

**П.Ф. Забродский**

**Нарушения иммунного гомеостаза при хроническом  
отравлении фосфорорганическим веществами  
(российским VX и зарином) и их фармакологическая  
коррекция**

**САРАТОВ – 2012**

© П.Ф. Забродский, 2012  
ISBN 978-5-91272-254-9

УДК 612.014.46:616–092  
ББК 52.84+52.54+52.8 Я 43  
3–127

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АЗКЦ - антителозависимая клеточная цитотоксичность  
АОК - антителообразующие клетки  
АХЭ – ацетилхолинэстераза  
БОВ – боевые отравляющие вещества  
ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система  
ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа  
ЕКК - естественные клетки-киллеры  
ЕЦ - естественная цитотоксичность  
ИАН - индекс активности нейтрофилов  
ИКК – иммунокомпетентные клетки  
ИЛ-1 (2 и т.д.) - интерлейкин-1 (2 и т.д.)  
К-клетки – клетки-киллеры (лимфоциты, определяющие АЗКЦ)  
ЛД<sub>50</sub> – средняя смертельная доза в миллиграммах действующего вещества на 1 кг живой массы, вызывающая гибель 50% подопытных животных при однократном пероральном введении в унифицированных условиях  
МФС– моноцитарно-фагоцитарная система  
НРО – неспецифическая резистентность организма  
Th0-, Th1-, Th2 – Т-лимфоциты- хелперы типа 0,1,2  
ФМАН – фагоцитарно-метаболическая активность нейтрофилов  
ФОВ – фосфорорганические вещества  
ФОС - фосфорорганические соединения  
ХО – химическое оружие  
ЭБ – эритроциты барабана  
DL<sub>50</sub> – средняя смертельная доза в миллиграммах действующего вещества на 1 кг живой массы, вызывающая гибель 50% подопытных животных при однократном введении в унифицированных условиях  
Vi-антigen (Vi-Ag) – Т-независимый Vi - антиген брюшнотифозной вакцины

## ВВЕДЕНИЕ

Исследование хронического действия фосфорорганических веществ (ФОВ) на неспецифическую резистентность организма (НРО) и систему иммунитета, а также изучение возможностей фармакологической коррекции этих нарушений является одной из наиболее актуальных проблем токсикологии и фармакологии [Смирнов В.С и соавт., 2000; Забродский П.Ф., 1996, 2002; Забродский П.Ф. и соавт., 2005, 2007 Descotes J., 2004; Tremolada P. et al., 2004; Peña-Philippides J.C. et al., 2007; Mahadeshwara P. et al., 2010; Fukuyama T. et al., 2011, Mercey G. et al., 2011]. Это определяется необходимостью уничтожения десятков тысяч тонн боевых отравляющих веществ (БОВ) в соответствии с Конвенцией о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и его уничтожении, наличием и использованием в Вооруженных Силах Российской Федерации токсичных химических веществ с антихолинэстеразным эффектом, увеличением числа химически опасных аварий, загрязнением окружающей среды экотоксициантами, а также ростом отравлений ФОВ, формирующих вторичные постинтоксикационные иммунодефицитные состояния [Александров В.Н., Емельянов В.И., 1990; Конвенция..., 1993; Саватеев Н.В., Куценко С.А., 1982; 1993; Куценко С.А., 2004; Забродский П.Ф., 1986; 1998; 2002; Агапов В.И. и соавт., 2004; Vos J.G. et al., 1984; Kimber I., 1996; Descotes J., 1986, 2004; Tremolada P. et al., 2004; Peña-Philippides J.C. et al., 2007; Parikh K. et al., 2011].

В настоящее время химическое оружие (ХО), основным элементом которого являются БОВ, в частности, вещество VX, зарин, зоман и др., подлежат уничтожению согласно международным соглашениям на специальных промышленных объектах [Жуков В.Е. и соавт., 2002; Петров А.Н. и соавт. 2004]. Позитивные шаги международного сообщества, в том числе и России, в области ликвидации и полного запрета ХО не уменьшили реальность его использования в террористических и криминальных целях [Петров А.Н. и соавт. 2004; Saladi R.N. et al., 2006, Morita H. et al., 1995, Masuda N. et al., 1995].

Существует возможность возникновения аварийных ситуаций в процессе уничтожения ХО, которые могут сопровождаться выбросом в окружающую среду ФОВ или продуктов их деструкции и приводить к

поражению персонала объектов уничтожения ХО или населения прилегающих территорий [Петров А.П. и соавт. 2004]. Нельзя полностью исключить и возможность использования ХО, в частности, ФОВ, в локальных вооруженных конфликтах [Balali-Moode M. et at., 2005; McManus J., Huebner K. M., 2005; Amitai G. et al., 2006; Saladi R.N et al., 2006].

В настоящее время за рубежом активно ведутся разработки высокоэффективных антидотных средств при поражении зарином и веществом VX и другими БОВ [Amitai G. et al., 2006; Arroyo C.M. et al., 2004; Balali-Moode M. et at., 2005; McManus J., Huebner K. M., 2005; Kuca K. et al., 2006; Saladi R.N. et al., 2006], анализируются их отдаленные эффекты [Sharp D., 2006].

Из ксенобиотиков, способных вызвать массовые отравления, ФОВ наиболее опасны [Саватеев Н.В., Куценко С.А., 1993; Куценко С.А., 2004; Schans M. J. et al., 2004; Rosenberg Y.J., 2005]. Частота смертельных исходов у больных, получивших острую интоксикацию ФОС, в лечебных учреждениях составляет 20-25% [Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000]. Не вызывает сомнения, что одной из причин смерти отравленных при острых интоксикациях ФОС существенную роль играют снижение НРО и депрессия иммунного статуса [Забродский П.Ф. и соавт., 2005; Descotes J., 1986, 2004; Salazar K.D., 2008]. Возможна также реализация аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний [Хайтов Р. М. и соавт., 1995б; Забродский П. Ф., 2002; Kimber I., 1996; Rosenberg Y.J., 2005; Boers D. et al., 2008; Proskolil B.J. et al., 2008].

Изучение хронического действия ФОВ на НРО и систему иммунитета имеют как теоретическое значение, раскрывая неизвестные механизмы регуляции иммуногенеза, так и практическое, позволяя пересматривать предельно допустимые концентрации этих соединений, проводить научно обоснованные профилактику и лечение возникающих при отравлениях ФОВ многочисленных заболеваний в результате нарушений НРО и функции системы иммунитета [Хайтов Р. М. и соавт., 1995б; Забродский П. Ф., 1993; 2002; Ferluga J., 1972; Loose L.D., 1985; Miller K., 1985; Tiefenbach B., Wichner S., 1985; Luster M. I. et al., 1987; Georgiev V. S, Yamaguuchi H., 1993; Kimber I., 1996; Descotes J., 1986, 2004; Rosenberg Y.J., 2005].

Необходимо подчеркнуть, что вопрос о фармакологической коррекции

нарушений НРО и функции системы иммунитета при хроническом действии ФОВ при их до сих пор практически не изучен и нуждается в изучении [Хайтов Р.М. и соавт., 1995; Забродский П.Ф., 2002; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Schans M. J. et al., 2004; Rosenberg Y.J., 2005; Kuca K. et al., 2006].

Таким образом, учитывая существующую вероятность поражения персонала и населения прилегающей территории к объектам по уничтожению ФОВ при аварийных ситуациях, достаточно широкое распространение и использование сходных по токсикодинамике с боевыми ФОВ антихолинэстеразных химических соединений в промышленности и сельском хозяйстве, возможность применения ФОВ при террористических актах, следует заключить, что проблема исследования нарушений НРО и иммунного статуса при хронической интоксикации ФОВ с целью их фармакологической коррекции актуальна и важна как в теоретическом, так и в практическом отношении.

**Цель исследования:** изучить характер и механизмы изменений параметров неспецифической резистентности организма и системы иммунитета при хроническом отравлении ФОВ, а также оценить способы фармакологической коррекции выявленных нарушений.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать влияние хронической интоксикации ФОВ (российский VX и зарин) при ежедневном поступлении в организм в дозе 0,01 ЛД<sub>50</sub> в течение 30 сут на фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов и содержание провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в крови. Оценить возможность коррекции выявленных нарушений иммуномодуляторами Т-активином, имунофаном и полиоксидонием.

2. Изучить воздействие хронической интоксикации ФОВ на активность лизоцима и тромбоцитарного катионного белка сыворотки крови. Исследовать влияние Т-активина, имунофана и полиоксидония на изменения данных параметров после воздействия ФОВ.

3. Оценить влияние ФОВ (30 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,3 DL<sub>50</sub>) на функцию Th1-клеток, антителозависимую клеточную цитотоксичность и активность естественных клеток-киллеров,

концентрацию цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 в крови. Оценить возможность восстановления нарушений, вызванных ФОВ, данных параметров.

4. Провести исследование воздействия хронической интоксикации ФОВ на Т-зависимое и Т-независимое антителообразование (отражающее синтез IgM и IgG), содержание в крови ИЛ-4 и кооперацию Т- и В-лимфоцитов. Изучить возможность коррекции выявленных нарушений иммуномодуляторами.

5. Исследовать хроническое действие ФОВ в течение 30 и 60 сут в суммарной в дозе, составляющей соответственно 0,3 и 0,6 DL<sub>50</sub> на функции Th1- и Th2-лимфоцитов и содержание в крови цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10. Оценить влияние Т-активина, имунофана и полиоксидония на изменения данных параметров под влиянием ФОВ.

6. Оценить влияние хронической интоксикации ФОВ на содержание кортикостерона в плазме крови, активность ацетилхолинэстеразы Т-лимфоцитов, показатели пероксидации липидов. Исследовать влияние иммуномодуляторов на изменения данных показателей после интоксикации ФОВ.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Исследования проводились на 759 беспородных крысах и 55 крысах Wistar обоего пола массой 180-240 г. В качестве ФОВ использовали российский VX и зарин, которые вводили подкожно в дозе, составляющей 0,01 DL<sub>50</sub>, ежедневно в течение 30 сут (суммарная доза – 0,3 DL<sub>50</sub>). В ряде экспериментальных моделей интоксикация проводилась на протяжении 60 сут (0,01 DL<sub>50</sub>, ежедневно). DL<sub>50</sub> вещества VX и зарины при подкожном введении крысам составляли соответственно 0,21±0,02 и 0,018±0,02 мг/кг.

Исследуемые токсодозы ФОВ соответствуют условиям, возникающим при аварии на химическом предприятии IV класса опасности. Это предполагает нарушение экологической системы с периодом самовосстановления не менее 3-х лет. Степень возможного вредного воздействия на окружающую природную среду устанавливалась на основании данных «Приказа Министерства природных ресурсов "Об

утверждении критериев отнесения опасных отходов к классу опасности для окружающей природной среды" (Приказ от 15 июня 2001 г. № 511).

Концентрацию цитокинов регуляторных, провоспалительных и антивоспалительных цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) определяли в плазме крови крыс после хронической интоксикации через 30 сут методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA) [Ройт А. и соавт., 2000], используя реактивы (ELISA Kits) фирмы BioSource Int. Содержание цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 в крови определяли также через 60 сут после воздействия ФОВ. Для определения роли н-холинорецепторов в реализации эффекта ФОВ на концентрацию провоспалительных цитокинов в крови (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) применяли никотин в дозе 0,2 DL<sub>50</sub> (DL<sub>50</sub> данного препарата составлял для крыс 35±4 мг/кг).

В качестве иммуностимуляторов (иммуномодуляторов) в эксперименте использовали Т-активин (20 мкг/кг), имунофан (20 мкг/кг), полиоксидоний (700 мкг/кг) в эквивалентных дозах, то есть дозах, вызывающих рекомендуемый данными литературы и справочниками, одинаковый терапевтический эффект (высшая разовая доза). Препараты вводили внутримышечно однократно, ежедневно в течение 7 сут при хронической интоксикации ФОВ в течение 30 сут, начиная с 24 сут, а при интоксикации в течение 60 сут – начиная с 54 сут.

Оценку фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов (ФМАН) через проводили через 30 сут после введения первой дозы ФОВ по восстановлении поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия (НСТ) в нерастворимый диформазан в спонтанном и индуцированном зиждозаном НСТ-тесте, по содержанию микробных клеток в нейтрофиле и среднему числу поглощенных микрорганизмов фагоцитом [Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., 1995]. Одновременно с ФМАН исследовали концентрацию в крови провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6.

Содержание сывороточного лизоцима и тромбоцитарного катионного белка (ТКБ) определяли через 30 сут после воздействия ФОВ фотонефелометрическим методом [Ремезов П.И., Башмаков Г.А., 1976].

Состояния клеточного звена системы иммунитета проводилась по функции Th1-лимфоцитов путем исследования формирования гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [Брюхин Г.В. и соавт., 1990; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007] и содержания в крови цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2, продуцируемых Th1-лимфоцитами и играющими основную роль в формировании ГЗТ [Ройт А. и соавт., 2000], по антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) [Зимин Ю.И., Ляхов В.Ф., 1985] и функции естественных клеток-киллеров (ЕКК) [Гордиенко С. М., 1984] через 30 сут после интоксикации ФОВ.

