamate in Metabolism. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2016, 43(0), 419–430.
13. Bervini, S; Purtell, L; Aepler, J; et al. Effects of glutamine supplementation on body composition, food intake and energy metabolism in high fat fed mice. *J Nutr Hum Health.* 2017, 1(2), 34–41.
14. Tapiero, H; Mathé, G; Couvreur, P; et al. II. Glutamine and glutamate. *Biomed Pharmacother.* 2002, 56(9), 446–457.
15. Roth, E. Non-nutritive effects of glutamine. *J Nutr.* 2008, 138(10), 2025S–31S.
16. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. *J. Nutr.* 2008, 138, 2040–2044.
17. Salyha, N. O. Activity of the glutathione system of antioxidant defense in rats under the action of L-glutamic acid. *Ukr. Biochem. J.* 2013, 85(4), 40–47 (in Ukrainian).
18. Salyha, N. Effects of L-glutamic acid and pyridoxine on glutathione depletion and lipid peroxidation generated by epinephrine-induced stress in rats. *The Ukrainian Biochemical Journal.* 2018, 90 (4), 102–110.
19. Newsholme, P.; Procopio, J.; Lima, M.M.; et al. Glutamine and glutamate: their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem. Funct.* 2003, 21, P.1–9.
20. Carr, E.L.; Kelman, A.; Wu, G.S.; Gopaul, R.; Senkevitch, E. at all. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation. *J. Immunol.* 2010. 185, 1037–1044.
21. Newsholme, E. A.; Newsholme. P.; Curi, R. The role of the citric acid cycle in cells of the immune system and its importance in sepsis, trauma and burns. *Biochem. Soc. Symp.* 1987, 54, 145–162.
22. Dalto, D. B.; Matte, J. J. Pyridoxine (Vitamin B6) and the Glutathione Peroxidase System; a Link between One-Carbon Metabolism and Antioxidation. *Nutrients.* 2017, 9, 189, 1–13.
23. Matte, J. J.; Girard, C. L.; Sève B. Effects of long-term parenteral administration of vitamin B6 on B6 status and some aspects of the glucose and protein metabolism of early-weaned piglets. *Br. J. Nutr.* 2001, 85, 11–21.
24. Oka, T. Modulation of gene expression by vitamin B6. *Nutr. Res. Rev.* 2001, 14, 257–265.
25. Drewke, C.; Leistner, E. Biosynthesis of vitamin B6 and structurally related derivatives. *Vitam. Horm.* 2001, 61, 121–155.
26. Salyha, N. T- and B-cell immunity under conditions of L-glutamic acid intake. *Visnyk of Lviv University. The biological series.* 2012. 58, 80–84. (in Ukrainian).
27. Andrews, F. J.; Griffiths, R. D. Glutamine: Essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutr.* 2002, 87(S1), s 3–8.
28. Benschop, R. J.; Rodriguez-Feuerhahn, M.; Schedlowski, M. Catecholamine-Induced Leukocytosis: Early Observations, Current Research, and Future Directions. *Brain, Behavior, and Immunity.* 1996. 10, 77–91.
29. Groom, D. A; Kunkel, L. A; Brynes, R. K et al. Transient stress lymphocytosis during crisis of sickle cell anemia and emergency trauma and medical conditions: an immunophenotyping study. *Arch Pathol Lab Med.* 1990. 114, 570–576.
30. Dimitrov, S.; Lange, T.; Born, J. Selective Mobilization of Cytotoxic Leukocytes by Epinephrine. *J Immunol.* 2010, 184(1), 503–511.