Гуморальную иммунную реакцию к Т-зависимому (эритроцитам барана –ЭБ) и Т-независимому (Vi-антигену - Vi-Ag) антигенам оценивали на 5 сут после внутрибрюшинной иммунизации крыс о числе антителообразующих клеток (АОК) в селезенке [Jerne N.K., Nordin A.A., 1963]. Кооперацию Т- и В-лимфоцитов под влиянием ФОВ для оценки роли Т- и В-лимфоцитов в продукции IgM исследовали vivo по методу J. K. Thomas, T. Imamura (1986). АОК, характеризующие продукцию IgG, определяли в селезенке на 14 сут после иммунизации. Эффективность иммуностимуляторов при хронической интоксикации ФОВ оценивали после назначения препаратов (7 сут) через 30 сут после последнего введения ФОВ. Т- и В-лимфоциты получали из суспензии спленоцитов одной крысы [Thomas J. K., Imamura T., 1986].

Роль Th1-, Th2-лимфоцитов в супрессии гуморальных и клеточных иммунных реакций проводили путем оценки числа АОК в селезенке на 5 сут после иммунизации ЭБ (синтез IgM), реакции ГЗТ (функция Th1-клеток) и числа АОК в селезенке на 14 сут после иммунизации ЭБ (синтез IgG) [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007], а также определяя соотношение цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4.

Активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в Т-лимфоцитах селезенки крыс определяли методом G.M. Ellman et al. (1961), выделяя клетки по методике С.В Ширшева (1998).

Уровень кортикостерона в плазме крови крыс исследовали флюорометрическим методом [Давыдов В.В., 1970] через 15, 20, 30 и 60 сут после ежедневного введения ФОВ в дозе 0,01 DL<sub>50</sub>

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по суммарной продукции радикалов (СПР) в крови [Михальчик Е.В. и соавт., 2004], по

активности каталазы и пероксидазы, содержанию малонового диальдегида (МДА) в крови спектрофотометрически [Клинцевич А.Д. и соавт., 1994; Валеева И.Х. и соавт., 2002].

Эксперименты на животных проводили в соответствии с требованиями Женевской конвенции "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (Geneva, 1990).

Полученные данные обрабатывались с использованием общепринятых статистических методов. Расчеты проводились на персональном компьютере с использованием пакета программ Statgraphics.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1. Влияние ФОВ на показатели НРО. Фармакологическая коррекция.**

Под влиянием хронической интоксикации ФОВ ( $0,01 \text{ DL}_{50}$  ежесуточно) отмечалась существенная редукция ФМАН. Через 30 сут после действия вещества VX фагоцитарный показатель (ФП), фагоцитарное число (ФЧ), индекс активности нейтрофилов в спонтанном и индуцированном НСТ-тестах уменьшались соответственно в 1,55; 1,74; 2,00 и 1,54 раза ( $p<0,05$ ), а после интоксикации метафосом - в 1,41; 1,54; 1,56 и 1,47 раза ( $p<0,05$ ) соответственно. После хронической интоксикации веществом VX концентрация в крови крыс ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 уменьшалась соответственно в 1,64; 1,76 и 1,62 раза ( $p<0,05$ ), а после отравления зарином - в 1,47; 1,58 и 1,45 раза ( $p<0,05$ ) соответственно.

При воздействии никотина в эквивалентной дозе ( $0,01 \text{ DL}_{50}$  ежесуточно, в течение 30 сут) концентрация в крови крыс ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 снижалась соответственно в 1,93; 2,17 и 1,85 раза ( $p<0,05$ ). Это позволяет полагать, что редукция содержания провоспалительных цитокинов в крови, вероятно, обусловлена, в основном стимуляцией н-холинорецепторов клеток МФС ацетилхолином.

При интоксикации ФОВ (веществом VX) Т-активин, имунофан, полиоксидоний восстанавливали при назначении на 24 сут после первого введения ФОВ показатели ФМАН и содержание цитокинов в крови. При этом наибольшей активностью обладал полиоксидоний, а Т-активин восстанавливал содержание в крови ФНО $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$  только частично (при

этом между их концентрациями при действии иммуномодуляторов и показателями в контроле существенных различий не отмечалось).

ном при интоксикации ФОВ (табл.1).

Таблица 1

Влияние хронической интоксикации ФОВ и никотина (суммарная доза 0,3 DL<sub>50</sub>, 30 сут) на концентрацию провоспалительных цитокинов в крови крыс, пг/мл (M+m, n=7)

| Серии опытов | ФНО $\alpha$ | ИЛ1 $\beta$ | ИЛ-6   |
|--------------|--------------|-------------|--------|
| Контроль     | 87±9         | 65±8        | 115±10 |
| VХ           | 53±6*        | 37±4*       | 71±7*  |
| Зарин        | 59±7*        | 41±5*       | 79±8*  |
| Никотин      | 45±5*        | 30±45*      | 62±7*  |

Примечание. \* -p<0,05 по сравнению с контролем.

Так, Т-активин, имунофан, полиоксидоний повышали ФП по сравнению с показателем при интоксикации ВХ соответственно в 1,25; 1,36 и 1,48 раза (p<0,05), спонтанный НСТ-тест - в 1,64; 1,79 и 1,86 раза (p<0,05), а концентрацию ИЛ-6 - в 1,27; 1,44 и 1,58 раза (p<0,05).

После хронического действия ВХ происходило уменьшение сывороточной активности лизоцима в 1,89 раза (p<0,05). Имунофан, полиоксидоний восстанавливали активность лизоцима сыворотки крови. Существенных отличий между стимулирующими эффектами этих иммуномодуляторов выявлено не было. Т-активин увеличивал активность лизоцима несущественно (p>0,05).

ФОВ (вещество ВХ) снижал содержание ТКБ сыворотки крови через 30 сут в 1,53 раза (p<0,05). Использование имунофана и полиоксидония увеличивало содержание ТКБ в сыворотке крови при назначении на 24 сут до контрольного значения. Т-активин не восстанавливал активность ТКБ.

## 2. Снижение клеточных иммунных реакций, продукции цитокинов после хронического воздействия фосфороганических веществ.

### Фармакологическая коррекция

Под влиянием вещества ВХ и зарина происходило снижение реакции ГЗТ (без переноса клеток) соответственно в 2,17 и 1,88 раза (p<0,05).

Концентрации ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2, играющими основную роль в формировании ГЗТ, через 30 сут после интоксикации VX снижались соответственно в 1,85 и 1,74 раза ( $p<0,05$ ).

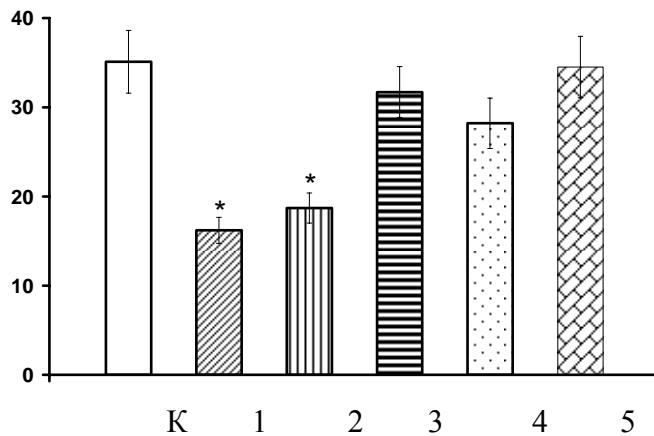


Рис. 1. Влияние хронического отравления ФОВ и комбинированного действия VX с иммуномодуляторами на функцию Th1-лимфоцитов крыс по формирование гиперчувствительности замедленного типа (прирост массы задней стопы, %) [ $M\pm m$ ; n=7-8]

По оси абсцисс: К – контроль, 1 – VX, 2 – зарин, 3 – VX + Т-активин, 4 – VX + имунофан, 5 – VX + полиоксидоний; по оси ординат: прирост массы задней стопы, %, \* - различие с контролем достоверно -  $p<0,05$ .

При хронической интоксикации ФОВ (вещество VX) Т-активин, имунофан, полиоксидоний восстанавливали активность Th1-лимфоцитов при назначении на 24 сут и применении в течение 7 сут (рис. 1). Существенных отличий между стимулирующими эффектами различных иммуномодуляторов выявлено не было.

Использование Т-активина, имунофана и полиоксидония практически полностью восстанавливало содержание цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 (табл. 2).

Таблица 2  
Влияние хронического отравления ФОВ и комбинированного действия VX и иммуномодуляторов на содержание цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 в плазме крови пг/мл ( $M\pm m$ , n=7)

| Серии опытов       | ИФН- $\gamma$ | ИЛ-2           |
|--------------------|---------------|----------------|
| Контроль           | 1005 $\pm$ 78 | 1352 $\pm$ 105 |
| Вещество VX        | 543 $\pm$ 71* | 778 $\pm$ 75*  |
| VX + Т-активин     | 805 $\pm$ 79  | 1090 $\pm$ 103 |
| VX + имунофан      | 893 $\pm$ 88  | 1140 $\pm$ 110 |
| VX + полиоксидоний | 987 $\pm$ 80  | 1204 $\pm$ 117 |

При хроническом воздействии VX и зарина на АЗКЦ селезенки крыс

происходило статистически значимое уменьшение исследованного показателя при отравлении соответственно в 1,87 и 1,50 раза ( $p<0,05$ ) (рис. 2).

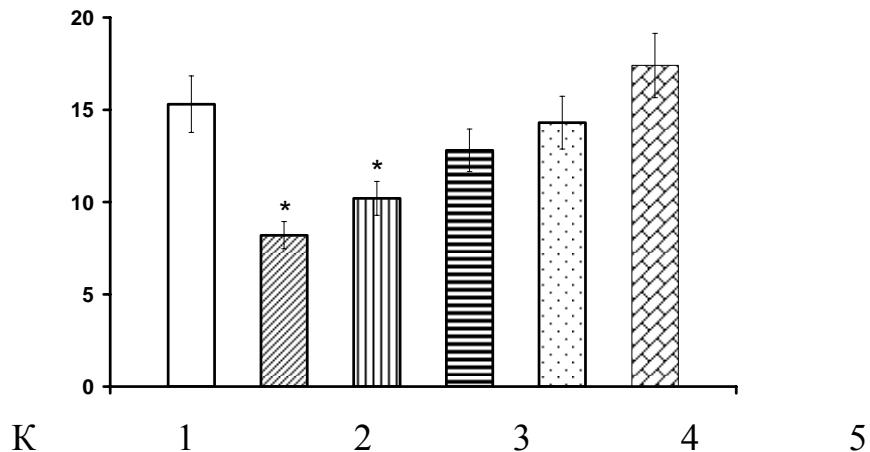


Рис. 2. Влияние хронического отравления ФОВ и комбинированного действия VX с иммуномодуляторами на антителозависимую клеточную цитотоксичность спленоцитов крыс, % ( $M\pm m$ ;  $n=7-9$ )

По оси абсцисс: К – контроль, 1 – VX, 2 – зарин, 3 – VX + Т-активин, 4 – VX + имунофан, 5 – VX + полиоксидоний; по оси ординат: антителозависимая клеточная цитотоксичность спленоцитов, %, \* - различие с контролем достоверно -  $p<0,05$ .

Применение Т-активина, имунофана и полиоксидония при хронической интоксикации ФОВ (вещество VX) восстанавливали активность АЗКЦ (рис. 2). Выявлен максимальный стимулирующий эффект у полиоксидония.

### **3. Влияние хронической интоксикации ФОВ на гуморальные иммунные реакции, коопération Т- и В-лимфоцитов и содержание цитокинов в крови. Иммунокоррекция**

После острой интоксикации VX и зарином через 30 сут происходит существенное уменьшение числа АОК соответственно в 1,89 и 1,55 раза ( $p<0,05$ ).

После воздействия VX и зарина выявлено уменьшение концентрации ИФН- $\gamma$ , продуцируемого Th1-лимфоцитами, в 1,85 и 1,79 раза ( $p<0,05$ ) соответственно. Известно, что данный цитокин активирует В-клетки (плазмоциты), способствуя синтезу IgM [Ройт А. и соавт., 2000].

Т-активин, имунофан, полиоксидоний увеличивали число АОК в селезенке, синтезирующих IgM, соответственно в 1,35; 1,53 и 1,67 раза

( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями при интоксикации VX. Иммуномодуляторы также повышали концентрацию ИФН- $\gamma$  в крови. При этом она существенно не отличалась от контрольного уровня.

Исследование числа АОК в селезенке мышей, синтезирующих IgG показало, что вещество VX и зарин снижают исследованный показатель соответственно в 1,43 и 1,33 раза ( $p<0,05$ ).

При хроническом отравлении веществом VX Т-активин, имунофан, полиоксидоний увеличивали число АОК в селезенке, синтезирующих IgG, соответственно в 1,25; 1,29 и 1,41 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями при интоксикации. Применение полиоксидония полностью восстанавливало функцию синтез IgG АОК селезенки.

После воздействия VX и зарина (30 сут) уменьшалась концентрация ИЛ-4, продуцируемого Th2-лимфоцитами, в 1,45 и 1,33 раза ( $p<0,05$ ) соответственно.

При хронической интоксикации веществом VX Т-активин, имунофан, полиоксидоний увеличивали содержание ИЛ-4 в плазме крови соответственно в 1,20; 1,30 и 1,45 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями при интоксикации. При этом оно существенно не отличалась от контрольного значения. Максимальный иммуностимулирующий эффект отмечался у полиоксидония.

Иммуностимуляторы также повышали концентрацию ИФН- $\gamma$  в крови. При этом она существенно не отличалась от контрольного уровня.

В опытах *ex vivo* (оценка кооперации Т- и В-клеток через 30 сут) (рис. 3) установлено, что VX поражал в большей степени Т-клетки по сравнению с В-лимфоцитами. Так, зарегистрировано существенное снижение активности Т-лимфоцитов в эффекте кооперации клеток после действия ФОВ соответственно в 1,74 раза, а Т-клеток - соответственно в 1,31 раза ( $p<0,05$ ).

Имунофан и полиоксидоний увеличивали реакцию кооперации Т- и В-лимфоцитов соответственно в 1,37 и 1,70 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с параметрами при хроническом отравлении ФОВ. Вещество VX и зарин (30 сут) снижали содержание АОК к Vi-Ag в селезенке у крыс соответственно в 1,41 и 1,33 раза ( $p<0,05$ ). Т-активин, имунофан, полиоксидоний восстанавливали число АОК к Vi-Ag в селезенке, синтезирующих IgM, до контрольного уровня в равной степени.

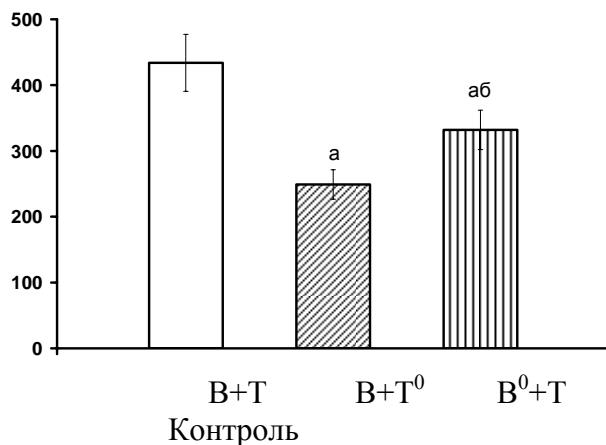


Рис. 3. Влияние VX через 30 сут на кооперацию Т- и В-лимфоцитов крыс ex vivo (число АОК на  $10^6$  В-клеток) [M+m, n=5-6]

По оси абсцисс: серии опытов (контроль, действие VX),  $B^0, T^0$  -  $B^0, T^0$  – клетки получали через 30 сут от мышей, подвергавшихся действию ФОВ; по оси ординат: число АОК на  $10^6$  В-клеток; <sup>a</sup> - различие с контролем ( $B+T$ ) достоверно –  $p<0,05$ ; <sup>b</sup> -  $p<0,05$  по сравнению с контролем и  $B^0+T$ .

### 3. Изменение активности Th1- и Th2-лимфоцитов, кооперации Т- и В-лимфоцитов, концентрации в крови кортикостерона, активности ацетилхолинэстеразы лимфоцитов, состояния перекисного окисления липидов под влиянием ФОС в комбинации с антидотами

Под влиянием ФОВ функция Th1-клеток по сравнению с активностью Th2- лимфоцитов поражается в равной степени. Это подтверждается уменьшением концентрации ИФН- $\gamma$  на 5 сут после иммунизации ЭБ в 1,92 и 1,82 раза ( $p<0,05$ ), а ИЛ-4 на 14 сут после иммунизации ЭБ - в 1,78 и 1,89 раза ( $p<0,05$ ). Уменьшение соотношения ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 характеризует большее снижение функциональной активности лимфоцитов Th1-типа по сравнению с функцией Th2-клеток [Ройт А. и соавт., 2000; Сухих Г.Т. и др., 2005].

Установлено уменьшение содержания в плазме крови крыс цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 через 30 сут после хронического действия VX соответственно в 1,74; 1,62 и 1,36 раза ( $p<0,05$ ), а при действии зарина – в 1,57; 1,46 и 1,38 раза ( $p<0,05$ ).

Параметры, характеризующие клеточную и гуморальную иммунные реакции и связанную с ними функцию Th1- и Th2-лимфоцитов, при действии ФОВ в течение 60 сут в среднем снижались соответственно в 1,52 и 1,51 раза (функция Th1- и Th2- лимфоцитов поражается в равной

степени). Это подтверждается уменьшением концентрации ИФН- $\gamma$  на 5 сут после иммунизации ЭБ в 1,92 и 1,82 раза ( $p<0,05$ ), а ИЛ-4 на 14 сут после иммунизации ЭБ - в 1,78 и 1,89 раза ( $p<0,05$ ) соответственно.

Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением активности концентрации в крови кортикостероидов через 60 сут после воздействия ФОВ (стадия истощения общего адаптационного синдрома и снижение способности ФОВ активировать гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему) [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Так, через 15, 20 и 30 сут концентрация кортикостерона в крови при воздействии вещества VX ( $n=7$ ) увеличивалась по сравнению с контролем ( $20,1\pm2,1$  нг/мл) соответственно до  $35,3\pm3,5$ ,  $44,8\pm4,6$  и  $30,0\pm3,2$  ( $p<0,05$ ), а через 60 сут уменьшалась до  $13,2\pm1,4$  нг/мл ( $p<0,05$ ).

Известно, что данный гормон в большей степени снижает функцию лимфоцитов Th1-типа по сравнению с Th2-лимфоцитами [Ройт А. и соавт., 2000] и при снижении его содержания до контрольного уровня отмечается приблизительно равная супрессия функции Th1- и Th2-клеток вследствие действия иных супрессирующих иммунные реакции факторов.

При исследовании концентрации установлено уменьшение содержания в плазме крови крыс ИЛ-2, ИЛ-6 через 30 сут после хронического действия VX соответственно в 1,42 и 1,39 раза ( $p<0,05$ ), а при действии зарина – в 1,53 и 1,37 раза ( $p<0,05$ ). Содержание в крови ИЛ-10 уменьшалось несущественно.

Применение Т-активина, имунофана и полиоксидония повышало содержание ИЛ-6 в крови соответственно в 1,27 ( $p>0,05$ ); 1,44 и 1,58 раза ( $p<0,05$ ), а ИЛ-10 - в 1,08 ( $p>0,05$ ); 1,18 ( $p>0,05$ ) и 1,29 раза ( $p<0,05$ ) соответственно по сравнению с показателями при интоксикации VX. Следует отметить, что на содержание в крови ИЛ-10 при интоксикации ФОВ Т-активин и имунофан существенного влияния не оказывали.

После хронической интоксикации ФОВ (VX) в течение 60 сут применение Т-активина, имунофана и полиоксидония в эквивалентных дозах частично или практически полностью восстанавливала содержание в крови исследованных интерлейкинов. Увеличение концентрации цитокинов в крови после применения иммуностимулирующих препаратов было выражено в меньшей степени, чем при воздействии ФОВ в течение 30 сут.

Иммуномодуляторы в порядке увеличения их эффекта располагались в последовательности: Т-активин, имунофан и полиоксидоний.

Под влиянием ФОВ (вещества VX) активность АХЭ Т-лимфоцитов селезенки у белых крыс через 30 сут снижалась в 1,84 раза ( $p<0,05$ ). Применение после отравления VX иммуномодуляторов не влияло на редукцию активности АХЭ в Т-лимфоцитах крыс. Установлена выраженная положительная корреляция между иммунными реакциями и активностью АХЭ в Т-лимфоцитах.

Под влиянием VX происходит снижение активности каталазы, пероксидазы и увеличения суммарной продукции радикалов и содержания в крови МДА. Так, действие VX статистически значимо ( $p<0,05$ ) повышало суммарную продукцию радикалов, содержание МДА в крови соответственно в 1,66 и в 1,27 раза ( $p<0,05$ ), снижало активность каталазы и пероксидазы соответственно – в 1,57 и 1,60 раза ( $p<0,05$ ). При вычислении коэффициентов корреляции между числом АОК к ЭБ, реакцией ГЗТ при хроническом отравлении VX и суммарной продукции радикалов установлено, что они составляли от -0,727 до -0,779 ( $p<0,05$ ).

Применение Т-активина не влияло на показатели антиоксидантной защиты и ПОЛ (СПР и МДА), а имунофан и полиоксидоний при хроническом отравлении ФОВ существенно снижали инициацию ПОЛ, восстанавливая показатели антиоксидантной защиты и ПОЛ практически до контрольных значений.

## ВЫВОДЫ

1. Хроническая интоксикация ФОВ (российский VX и зарин в течение 30 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,3 DL<sub>50</sub>, по 0,01 DL<sub>50</sub> ежесуточно) существенно снижает фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов вследствие стимуляции их н-холинорецепторов ацетилхолином, уменьшала концентрацию в крови провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Применение Т-активина при хронической интоксикации ФОВ частично восстанавливает фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов и содержание провоспалительных цитокинов в крови, а имунофан и полиоксидоний – практически полностью.

2. После хронического действия ФОВ в дозе 0,01 ЛД<sub>50</sub> в течение 30 сут происходит снижение активности лизоцима сыворотки крови и тромбоцитарного катионного белка. Использование имунофана и полиоксидония увеличивает показатели до контрольного значения.

3. Воздействие ФОВ (30 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,3 DL<sub>50</sub>) уменьшает формирование гиперчувствительности замедленного типа, снижает антителозависимую клеточную цитотоксичность и активность естественных клеток-киллеров, концентрацию цитокинов ИФН-γ и ИЛ-2 в крови, свидетельствующее о поражении Th1-клеток. Назначение Т-активина, имунофана и полиоксидония восстанавливает показатели и концентрацию ИФН-γ и ИЛ-2.

4. Под влиянием хронической интоксикации ФОВ происходит снижение Т-зависимого и Т-независимого антителообразования (отражающего синтез IgM и IgG), кооперации Т- и В-лимфоцитов в основном вследствие поражения Т-клеток. Т-активин, имунофан и полиоксидония практически полностью восстанавливают антителопродукцию и содержание в крови ИЛ-4 (максимальным эффектом обладал полиоксидоний), а имунофан и полиоксидоний - только кооперацию Т- и В-клеток

5. Хроническое действие ФОВ (суммарная доза 0,3 DL<sub>50</sub>) в большей степени снижает иммунные реакции и ИФН-γ, связанные с функцией Th1-лимфоцитов по сравнению с иммунным ответом, обусловленным активацией Th2-клеток действием ИЛ-4. Интоксикация ФОВ уменьшает концентрацию в крови ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10. Действие ФОВ в течение 60 сут (суммарная доза 0,6 DL<sub>50</sub>) в равной степени снижает иммунные реакции, связанные с функцией Th1- и Th2-лимфоцитов; вызывает редукцию концентрации в крови ИФН-γ, ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-6 и не влияет на содержание в крови содержания ИЛ-10. При интоксикации ФОВ (30 и 60 сут) применение Т-активина, имунофана и полиоксидония частично или практически полностью восстанавливает содержание ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6 в крови. Концентрация в крови ИЛ-10 при интоксикации в течение 30 сут существенно возрастает только при назначении полиоксидония.

6. Хроническая интоксикация ФОВ в течение 30 сут повышает концентрацию кортикостерона в плазме крови (уменьшая ее через 60 сут),

снижает активность ацетилхолинэстеразы в Т-лимфоцитах селезенки, вызывает инициацию пероксидации липидов. Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией кортикостерона, показателями перекисного окисления липидов и параметрами гуморального и клеточного иммунного ответа, положительная корреляция между иммунными реакциями и активностью ацетилхолинэстеразы в Т-лимфоцитах. Имунофан и полиоксидоний при хроническом отравлении ФОВ существенно снижают активацию перекисного окисления липидов, восстанавливая показатели антиоксидантной защиты и пероксидации липидов практически до контрольных значений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В., Ширинский В.С., Лозовой В.П., Козлов В.А. Влияние ацетилхолина на синтез IgG и пролиферацию лимфоцитов в культуре мононуклеаров, выделенных от больных ревматоидным артритом, раком молочной железы и здоровых доноров // Иммунология. 1986. № 6. С. 83-86.
2. Абдрашидова Н.Ф., Романов Ю.А. Состояние эритроцитарной системы и ПОЛ-окислительной активности у больных хроническим бронхитом, вдыхавших и не вдыхавших озон // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т.132, №9. С. 317-319.
3. Агапов В.И., Гладких В.Д., Кирьянов В.В., Колесов Р.В., Кулажин О.А. Изменение неспецифической и иммунологической резистентности при остром отравлении норборнаном // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. СПб.: ООО «Изд. Фолиант», 2004. С. 74-75.
4. Адо А.Д., Гольдштейн М.М., Донцов В.И. Ацетилхолининдуцированная подвижность лимфоцитов интактных и сенсибилизованных мышей //Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1983.№ 4, С. 66-67.
5. Адо А.Д., Донцов В.И. Индукция подвижности В-лимфоцитов мыши ацетилхолином и веществами, увеличивающими уровень цГМФ //Бюл. эксперим. биол. и мед. 1984. Т. 47, № 2. С. 177-178.

6. Адо А.Д., Алексеева Т.А., Авдеева Т.А. О взаимодействии холиновых и иммунных рецепторов В-лимфоцитов человека //Иммунология.- 1985а. № 4. С. 57-59.
7. Адо А.Д., Гольдштейн М.М., Донцов В.И. Влияние холино- и адреномиметических веществ на пролиферацию В-лимфоцитов мыши во время первичного иммунного ответа на белковый антиген //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1985б. Т. 100, № 5. С. 587-588.
8. Адо А.Д., Гольдштейн М.М., Кравченко С.А., Фоминова Т.И. М-холинорецепторы В-лимфоцитов мыши в процессе иммунного ответа //Бюл. эксперим. биол. и мед. 1986.Т. 101, № 5. С. 587-588.
9. Адо А.Д., Гольдштейн М.М., Кравченко С.А., Фоминова Т.И. Влияние антиглобулиновой сыворотки на экспрессию М-холинорецепторов лимфоцитов селезенки интактных и иммунизированных крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1987. Т. 104, № 9.С. 325-327.
10. Адо А.Д. Некоторые вопросы нервной регуляции иммунных и аллергических реакций (об отношении холиновых и антигенсвязывающих рецепторов // Эксперим. и клин. фармакология. 1995.№ 3.С.43-45.
11. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества: Учебное пособие.- 2-е изд., перераб и доп. М.: Военное издательство, 1990. 271 с.
12. Алимова М.Т., Маджидов А.В., Арипова Т.У. Влияние пестицидов на антителообразование и иммунорегуляторные показатели лимфоцитов у мышей // Иммунология.-1991. № 2. С. 33-34.
13. Ананченко В.Г., Лужников Е.А., Алехин Ю.Д. и др. Влияние фосфорорганических пестицидов на систему иммунитета при острых пероральных отравлениях //Сов. мед.-1987. № 3. С. 106-108.
14. Арипова Т. У., Маджидов А. В., Алибекова М. Г., Камалов З.С. Влияние пестицидов на продукцию интерлейкина-2 // Иммунология. 1991. № 2. С. 67-68.
15. Арион В.Я. Иммунологически активные факторы тимуса // Медиаторы иммунной системы.- М.: ВИНИТИ, 1981. (Итоги науки и техники. Сер. Иммунология; Т.9). С. 232.
16. Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф. Принципы иммунокоррегирующей терапии препаратом тимуса Т-активином // Хирургия.- 1984. №11. С. 44-48.

17. Арион В.Я., Каулов Ю.В., Хроменков Ю.И. и др. Изменения некоторых иммунологических и биохимических параметров Т-активина у безмикробных животных // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1987. Т. 104, № 9. С. 332-334.
18. Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф. Принципы иммунокоррегирующей терапии препаратом тимуса Т-активин: А. с. 1673122 СССР, МКИ<sup>5</sup> А 61 К 35/26; Красноярский мед. ин-т. № 4452382/12; Заявл. 31.05.88; Опубл. 30.98.91, Бюл. №32.
19. Арчаков А.И. Оксигенация биологических мембран. М.: Медицина, 1993. 234 с.
20. Бадюгин И.С., Забродский П.Ф., Поляруш В.П. и др. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения.- М.: Военное издательство, 1992. с. 132-150.
21. Бажигитова Б.Б., Шортанбаев А.А. Динамика иммунологических показателей у больных с частыми повторными заболеваниями респираторного тракта в результате применения имунофана // Inter. J. Immunorehabilitation. Физиология и патология иммунной системы. 2003. Т.5. №2. С. 205.
22. Базарный В.В., Ястребов А.П. Действие некоторых иммуномодуляторов на гемопоэз // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993. Т. 115, № 2. С. 53-54.
23. Барштейн Ю. А., Палий Г. К., Персидский Ю.В. и др. Иммунофармакологический анализ длительной интоксикации малыми дозами гербицида симазана // Бюл. экспер. биол. и медицины. 1991. № 12. С. 657-659.
24. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта: 2-е изд. Л.: Медицина, 1963. 235 с.
25. Беликов В.Г. Коррекция тимогеном нарушений физиологических механизмов регуляции иммуногенеза при остром отравлении токсичными химическими веществами // Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, СГМУ. 2001. 149 с.
26. Белокрылов Г. А., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Влияние веществ полипептидной природы, выделенных из тимуса и коры головного мозга, на первичный иммунный ответ у мышей к тимусзависимому и

тимуснезависимому антигену // Журн. микробиол. и эпидемиол. 1980. №3. С. 97-99.

27. Белокрылов Г.А., Попова О.Я., Сорочинская Е.И. Сходство иммуно-, фагоцитозмодулирующих и антитоксических свойств дипептидов и составляющих их аминокислот // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1999. Т.127, № 6. С. 674-676.

28. Бирбин В.С. Нарушение иммунного гомеостаза при сочетанном действии ядов общетоксического действия (нитрилов) и механической травмы и его коррекция (экспериментальное исследование) // Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, СГМУ. 2003. 173 с.

29. Большаков И.Н. Хороших Л.В., Арион В.Я., Лопухин Ю.М. Влияние тактивина на антителообазующие клетки селезенки // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1991. № 6. С. 644-646.

30. Борисова А.М. Алексеева А.Б., Сидоров М.З. др. Роль естественной цитотоксичности в иммунопатогенезе рецидивирующей герпетической инфекции и влияние иммуномодуляторов на клиникоиммунологический статус // Иммунология. 1991. №6. С. 60-62.

31. Брюхин Г. В., Михайлова Г. И. Интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа у потомства крыс с хроническими поражениями печени // Физiol. журн. Киев. 1990. Т 36. №6. С. 94-100.

32. Брызгина Т. М. Изменение кооперации Т- и В-лимфоцитов при иммунном ответе на эритроциты барана на фоне поражения печени четыреххлористым углеродом // Физiol. журн. Киев. 1989. Т 35. №1. С. 25-30.

33. Бурмистров С.О., Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Опарина Т.И., Прокопенко В.М. Нарушение активности свободнорадикальных процессов в ткани яичников и мозга крыс при хронической ингаляции толуолом и диоксином // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т.132, №9. С. 257-262.

34. Бухарин О. В., Васильев Н. В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. Томск, 1974. 209 с.

35. Бухарин О. В., Сетко Н. П., Желудева Г. Н. Иммунологические сдвиги у экспериментальных животных при воздействии комплекса химических веществ // Гигиена труда. 1985. №3. С. 45-46.

36. Бухарин О.В., Сулейманов К.Г., Чернов О.Л. Способность микроорганизмов к инактивации бактерицидного действия тромбоцитарного катионного белка ( $\beta$ -лизина) // Бюл. экспер. биол. и мед. 1998. №7.С. 66-67.
37. Валеева И.Х., Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А., Зиганшин А. У. Влияние димесфосфона и ксилифона на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крыс, длительно получавших преднизолон // Эксперим. и клин. фармакология. 2002. Т.65, № 2.С. 40-43.
38. Василенко О.А. Характер и механизмы нарушений неспецифической резистентности организма и специфической иммунной защиты при остром отравлении арсенитами // Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, СВИРХБЗ. 2004. 165 с.
39. Вахидова Г.А., Мельстер Е.Ш., Васильева Ф.В. Иммуномодулирующая терапия при заболеваниях органов дыхания у больных с наличием в крови хлорорганических соединений (ХОС) // Тез. 1 Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания.- Киев, 9-12 окт., 1990. Киев, 1990. С. 750.
40. Гембицкий Е.В., Кожемякин Л.А., Королюк А.М., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-Морского Флота/ Метод. пособ. 1987. М.: Изд-во ЦВМУ МО СССР. С.24-25.
41. Голиков С.Н. Профилактика и терапия отравлений фосфорорганическими инсектицидами. М., 1968. 168 с.
42. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия/ АМН СССР. Л.: Медицина, 1986. 280 с.
43. Гордиенко С. М. Нерадиометрические методы оценки естественной цитотоксичности на эритроцитарные клетки-мишени // Иммунология. 1984. №1. С. 31-36.
44. Горизонтов П. Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма // Физиол. журн. Киев. 1981а.Т 27. №3. С. 317-321.
45. Горизонтов П. Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни // Гомеостаз. М.:Медицина, 1981б. С. 538-573.
46. Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е., Беженарь В.Ф. и др. Нейтрофил и экстремальные воздействия/ Под ред. А.Н. Гребенюка и В.Г. Бовтюшко. СПб., 1998. 215 с.

47. Гребенюк А.Н., Романенко О.И. Общие механизмы иммуноцитологических реакций при химических воздействиях // Сб. материалов XIII научн. докл. молодых ученых и специалистов военно-медицинской академии. СПб., 1996. С. 21-22.
48. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978.296 с.
49. Гущин Н.В., Хайдарова Д.С., Кугушева Л.И. и др. Активность ацетилхолинэстеразы лимфоцитов крыс при интоксикации пестицидами //Бюл. эксперим. биол. и мед. 1991. Т. 111, № 2. С. 144-146.
50. Давыдов В.В. Флюорометрическое определение неконъюгированных 11-оксикортикоидов в биологических средах организма // Патофизиология экстремальных состояний. Труды ВМА им. С.М. Кирова. Т. 189. Л.: ВмeДА, 1970. С. 85-86.
51. Давыдова Е.В. Состояние нейтрофилов периферической крови в условиях острых воздействий токсикантов различных групп / Е.В. Давыдова, С.М. Алексеев, Е.Ю. Бонитенко // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты СПб.: ООО «Изд. Фолиант», 2004а. С. 74-75.
52. Давыдова Е.В. Лейкоцитарная защита при острых отравлениях липофильными ксенобиотиками / Е.В. Давыдова, Е.Ю. Бонитенко, О.А. Романенко // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты СПб.: ООО «Изд. Фолиант», 2004б. С. 75-77.
53. Давыдова Е.В. Состояние лейкоцитарной защиты при экспериментальных отравлениях карбофосом и дихлорэтаном / Е.В. Давыдова, О.И. Романенко, В.В. Шилов // Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии: Тез. Докл. 1 Всероссийской конференции токсикологов. СПб, 1995. С. 44.
54. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах.- М: Медицина. 1980. С. 296.
55. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты : Пер. с англ. М.: Мир, 1982. Т 2. 806 с.
56. Диноева С.К. Динамика изменений иммунной структуры лимфатических фолликулов селезенки при интоксикации пестицидами. //Гигиена и санитария. 1974.№3. С. 85-87.

57. Елизарова Н.Л., Арион В.Я., Зимина И.В. Опиоиды в составе тактивина:  $\beta$ -эндорфин // Аллергология и иммунология. 2005. Т. 6, № 2. С. 204.
58. Жамсаранова С.Д., Лебедева С.Н., Ляшенко В.А. Оценка функциональной активности макрофагов при воздействии карбофоса и 2,4 Д //Сборник науч. трудов ВНИИ гигиены и пестицидов, полимеров и пласт. масс. 1988 № 18. С. 143-147.
59. Жамсаранова С.Д., Миронова Э.С., Сергеева З.Д. и др. Использование показателей иммунной системы организма животных при оценке пороговых доз пестицидов //Гигиена и санитария. 1990. № 2. С. 75-76.
60. Жминько П.Г. Токсикодинамика и особенности токсического действия нового пестицида циклофоса //Проблемы охраны здоровья населения и защиты окружающей среды от химических вредных факторов: Тез. докл. I Всес. съезда токсикологов.-Ростов н/Д., 1986. С. 296-297.
61. Жминько П.Г. Оценка состояния иммунной системы и неспецифической резистентности организма с позиций критерия вредности при регламентации циклофоса // Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов: Сб. науч. тр. Киев: ВНИИГИНТОКС, 1989. Вып.19. С. 79-83.
62. Жминько П.Г. Роль иммунных комплексов в патогенезе нейротоксического действия фосфорорганического пестицида афоса // Проблемы экологии и пути их решения: Материалы научно-практич. конф. АН УССР и ВАПВОСВ. Киев, Издание академии. 1991. С. 42-43.
63. Жуков В.Е., Клаучек В.В., Шкодич П.Е. Токсикологическая характеристика комбинированного действия иприта и люизита // Токсикол. вестник. 2002. №5. С. 31-35.
64. Забродский П.Ф. Иммунотропные свойства ацетилхолинэстеразных веществ // Проблемы охраны здоровья населения и защиты окружающей среды от химических вредных факторов. Тез. докл. I Всес. съезда токсикологов.-Ростов н/Д, 1986. С. 342-343.
65. Забродский П. Ф. Влияние армина на факторы неспецифической резистентности организма и первичный гуморальный ответ //Фармакол. и токсикол. 1987. Т. 49.№2. С. 57-60.

66. Забродский П.Ф., Мышкина А.К. Влияние холинергической стимуляции на формирование гиперчувствительности замедленного типа //Иммунология.-1989. № 6. С. 86
67. Забродский П.Ф. Механизмы иммунотропных эффектов фосфорорганических соединений //Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993. Т 116. №8. С. 181-183.
68. Забродский П.Ф. Влияние ацетилхолина на летальность от сепсиса и продукцию провоспалительных цитокинов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150, № 9. С. 309 - 311.
69. Забродский П.Ф. Иммунотропные свойства ядов и лекарственных средств. Саратов : Изд. СГМУ, 1998.213 с.
70. Забродский П.Ф. Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз //Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. С. 352-384.
71. Забродский П.Ф., Германчук В.Г., Нодель М.Л. и др. Влияние имунофана на показатели системы иммунитета и перекисного окисления липидов после острых отравлений токсичными химическими веществами // Эксперим. и клин. фармакология. 2004а, Т.67, №5. С.28-33.
72. Забродский П.Ф., Трошкин Н.М., Меркина С.М., Мандыч В.Г. Влияние 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина на показатели неспецифической резистентности организма и системы иммунитета // Токсикол. вестник. 2004б. № 6. С. 14-17.
73. Забродский П.Ф., Лим В.Г., Мальцева Г.М., Молотков А.О. Иммунотропные свойства холинергических веществ / Под ред. П.Ф. Забродского. Саратов, «Научная книга», 2005. 251 с.
74. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов, СВИБХБ, 2007. 420 с.
75. Зарубина И.В., Миронова О.П. Антиоксидантная защита головного мозга при острой гипоксии bemetilom // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т.133, №2. С. 165-167.
76. Заугольников С.Д., Кочанов М.М., Лойт А.О., Ставчинский И.И. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ // Л.: Медицина, 1978. 184 с.

77. Зимин Ю. И., Ляхов В. Ф. Эффект кооперации в реакции зависимой от антител клеточной цитотоксичности // Иммунология. 1985. №1. С. 27-30.
78. Золотникова Г.П. О нарушении иммунологической реактивности организма под воздействием пестицидов в условиях теплиц // Гигиена и труд. 1980. № 3. С. 38-40.
79. Иванов В.В. Изменение численности и качественного состояния лимфоцитов при хроническом радиационно-химическом поражении крыс // Гигиена и санитария. 1986. № 3. С. 37-40.
80. Иванова А.С. Характер вовлечения эндокринной системы в стресс отвete на отравления нейротропными средствами // Токсикол. вестник. 1998. №4. С. 16-19.
81. Ивашкин В.Т. Иммунный гомеостаз и иммунные заболевания печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т.19. №3. С.4-12.
82. Имантаева Г.М. Иммунореабилитационная активность тактивина в комплексном лечении больных инфарктом миокарда // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 246-247.
83. Каган Ф.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. М.: Медицина, 1977. 296 с.
84. Калинина Н.И. О Конвенции по запрещению химического оружия. Что о ней надо знать. М., ЗАО «Агентство Ракурс», 2000а. 35 с.
85. Калинина Н.И. Химическое разоружение России и его нормативно-правовое обеспечение. М., ЗАО «Агентство Ракурс», 2000б. 52 с.
86. Калинкович А.Г., Борисова Л.С., Инжеваткина С.М. и др. Влияние веществ, увеличивающих внутриклеточное содержание цГМФ, на функциональную активность В-клеток у мышей // Иммунология. 1988. № 4. С. 33-36.
87. Карапулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях // Лечащий врач. 2000а. №5-6. С. 28-29.
88. Карапулов А.В. Молекулярно-биологическое обоснование применения имунофана в клинической практике // Лечащий врач. – 2000б. – № 4. - С.46-47.

89. Караулов А.В. Ликов В.Ф., Евстигнеева И.В., Кокушков Д.В. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 136-137.
90. Кащенович Л.А., Разибакиевич Р.М., Федорина Л.А. Т- и В-система иммунитета у больных интоксикацией пестицидами // Гиг. труда и проф. заболеваний. 1981.№ 4.С. 17-19.
91. Кирилличева Г.Б., Батурина И.Г., Митькин В.В. и др. Особенности влияния Т-активина на активность 5- нуклеотидазы макрофагов и уровень кортизола крови в зависимости от времени суток // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1990. Т. 110, № 11. С. 468-471.
92. Клинцевич А.Д., Баулин С.И., Головков В.Ф. и др. Сравнительный анализ изменений белкового обмена, перекисного окисления липидов и системы гемостаза при действии полихлорированных дибензо-п-диоксинов и радиации // Докл. АН. 1994. Т.335, №3. С. 378-381.
93. Ковальская Н.И., Арион В.Я., Бреусов Ю.Н., Линдер Р.П. Влияние длительного введения Т-активина на структуру тимуса // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1984.Т. 97, № 1. С. 101-102.
94. Коготкова О. И., Буравцева Н. П., Еременко Е. И., Ефременко В. И., Аксенова Л. Ю. Сочетанное применение в эксперименте живой противосибиреязвенной вакцины СТИ с ликопидом // Иммунология. 2004. № 2. С. 109-111.
95. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении. Париж, 1993. 191 с.
96. Константинов Б.А., Винницкий Л.И., Иванов В.А и др. Иммунореабилитация в кардиохирургии на примере больных с инфекционным эндокардитом // Inter. J. Immunorehabilitation. 2000. Vol. 2, №1. Р. 146-151.
97. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях // Лечащий врач. – 2000а. №5-6. С. 28-29.
98. Караулов А.В. Молекулярно-биологическое обоснование применения имунофана в клинической практике // Лечащий врач. 2000б. № 4. С.46-47.

99. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Евстигнеева И.В.. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 136-137.
100. Каримов И.Ф., Иванов Ю.Б., Дерябин Д.Г. Влияние тромбоцитарного катионного на биолюминесценцию и жизнеспособность рекомбинантного штамма *Escherichia coli* с клонированным lux-опероном *Photobacterium leiognathi* белка // Вестник ОГУ. 2009. №2. С. 138-142.
101. Корнева Е.А. Нарушение нейрогуморальной регуляции функций иммунной систем // Вест. АМН СССР. 1990. №11. С. 36-42.
102. Коробейникова Э.Н. Фотометрический метод определения молочного альдегида // Лаб. дело. 1989. №7. С.8-10.
103. Кузьминская У.А. Иваницкий В.А. Шилина В.Ф. Патогенетическое значение изменений состояния биогенных аминов в патологии, связанной с воздействием химических факторов внешней среды // Эндокринная система организма и токсические факторы внешней среды. Л., 1980. С. 210-219.
104. Куценко С.А. Военная токсикология. радиобиология и медицинская защита. Санкт-Петербург, Фолиант, 2004. 588с.
105. Лазарева Д. Н., Алексин Е. К. Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985. 256 с.
106. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1980. 293 с.
107. Лебедев В.В., Покровский В.И. Иммунологические и патогенетические аспекты терапии инфекционных болезней регуляторными пептидами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999а. № 2. С. 52-56.
108. Лебедев В.В., Покровский В.И. Имунофан - синтетический пептидный препарат нового поколения // Вестник Российской АМН. 1999б. №4. С. 56-61.
109. Лебедев В.В., Данилина А.В., Сгибова И.В. и др. Фармакологическая иммунореабилитация в системе специфической иммунопрофилактики и вакциноптерапии: современные подходы и перспективы развития // Inter. J. Immunorehabilitation. 2000. Vol. 2, № 1. Р. 146-151.

110. Лемус В.Б., Давыдов В.В. Нервные механизмы и кортикостероиды при ожогах. Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1974. 182 с.
111. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления: Пер. с нем. М.: Медицина, 1983. 560 с.
112. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб и доп. М.: Медицина. 2000. 434 с.
113. Лукьянова Л.Д., Михайлова Н.Н., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В., Душина Е.Н. Об особенностях нарушений энергетического обмена при травматическом шоке и возможности их фармакологической коррекции // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т.132, №9. С. 263-267.
114. Мальцева Г.М. Именения физиологических механизмов регуляции системы иммунитета при остров отравлении атропиноподобными препаратами (м-холиноблокаторами): Автoref. дисс. канд. мед. наук. Саратов, 2002. 24 с.
115. Маркова И.В., Афанасьева В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб, Интермедика, 1998. 304 с.
116. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Медицина, 2010. 1216 с.
117. Медведь Л.И., Каган Ю.С., Спину Е.И. Пестициды и проблемы здравоохранения. – Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 1968. №3. С. 263-271.
118. Медуницин Н.В. Регуляция вакцинального иммунитета // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 137-139.
119. Михайлова А.А., Захарова Л.А., Кирилина Е.А., Сарыбаева Д.В. Механизмы снижения иммунного ответа при стрессе и его коррекция миелопидом // Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всес. конф. «Стресс и иммунитет (психонейроиммунология). Ростов н/Д, 1989. С.31-32.
120. Михайлова А.А. Миелопиды и иммунореабилитация // Inter. J. Immunorehabilitation. 1997. № 5. С. 5.
121. Михайлова М.Н., Меркулова Г.Ю., Стручко Л.М. Использование имунофана для коррекции изменений гематологических показателей, вызванных циклофосфаном // Inter. J. Immunorehabilitation. Физиология и патология иммунной системы. 2003. Т.5. №2. С. 230.

122. Михальчик Е.В., Иванова А.В., Ануров М.В., Титкова С.М., Пеньков Л.Ю., Коркина Л.Г. Профилактическое и лечебное действие комплексного антиоксидантного препарата при ожоговой травме у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004. Т.138, №9. С. 299-301.
123. Могуш Г. Острые отравления /Пер. с рум. Бухарест, Медицинское издательство, 1984. 579 С.
124. Нестерова И.В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитных состояний с инфекционным синдромом // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 139-140.
125. Нечаев В.И., Крылов В.В., Хованов А.В. Иммуномодуляторы при лечении больных туберкулезом по стратегии DOTS // Inter. J. Immunorehabilitation. Физиология и патология иммунной системы. 2003. Т. 5, №2. С. 204.
126. Николаев А.И. Пономарева Л.А. Гиллер И.С. и др. Иммунодепрессивное действие некоторых ядохимикатов //Фармакол. и токсикол. 1972. Т. 35, № 3. С. 352-355.
127. Петров А.Н., Софронов Г.А., Нечипоренко С.П., Сомин И.Н. Антидоты фосфорорганических отравляющих веществ // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. Хим. об-ва им Д.И. Менделева). 2004. Т. XLVIII, № 2. С.110-116.
128. Петров Р. В. Иммунология. М.; Медицина 1987. 416 с.
129. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фонина Л.А. Миелопептиды и иммунный статус // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 204.
130. Перельгин В.М. Шнирт М.Б., Арипов О.А. Действие некоторых пестицидов на иммунологическую реактивность // Гигиена и санитария. 1971. № 12. С. 29-33.
131. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хайтов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 3. С. 41-47.
132. Пирцхалава А.В. Гетерогенная реакция острого отравления организма хлорофосом //Сообщ. АК ГССР. 1989. Т. 133, № 2. С. 421-424.
133. Плужников Н.Н., Бакулина Л.С., Легеза В.И. и др. Некоторые аспекты антирадикальной защиты мембран // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины / Под общей ред. Н.Н. Плужникова

(Научн. тр./ НИИЦ (МБЗ) ГосНИИИ военной медицины, Т.4). СПб., 2003а. С. 123-139.

134. Плужников Н.Н., Гайдар Б.В., Чепур С.В. и др. Редокс-регуляция: фундаментальные и прикладные проблемы // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины / Под общей ред. Н.Н. Плужникова (Научн. тр./ НИИЦ (МБЗ) ГосНИИИ военной медицины, Т.4). СПб., 2003б. С. 139-173.

135. Плужников Н.Н., Легеза В.И., Галеев И.Ш. и др. Комплексное использование антиоксидантов с различными механизмами действия – перспективное направление повышения эффективности терапии радиационных поражений // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины / Под общей ред. Н.Н. Плужникова (Научн. тр./ НИИЦ (МБЗ) ГосНИИИ военной медицины, Т.4). СПб., 2003в. С. 173-189.

136. Покровский В.И., Лебедев В.В., Шелепова Т.М. и др. Имунофан – пептидный препарат нового поколения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения // Практикующий врач. 1997. № 12. С.14-15.

137. Попова Е.А., Лисун И.И., Алимов А.Д. и др. Иммунофармакотерапия имунофаном в лечении больных с гнойными менингитами // Inter. J. Immunorehabilitation. Физиология и патология иммунной системы. 2003. Т. 5, №2. С. 252.

138. Присяжнюк Т.Н., Петровская О.Г., Кузьменко Н.М. Особенности воздействия хлорофоса на организм теплокровных // Гигиена и санитария. 1986.№ 6. С. 65-67.

139. Прозоровский В.Б., Саватеев Н.В. Неантихолинэстеразные механизмы действия антихолинэстеразных средств. Л.: Медицина, 1976. 160 с.

140. Романенко О.И., Гребенюк А.Н Лейкоцитарная защита при острых отравлениях // Морской мед. журн. 1997. Т.4, №4. С. 8-11.

141. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Горячева Л.Г. Фармакотерапевтическая эффективность циклоферона при патологических состояниях у детей // Вест. Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова. – 2008.- №3 (28).- С.69-77.

142. Ремезов А. И., Башмаков Г. А. Методы определения естественной (неспецифической) резистентности организма. Л.: ВМедА, 1976. 65 с.
143. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 582 с.
144. Ротенберг Ю.С. Токсиколого-гиgienические аспекты биоэнергетики // Всесоюзн. учред. конф. по токсикологии. Тез. докл. М., 1980. С.108.
145. Ротенберг Ю.С. Классификация ксенобиотиков по локализации их действия на ферментные системы митохондрий // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1982. №9. С. 42-45.
146. Румянцев А.П., Тиунова Л.В., Остроумова И.А. Метаболизм соединений жирного ряда // Итоги науки и техники: Серия токсикология. М., ВИНИТИ, 1981. Т. 12. С. 65-116.
147. Рыболовлев Ю.Р. Прогнозирование действия ксенобиотиков на человека // Фармакол. и токсикол. 1982. №1.С. 110-114.
148. Саватеев Н.В. Военная токсикология, радиология и медицинская защита. Л.: ВмeдA, 1978. 333 с.
149. Саватеев Н.В., Куценко С.А. Характеристика токсического действия веществ, представляющих опасность при разрушении промышленных объектов.-Л.: ВмeдA им. С.М. Кирова, 1982 44 с.
150. Саватеев Н.В., Куценко С.А. Ядовитые вещества, выделяющиеся при разрушении промышленных объектов, и мероприятия по оказанию медицинской помощи пострадавшим // Воен.-мед. журн. 1993. №6. С. 36-40.
151. Сакаева Д.Д., Лазарева Д.Н. Влияние гентамицина на иммунитет при иммунодефиците и действие иммуномодуляторов/ // Эксперим. и клин. фармакол. 1998. Т.61, №3. С. 50-53.
152. Селье Г. На уровне целостного организма. Пер. с англ. М., 1972.
153. Сидельникова Н.М. Характер и механизмы нарушений неспецифической резистентности организма и специфической иммунной защиты при остром отравлении веществом ВZ // Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, СВИРХБЗ. 2004. 168 с.
154. Сиренко Е. В. Условия труда и иммунный гомеостаз у больных пылевыми заболеваниями бронхов и легких электросварщиков машиностроительного производства // Дис... канд. мед. наук: 14.02.01 /

Харьковская медицинская академия последипломного образования. Харьков, 2000. 146 с.

155. Смирнов В.С., Петленко С.В., Сосюкин А.Е. Иммунотоксические эффекты химических ксенобиотиков // Иммунодефицитные состояния / ред. В.С. Смирнов и И.С. Фрейдлин. СПб: «Фолиант», 2000. С. 337-367.

156. Сосюкин А.Е., Софронов, Гребенюк А.Н. Влияние ксенобиотиков на состояние нейтрофилов // Морской мед. журн. 1997. Т.4, №8. С. 26-31.

157. Стасий Е.Д., Балаболин И.И., Ботвињева, Степаненко Р.Н. Иммуномодулирующая терапия при пищевой инфекции у детей // Иммунология. 1990. №5. С. 45-48.

158. Сухих Г.Т., Касабулатов Н.М., Ванько Л.В. и др. Соотношение Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови и уровни провоспалительных цитокинов в лохиях родильниц с эндометритом // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005. Т. 140, № 12. С. 622-624.

159. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975. 295 с.

160. Феерман И.С., Бонгард Э.М., Лашенко Н.С. К вопросу о хронической интоксикации хлорофосом // Гиг. труда.-1964. № 11. С. 36-38.

161. Федоров С.М., Мазина Н.М., Бухова В.П. Иммунологические показатели у больных профессиональными дерматозами, вызванными фосфорорганическими пестицидами // Вестн. дерматол. и венерол. 1988. № 8. С. 46-48.

162. Фридман Г.И. Влияние севина, хлорофоса и ДДТ на некоторые специфические иммунологические показатели иммунобиологической и общей реактивности организма (к проблеме токсических воздействий малой интенсивности) // Вопросы гигиены и токсикологии пестицидов. М.: Медицина, 1970. С. 139-145.

163. Хабибуллаев Б.Б. Коррекция вторичных иммунодефицитов с помощью металлоконтактирующих соединений хитозана // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 207.

164. Хайтов Р.М. Иммунология. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. 320 с.

165. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные подходы к оценке основных этапов фагоцитарного процесса // Иммунология. 1995. №4. С. 3-8.

166. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // Иммунология. 2005. Т. 26. № 4. С. 197.
167. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.
168. Хайтов Р. М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 430 с.
169. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002.- 536 с.
170. Ханафиева И.В., Добржанская Р.С., Хусейнова Х.Х. Воздействие тактивина и тималина на лейшманийную инфекцию в эксперименте // Докл. 5 Всес. Съезда протозоологов, Витебск, сент., 1992 // Цитология. 1992. Т. 34, № 4. С. 158.
171. Хейху Ф. Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983. 319 с.
172. Хусинов А.А., Хайдарова Д.С., Гущин Г.В., Лесникова М.П. Нейроэндокринная система и специфические факторы иммунитета при отравлении пестицидами // Бюл. эксперим. биологии и мед. 1991. Т. 111, № 12. С. 623-624.
173. Чекнёв С.Б., Бабаева Е.Е Активность лимфоцитов человека в присутствии соединений, содержащих углеводные компоненты // Бюл. эксперим. биологии и мед. 2004. Т. 138, № 11. С. 555-558.
174. Чугунихина Н.В., Хасанова М.И. Влияние пестицидов на неспецифическую сопротивляемость организма инфекции // Гиг. и санитария. 1994. №1. С. 19-21.
175. Шафеев М.Ш. Влияние хлорофоса на некоторые показатели иммунологической реактивности организма // Изучение экстремальных состояний. Казань, 1976. С. 60-63.
176. Шилов Ю.И., Ланин Д.В. Влияние гидрокортизона на функции фагоцитирующих клеток брюшной полости крыс в условиях блокады  $\beta$ -адренорецепторов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т.131, №10. С. 439-442.
177. Ширшев С.В. Зависимость внутриклеточного уровня цАМФ интактных спленоцитов от популяционного состава клеточной суспензии и

активности циклооксигеназы // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1998. №6. С. 666-669.

178. Шляхов Э. Н., Гылка В.В. Тактивин – иммуномодулирующий препарат тимуса // Здравоохранение (Кишинев). 1989. С. 20-23.

179. Штенберг А.И., Джунусова Р.М. Угнетение иммунологической реактивности организма животных под влиянием некоторых ФО пестицидов //Бюл. эксперим. биол. 1968. № 3. С. 86-88.

180. Шуршалина А.В., Верясов В.Н., Сухих Г.Т. Соотношение уровней цитокинов при генитальном герпесе в различные фазы инфекционного процесса // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т.132, №7. С. 59-61.

181. Щеглова М.Ю., Макарова Г.А. Клиническая эффективность применения иммунофана у больных бронхиальной астмой // Inter. J. Immunorehabilitation. Физиология и патология иммунной системы. 2003. Т. 5, №2. С. 222.

182. Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes // Nature. 1996. Vol. 383. P. 787–793.

183. Amitai G., Adani R., Fishbein E. et al. Bifunctional compounds eliciting anti-inflammatory and anti-cholinesterase activity as potential treatment of nerve and blister chemical agents poisoning // J.Appl.Toxicol. 2006 Vol. 26. № 1. P.81-87.

184. Arroyo C.M., Burman D.L., Kahler D.L. et al. TNF-alpha expression patterns as potential molecular biomarker for human skin cells exposed to vesicant chemical warfare agents: sulfur mustard (HD) and Lewisite (L) // Cell Biol. Toxicol. 2004. Vol.20, № 6. P. 345-359.

185. Asquith B., Zhang Y., Mosley A.J., de Lara C.M. In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2007. Vol. 104, № 19. P. 8035-8040.

186. Audre F., Gillon., Lafout S., Yourdan G. Pesticide-containing diets augments in anti-sheep red blood cell non reaginic antibody responses in mice but viay prolong murine infection with Giardia muris //Environ. Res.-1983. Vol. 32, № 1.P. 145-150.

187. Balali-Moode M., Hefazi M. Mahmoudi M. et at. Long-term complications of sulphur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans // Fundam. Clin. Pharmacol. 2005 Vol. 19. № 6. P. 713-721.
188. Becker E.Z., Austen K.F. Mechanisms of immunologic injury of rat peritoneal mast cells. I. The effect of phosphonate inhibitors on the homocytotropic component of rat complement. // J. Exp. Med. 1966. Vol. 124, № 3. P. 379-395.
189. Becker E.Z., Ward P.A. Partia 1. Biochemical characterization of the activated esterase required in the complement-dependent chemotaxis of rabbit polymorphonuclear leucocytes // J. Exp. Med. 1967. Vol. 125, N 6.-P. 1021-1030.
190. Becker E.Z., Unanue E.R. The requirement for esterase activation in the anti-immunoglobulin-triggered movement of B lymphocytes // J. Immunol. 1976. Vol. 117, N 1. P. 27-32.
191. Bide R.W., Armour S.J., Yee E. GB toxicity reassessed using newer techniques for estimation of human toxicity from animal inhalation toxicity data: new method for estimating acute human toxicity (GB) // J. Appl Toxicol. 2005a. Vol. 25, № 5. P. 393-409.
192. Bide R.W., Schofield L., Risk D.J. Immediate post-dosing paralysis following severe soman and VX toxicosis in guinea pigs // J. Appl Toxicol. 2005b. Vol. 25, № 5. P. 410-417.
193. Boers D. Asthmatic symptoms after exposure to ethylenebisdithiocarbamates and other pesticides in the Europit field studies / D. Boers, L. Amelsvoort van, C. Colosio // Hum. Exp. Toxicol. 2008. Vol. 27, № 9. P. 721-725.
194. Boix E., Nogues M.V. Mammalian antimicrobial proteins and peptides: overview on the RNase A superfamily members involved in innate host defence // Mol. Biosyst. 2007. Vol. 3, № 5. P. 317-335.
195. Bondar N.F., Golubeva M. B., Isaenya L.P. Konoplyay N.F. Synthesis, immunomodulating activity and <sup>1</sup>H NMR studies of 7-oxo-9,11-ethano-13-azaprostanoids // Eur. J. Med. Chem. 2004. Vol. 39, № 5. P. 389-396.
196. Casale G.P., Cohen S.D., DiCapua R.A. The effects of organophosphate-induced cholinergic stimulation on the antibody response to sheep erythrocytes in inbred mice // Toxicol. and Appl. Pharmacol. 1983. Vol. 68, N 2. P. 198-205.

197. Casale G.P., Cohen S.D., DiCapva R.A. Parathion of humoral immunity in inbred mice //Toxicol. Lett. 1984.Vol. 23, № 2.P. 239-247.
198. Claman H.N. Corticosteroids as immunomodulators // Immunomodulation drugs / Ann. of the N.-Y. Acad. Sci. 1993. Vol. 685. P. 288-292.
199. Coffey R. G., Hadden J. W. // Neurotransmitters, hormones and cyclic nucleotides in lymphocyte regulation Red. Proc.-1985.-Vol. 44, N 1.-P. 112-117.
200. Collombet J.M., Béracochéa D., Liscia P. et al. Long-term effects of cytokine treatment on cognitive behavioral recovery and neuronal regeneration in soman-poisoned mice // Behav. Brain. Res. 2011. Vol. 221, № 1. P.261-270.
201. Delves P.J., Roitt I.M. The immune system (Part 1) // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343, № 2. P. 37-49.
202. Descotes J. Immunotoxicology of drugs and chemicals. Amsterdam—N. Y.— Oxford: Elsiver, 1986. 400 p.
203. Descotes J. Immunotoxicology of drugs and chemicals. Amsterdam — New York — Oxford: Elsiver, 2004. 397 p.
204. Desi I., Varga L. Immunoökologische Untersuchungen der Pestizide von hygienischen Standpunkt //Zbl. Pharm. Pharmakotherap. und Laboratoriumsdiagn. 1983.Vol. 122, № 2 (22 Jahrestag Yes. Pharmakol. und Toxicol. DDR, Neubrandenburg, 2-4, Sept., 1982), P. 154-155.
205. Desi I., Palotas M., Vetro G. et al. Biological monitoring and health surveillance of a group of greenhouse pesticide sprayers //Toxicol.Lett. 1986. Vol. 33, № 153. P. 91-105.
206. Devens B.H., Grayson H.M, Imamura T., Rodgers K.E. O,O,S-trimethyl phosphorothionate effects on immunocompetence //Pestic. Biochem. and Physiol. 1985.Vol. 24, № 2. P. 251-259.
207. Dhabhar F. S., Miller A. H., Mc Even B. S., Spenser R. L. Stress – induced in blood leukocyte distribution: A role of adrenal steroid hormones // J. Immunol.-1996. Vol. 157. № 4. P. 1638-1644.
208. Dressler D.W., Wortis H.H.. Use of antiglobulin serum to detect cells producing antibody with low hemolytic efficiency. Nature. 1965.Vol. 208. P. 859.
209. Dulis B.H., Gordon M.A., Wilson J.B. Identification of muscarinic binding sites in human neutrophils by direct binding //Molec. Pharmacol. 1979. Vol. 15, № 1.P. 28-34.

210. Dyakonova V.A., Dambaeva V.A., Dambaeva S.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells // Int. Immunopharmacol. 2004. Vol. 15, № 13. P. 1615-1623.
211. Ellman G.M., Courtney K.D., Anders V. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity // Biochem. Pharm. - 1961. Vol. 7, № 1. P. 88.
212. Ellmeier W., Sawada S., Littman D.R. The regulation of CD4 and CD8 coreceptor gene expression during T cell development // Ann. Rev. Immunol. 1999. Vol. 17, № 3. P. 523-554.
213. Fergula J., Ashercon G. L., Becker E. L. The effect of organophosphorus inhibitors, p-nitrophenol and cytocholasin-B on cytotoxic killing of tumor cells and the effect of shaking // Immunol. 1972. Vol. 23. № 4. P. 577-590.
214. Fernandez-Cabezudo M.J., Azimullah S., Nurulain S.M. et al. The organophosphate paraoxon has no demonstrable effect on the murine immune system following subchronic low dose exposure // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 891-901.
215. Fernandez-Cabezudo M.J., Lorke D.E., Azimullah S. et al. Cholinergic stimulation of the immune system protects against lethal infection by *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* // Immunology. 2010. Vol. 130, № 3. P. 388-398.
216. Frasch S.C., Zemski-Berry K., Murphy R.C. Lysophospholipids of different classes mobilize neutrophil secretory vesicles and induce redundant signaling through G2A // J. Immunol. 2007. Vol. 178, № 10. P. 6540-6548.
217. Fleisher T.A., Oliveira J.B. Functional and molecular evaluation of lymphocytes // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114, № 4. P. 227-234.
218. French A. R., Yokoyama W. M. Natural killer cells and viral infection // Curr. Opin. Immunol. 2003. Vol. 15. P. 45
219. Fukuyama T., Tajima Y., Ueda H., Hayashi K. et al. Prior exposure to immunosuppressive organophosphorus or organochlorine compounds aggravates the T(H)1- and T(H)2-type allergy caused by topical sensitization to 2,4-dinitrochlorobenzene and trimellitic anhydride // J. Immunotoxicol. 2011. Vol. 8, № 2. P. 170-82.

220. Galloway T., Handy R. Immunotoxicity of organophosphorous pesticides immunotoxicity / T. Galloway, R. Handy // Ecotoxicology. 2003. Vol. 12, № 1-4 . P. 345-363.
221. Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V.A. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway// Life Sci. 2007. Vol.80, № 24-25. P. 325-329.
222. Garoroy M.R., Strom T.B., Kaliner M., Carpenter C.B. Antibody-dependent lymphocyte mediated cytotoxicity mechanism and modulation by cyclic nucleotides //Cell. Immunol. 1975.Vol. 20, № 2. P. 197-204.
223. Garrity D., Call M.E., Feng J., Wucherpfenning K. W. The activating NK/C2D receptors assembles in membrane with two signaling dimmers into hexameric structure // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 7641-7646.
224. Georgiev V.St., Albright J.E. Cytokines // Immunomodulation drugs / Ann. of the N.-Y. Acad. Sci. 1993.Vol. 685. P.284-602.
225. Gilbert R.V., Hoffmann M.K. cAMF is essential signal in the induction of antibody production by B cells but inhibits helper function of T cells // J. Immunol. 1985. Vol.135, №3. P.2084-2089.
226. Glover M., Cheng B., Fan R., Pruett S. The role of stress mediators in modulation of cytokine production by ethanol // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2009. Vol.239, №1. P. 98-105..
227. Grabczewska E., Lascowska-Bozek H., Maslinski M., Ryzewski J. Receptory muskarinowe na limfocytach ludzkich stymulowanych fitohemaglutynina //Reumatologia. 1990. T. XXVIII, № 4. P. 171-179.
228. Grandmont M.J., Racine C., Roy A., Lemieux R. et al. Intravenous immunoglobulins induce the in vitro differentiation of human B lymphocytes and the secretion of IgG // Blood. 2003. Vol. 101. P. 3065-3073.
229. Hageman J.J., Bast A, Vermeulen N.P.E. Monitoring of oxidative free radical damage in vivo: analytical aspects // Chem. Biol. Interact. 1992. Vol. 82. P. 243-293.
230. Hansasuta P., Dong T., Thananchai H. et al. Recognition of HIA-A3 and HIAall by KIR3DL2 is peptide specific // Eur. J. Immunol. 2004. Vol. 34. P. 1673-1679.

231. Hausmann S., Wucherpfennig K.W. Activation of autoreactive T cells by peptides from human pathogens // Curr. Opin. Immunol. 1997. Vol. 9, №4. P. 831-838.
232. Heideman M., Bentgson A. Immunological interference of high dose corticosteroids // Acta chir. scand. 1985. Vol. 151, № 526. P. 48-55.
233. Henson P.M., Oades Z.G. Activation of platelets by platelet-activating factor (PAF) derived from IgE-sensitized basophils. II. The role of serine proteases, cyclic nucleotides, and contractile elements in PAF-induced secretion // J. Exp. Med. 1976. Vol. 143, № 4. P. 953-968.
234. Hermanowicz A., Kossman S. Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils // Clin. Immunol. and Immunopathol. 1984. Vol. 33, № 1. P. 13-22.
235. Hokland M., Jorgesen H., Holm M.S. Natural effector cells in patients with acute myeloid leukemia treated with the immunomodulator Linomide after autologous bone marrow transplantation. // Eur. J. Haematol. 1999. Vol. 63, № 4. P. 251-258.
236. Iamele L, Kocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum // Clin. Chem. Lab. Med. 2002. Vol. 40. P. 673-676.
237. Ibuki Y., Goto R. Enhancement of NO production from resident peritoneal macrophages by in vitro gamma-irradiation and its relationship to reactive oxygen intermediates // Free Radic. Biol. Med. . 1997. Vol. 22, № 6. P. 1029-1035.
238. Jaeschke H. Mechanisms of oxidant stress-induced acute tissue injury // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. -1995.Vol. 209. P. 104-111.
239. Janik G. Kopp W.C. Levamisole-induced neopterin synthesis // Immunomodulation drugs / Ann. of the N.-Y. Acad. Sci. 1993.Vol. 685.P.252-258.
240. Jerne N. K., Nordin A. A. Plaque formation in agar by single antibody producing cells // Seince. 1963. Vol. 140.№ 4. P. 405.
241. Kessler W., Traeger T., Westerholt A. The vagal nerve as a link between the nervous and immune system in the instance of polymicrobial sepsis // Langenbecks Arch. Surg. 2006. Vol. 391, №2. P. 83-87.

242. Khaitov R.M. Vaccines based on synthetic polyions and peptides // Immunomodulation drugs / Ann. of the N.-Y. Acad. Sci. 1993. Vol. 685. P. 788-802.
243. Kim H.S., Eom J.H., Cho H.Y. Evaluation of immunotoxicity induced by pirimiphos-methyl in male Balb/c mice following exposure to for 28 days // J. Toxicol. Environ. Health.- 2007.- Vol. 70, № 15-16.- P. 1278-1287.
244. Kimber I., Moore M. Mechanism and regulation of natural cytotoxicity. Minireview on cancer research // Exp. Cell Biol.-1985. Vol. 53, № 2.P. 69-84.
245. Kimber I. Chemical – Induced Hypersensitivity // Experimental Immunotoxicology. Boca Raton, New York, London, Tokyo. 1996. P. 391-417.
246. Knight J.A. Diseases related to oxygen-derived free radicals // Ann. Clin. Lab. Sci. 1995. Vol. 25. P.111-121.
247. Koller L.D., Exon J.H., Roan J.G. Immunological surveillance and toxicity in mice exposed to the organophosphate pesticide coptophos //Environ. Res.1976. Vol. 12, № 12. P. 238.
248. Kossman S., Konieczny B., Panek E. Immunoelektroforogram oraz sterenie immunoglobulin G, A, M, W surowicy krwi procownikow zatrusionych przy produkcji pestycydow fosforoorganicznych //Med. pr. 1985. Vol. 36, № 1. P. 27-30.
249. Kote P., Ravindra V., Chauhan R.S. Use of avian lymphocytes to detect toxicity: effects of a commonly utilized deltamethrin preparation // J. Immunotoxicol. 2006. Vol. 3, № 2. P. 101-109.
250. Kuca K., Jun D., Musilek K. Structural requirements of acetylcholinesterase reactivators // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 6, N 3. P. 269-277.
251. Kullenkampff J., Janossy G., Greanes M.F. Acid esterase in human lymphoid cells and leukaemic blasts: a marker for T-lymphocytes // Brit. J. Haemat. 1977. Vol. 36, № 2. P. 231-240.
252. Kutty K. M., Chandra R. K., Chandra S. Acethylcholinesterase in erythrocytes and lymphocytes: its contribution to cell membrane structure and function // Experientia. 1976. Vol. 32.№ 3. P. 289.

253. Lanier L. L. Natural killer cell receptor signaling // Curr. Opin. Immunol. 2003. Vol. 15. P. 308-314.
254. Laskin D. L., Sunil V.R., Gardner C.R. et al. Macrophages and Tissue Injury: Agents of Defense or Destruction? // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2011. Vol. 51. P. 267-288.
255. Lee T.P., Moscati R., Park B.H. Effects of pesticides on human leukocyte functions // Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 1979. Vol. 23, № 1.P. 597-601.
- 256.** Lee J. C., Lee K. M., Kim D.W., Heo D. S. Elevated TGF-IH secretion and down-modulation of NKG2D underlies impaired of NK cytotoxicity in cancer patients // J. Immunol. 2004. Vol. 172. P. 7335-7340.
257. Lenz D.E., Maxwell D.M., Korlovich I. et al. Protection against soman or VX poisoning by human butyrylcholinesterase in guinea pigs and cynomolgus monkeys // Chem. Biol. Interact 2005. Vol. 157-158. P. 205-210.
258. Li C. G., Lam R. W., Gam L. T. Esterases in human leucocytes // J. Histochem. Cytochem. 1973. Vol. 21. № 1. P. 1-12.
259. Li Q., Kawada T. The mechanism of organophosphorus pesticide-induced inhibition of cytolytic activity of killer cells // Cell. Mol. Immunol. 2006. Vol. 3, № 3. P. 171-178.
260. Li Q. New mechanism of organophosphorus pesticide-induced immunotoxicity // J. Nippon. Med. Sch. 2007. Vol. 74, № 2 . P. 92-105.
261. Loose L.D. Immunotoxicology-1985 // Year Immunol. 1985-1986. Vol. 2.-Basel e.a., 1986. P. 365-370.
262. Luster M. J., Blank J. A., Dean J. H. Molecular and cellular basis of chemically induced immunotoxicity // Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol.-Vol. 27. Palo Alto, Calif. 1987. P. 23-49.
263. Maekawa Y., Yasutomo K. Antigen-driven T-cell repertoire selection // Crit. Rev. Immunol. 2005. Vol. 25, № 5. P. 59-74.
264. Masini E., Fantozzi R., Conti A. Mast cell heterogeneity in response to cholinergic stimulation // Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol. 1985. Vol. 77, № 1-2. P. 184-185.
265. Masuda N., Tahatsu M., Mijnau Y/ Ozawa T. Sarin poisonning in Tohyo subway // Lancet. 1995. № 8962. P. 1446-1447.

266. MacFarlane A.W., Campbell K.S. Signal transduction in natural killer cells // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2006. Vol. 298. P. 3-57.
267. MacManus J.P., Bounton A.L., Whitefield J.F. Aceytlcholine-induced initiation of thymic lymphoblast DNA synthesis and proliferation // J. Cell. Physiol. 1975. Vol. 85, № 2. P. 321-330.
268. McManus J., Huebner K. M. Vesicants // Crit. Care Clin. 2005. Vol. 21, № 4. P. 707-718.
269. Mahadewhara P., Gouda H.S., Hallikeri V.R. Plasma cholinesterase: double-edged parameter in the diagnosis of acute organophosphorus poisoning // Med Sci Law. 2010. Vol.50, № 3. P. 159-160.
270. Marx J.L. How killer cells kill their targets. //Science. 1986. Vol. 231, № 4744.P. 1367-1369.
271. Marshak-Rothstein A., Fink P., Gridley T. et al. Properties and application of monoclonal antibodies directed against determinants of the Thy-1 locus // J.Immunol. 1979.Vol.122. P. 2491-2497.
272. Maslinski W. Cholinergic receptors of lymphocytes //Brein. Behav. And Immunol. 1989. Vol.3, № 1. P. 1-14.
273. Masuda N., Tahatsu M., Mjnnau Y/ Ozawa T. Sarin poisonning in Tohyo subway // Lancet. 1995. №8962. P. 1446-1447.
274. Mercey G., Verdelet T., Saint-André G., et al. First efficient uncharged reactivators for the dephosphylation of poisoned human acetylcholinesterase // Chem. Commun. (Camb). 2011. Vol. 47, № 18. P. 5295-5297.
275. Miller K. Immunotoxicology //Clin. and Exp. Immunol. 1985. Vol 61, № 2. P. 219-223.
276. Morita H.,Yanagisava N., Nakajima T. Zarin poisoning in Matsumoto, Japan // Lancet. 1995. P. 290-293.
277. Newcombe D.S. Immune surveillance, organophosphorus exposure, and lymphomagenesis //Lancet. 1991. № 8792. P. 539-541.
278. Nogueira N. Intracellular mechanisms of killing /Immunobiol. Parasit. and Parasitic. Infec.-New York-London, 1984. P. 53-69.
279. Oke S.L., Tracey K.J. From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex // J. Leukoc. Biol. 2008. Vol. 83, №3.P. 512-517.

280. Padget E.L. Desparate effects of representative dithiocarbamates on selected immunological parameters in vivo and cell survival in vitro in female B6C3F1 mice / E.L. Padget, D.B. Barnes, S.B Pruett. // J. Toxicol. and Environ. Health. 1992. Vol. 37, № 4. P. 559-571.
281. Parikh K., Duysen E.G., Snow B. et al. Gene-delivered butyrylcholinesterase is prophylactic against the toxicity of chemical warfare nerve agents and organophosphorus compounds // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011. Vol.337, № 1. P. 92-101.
282. Pavlov V.A. Cholinergic modulation of inflammation // Int. J. Clin. Med. 2008. Vol. 1, №3. P. 203-212.
283. Peña-Philippides J.C., Razani-Boroujerdi S., Singh S.P. et al. Long- and short-term changes in the neuroimmune-endocrine parameters following inhalation exposures of F344 rats to low-dose sarin // Toxicol. Sci. 2007. . Vol. 97, № 1. P. 181-188.
284. Pfeifer C., Murrey J., Madri J., Bottomly K. Selective activation of Th1- and Th2-like cells in vivo: Response to human collagen IV // Immunol. Rev. 1991. Vol. 123, № 2. P. 65-84.
285. Proskolil B.J., Bruun D.A., Lorton J.K. Antigen sensitization influences organophosphorus pesticide-induced airway hyperreactivity/ B.J. Proskolil, D.A. Bruun, J.K. Lorton // Environ. Health. Perspect. 2008. Vol. 116, N 3. P. 331-338.
286. Pruett S. Urinary corticosterone as an indicator of stress-mediated immunological changes in rats / S . Pruett // J. Immunotoxicol. 2008. Vol. 5, N 1. P. 17-22.
287. Richman D.P., Arnason B.G.W. Nicotinic acetylcholine receptor: evidence for a functionally distinct receptor on human lymphocytes //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. Vol. 76, № 9.P. 4632-4635.
288. Rodgers K.E., Imamura T., Devens B.H. Organophosphorus pesticide immunotoxicity: effects of O,O,S-trimethylphosphorothioate on cellular and humoral immune response systems //Immunopharmacology. 1986a. Vol. 12, № 3.P. 193-202.
289. Rodgers K.E., Leung N., Wae C.F. et al. Lack of acute and subacute administration of malathion on murine cellular and humoral immune responses //Pestic. Biochem. and Physiol.-1986b.-Vol. 25, N 3.-P. 358-365.

290. Rodgers K.E., Leung N., Imamura T., Devens D.H. Rapid in vitro screening assay for immunotoxic effects of organophorus and carbamate insecticides on the generation of cytotoxic T-lymphocyte responses. //Pestic. Biochem. And Physiol. 1986B. Vol. 26, № 3. P. 292-301.
291. Rodica G., Srefania M. Effects of some insecticides on the bursa of Fabricius in chicken //Arch. Exp. Veterinarmed. 1973. Vol. 27, № 4. P. 723-728.
292. Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation // J.Intern. Med. 2009. Vol. 265, №6. P. 663-679.
293. Rossi A., Tria M.A., Baschieri S. et al. Cholinergic agonists selectively of induce proliferative responses in the mature subpopulation of murine thymocytes in the mature subpopulation of murine thymocytes //J. Neurosci. Res. 1989. Vol. 24, № 3. P. 369-373.
294. Rosenberg Y.J. A pretreatment or post exposure treatment for exposure to a toxic substance by pulmonary delivery (inhaler) of a bioscavenger // PCT Int. Appl. WO 2005000195 A2. 2005. Vol. 6, № 1. 22 p.
295. Rowe A.M. Developmental immunotoxicity of atrazine in rodents // Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 102, № 2 . P. 139-145.
296. Saladi R.N., Smith E., Persaud A.N. Mustard: a potential agent of chemical warfare and terrorism // Clin. Exp. Dermatol. 2006. Vol. 1.№ 6. P. 1-5.
297. Salazar K.D., Ustyugova I.A., Blundage K.M. A review of the immunotoxicity of the pesticide 3,4-dichloropropionanalide // J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev. 2008. Vol. 8, № 11. P. 630-645
298. Schans M. J. van der, Polhuijs M., Dijk van C. et al. Retrospective detection of exposure to nerve agents: analysis of phosphofluoridates originating from fluoride-induced reactivation of phosphorylated BuChE // Archives of Toxicology. 2004. Vol.78, № 9. P. 508-524.
299. Shin T.M., Kan R.K., McDonough J.H. In vivo cholinesterase inhibitory specificity of organophosphorus nerve agents // Chem. Biol. Interact. 2005. Vol. 157-158. P.293-303.
300. Sharp D. Long-term effects of sarin // Lancet. 2006. Vol. 14. № 367 (9505). P. 95-97.
301. Singh N., Perfect J.R. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses // Lancet Infect. Dis. 2007. Vol. 7, № 6. P. 395-401.

302. Stephen B. P., Ruping F., Qiang Z. et al. Modeling and predicting immunological effects of chemical stressors: characterization of a quantitative biomarker for immunological changes caused by atrazine and ethanol // Toxicol. Sci., 2003. Vol. 75, № 10. P. 343-354.
303. Stevens G. Immunomodulation drugs: where and whither // Immunomodulation drugs / Ann. of the N.-Y. Acad. Sci. 1993. Vol. 685. P. 430-431.
304. Street J.C., Sharma R.P. Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: quantitative studies of immunosuppression by DDT, aroclor 1254, cirbarul // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1975. Vol. 32, № 3. P. 587-602.
305. Su X., Mattha M.A., Malik A. B. Requisite role of the cholinergic alpha<sub>7</sub> nicotinic acetylcholine receptor pathway in suppressing Gram-negative sepsis-induced acute lung inflammatory injury.// J. Immunol. 2010. Vol. 184, № 1. P. 401-410.
306. Suke S.G. Melatonin treatment prevents modulation of cell-mediated immune response induced by propoxur in rats / S.G. Suke // Indian J. Biochem. Biophys. 2008. Vol. 45, № 4. P. 278-281.
307. Sullivan J. B. Immunological alterations and chemical exposure //J. Toxicol-Clin. Toxicol. 1989. Vol. 27, № 6. P. 311-343.
308. Sunil Kumar K.B., Ankathil R., Devi K.S. Chromosomal aberations induced by methyl parathion in human peripheral lymphocysts of alcoholics and smokers //Hum. and Exp. Toxicol. 1993. Vol. 12, № 4. P. 285-287.
309. Szelenyi J.G., Bartha E., Hollan S.R. Acetylcholinesterase activity of lymphocytes: an enzyme characteristic of T-cells // Brit. J. Haematol. 1982. Vol. 50, № 2. P. 241-245.
310. Szot R.J., Murphy S.D. Phenobarbital and doxamethasone inhibition of the adrenocortical response of rats to toxic chemicals and other stresses //Toxicol. Applied Pharmacol. 1970. Vol. 17, № 3. P. 761-773.
311. Taurog J.D., Fewtrell C., Becker E.L. IgE mediated triggering of rat basophil leukemia cells: lack of evidence for serine esterase activation //J. Immunol. 1979. Vol. 122, N 6. P. 2150-2153.
312. Thomas I.K., Imamura T. Immunosuppressive effect of an impurity of malathion: inhibition of murine side effect of an impurity of malathion inhibition

of murine T and B lymphocyte responses by O,O,S-trimethyl phosphorothioate //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1986a.-Vol. 83, N 3.-P. 456-464.

313. Thomas I.K., Imamura T. Modulation of cellular and humoral immune responses by O,O,S-trimethyl phosphorodithioate, an impurity of commercial malathion //Toxicologist. 1986b. Vol.6, № 1. P. 169.

314. Tiefenbach B., Lange P. Studies on the action of dimethoate on the immune system //Arch. Toxicol.-1980. Suppl. 4. P. 167-170.

315. Tiefenbach B., Hennighauzen G., Lange P. Zum Mechanismus der akuten Wirkungen phosphororganischer Pestizide auf das Immunsystem //Zbl. Pharm.-1983.Bd. 122, № 2. S. 156.

316. Tiefenbach B., Wichner S. Dosisabhängigkeit und Mechanismus der acuten Wirkung von Methamidophos auf das Immunsystem der Maus //Z. gesamte Hyg. und Grenzdeb. 1985. Bd. 31, № 4. S. 228-231.

317. Thomas I.K. Immunosuppressive effect of an impurity of malathion: inhibition of murine side effect of an impurity of malathion inhibition of murine T and B lymphocyte responses by O,O,S-trimethyl phosphorothioate/ I.K. Thomas, T. Imamura // Toxicol. and Appl. Pharmacol.1986a. Vol. 83, № 3. P. 456-464.

318. Thomas I.K. Modulation of cellular and humoral immune responses by O,O,S-trimethyl phosphorodithioate, an impurity of commercial malathion / I.K. Thomas, T. Imamura //Toxicologist. 1986b. Vol. 6, № 1. P. 169.

319. Tominaca K., Tominaca K., Kinoshita Y., Hato F. et al. Effects of cholinergic agonists on the protein synthesis in a cultured thymic epithelial cell line //Cell. and Mol. Biol. 1989. Vol. 35, № 6. P. 679-686.

320. Tomoiu A., Larbi A. Fortin C., Dupuis G., Fulop T.Jr. Do membrane rafts contribute to human immunosenescence? // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1100. P. 98-110.

321. Trabold B., Gruber M., Frohlich D. Functional and phenotypic changes in polymorphonuclear neutrophils induced by catecholamines // Scand. Cardiovasc. J. 2007.Vol. 41, № 1. P. 59-64.

322. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117, № 2. P.289-296.

323. Trinchieri G., de Marchi M. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in humans III. Effect of protease inhibitors and substrates //J. Immunol.1976. Vol. 116, № 4. P. 885-891.

324. Tremolada P., Finizio A., Villa S. et al. Quantitative inter-specific chemical activity relationships of pesticides in the aquatic environment // Aqat. Toxicol., 2004. Vol. 67. № 1. P. 87-103.
325. Tumang J.R., Zhou J.L., Gietl D. et al T helper cell-dependent, microbial superantigen-mediated B cell activation in vivo // Autoimmunity. 1996. Vol. 24. P. 247-255.
326. Urban T., Yurbain I., Urban M. et al. Oxidants and antioxidants. Biological effects and therapeutic perspectives // Ann. Chir. 1995. Vol. 49, № 5. P. 427-434.
327. Vos J.G., Klerk A., Krajnc E.I. et al. Immunotoxicity of TBTO. II. Suppression of lymphocyte transformation, activity of macrophages and natural killer cells // Pharm. Weekbl. Sci. Ed.- 1984. Vol. 6, № 4. P. 183.
328. Wiltrot R.W., Ercegovich C. D., Ceglowski W. S. Humoral immunity in mice following oral administration of selected pesticides //Bull. Enviroum. Contam. Toxicol. 1978. Vol. 20, № 3. P. 423-431.
329. Woodin A.M., Harris A. The inhibition of locomotion of the polymorphonuclear leukocyte by organophosphorus compounds //Exp. cell Research.-1973. Vol. 77, N. 1-2.-P. 41-46.
330. Woodin A.M., Wieneke A.A. The action of phosphonates on the leukocyte in relation to the mode of action of leucocidin. The properties of the potassium pump and the inhibition of chemotaxis //Brit. J. Exp. Path.-1969. Vol. 50, № 3. P. 295-308.
331. Woof J.M., Kerr M.A. IgA function-variations on a theme // Immunology. 2004. Vol. 113. P. 175-177.
332. Xiao W., Chirmule N., Schnell M.A. et al., Route of administration determines induction of T-cell-independent humoral responses to adeno-associated virus vectors // Mol. Ther. 2000. Vol. 1. P. 323-329.