

П.Ф. Забродский

**Нарушения иммунного гомеостаза при хронической
интоксикации фосфорорганическими соединениями и
их фармакологическая коррекция**

Саратов
2012

5500000000000-123

3 -----

И 49 (03) – 2005

© П.Ф. Забродский, 2012

ISBN 5 – 7213 – 0173 – 2

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)

ЛД₅₀ – 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 барана

DL₅₀ – средняя смертельная доза в миллиграммах действующего вещества на 1 кг живой массы, вызывающая гибель 50% подопытных животных при однократном введении в унифицированных условиях

Vi-антиген (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 экотоксикантами, 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; Хаитов Р.М. и соавт., 1995б; Грызунов А.В., 1997; Калинина Н.И., 2000а 2000б; Забродский П.Ф., 1986; 1998; 2002; Агапов В.И. и соавт., 2004; Vos J.G. et al., 1984; Loose L.D., 1985; Miller K., 1985; Luster M. J. et al., 1987; Sullivan J. B., 1989; 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]. Так, известно отравление зарином 600 человек в Мацумото (Япония) 27 июня 1994 года в результате террористического акта [Morita H. et al., 1995]. В результате газовой атаки зарином, проведенной сектой «Аум Сенрике» в Токийском метро в 1995 году, пострадало 5000 человек [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 al., 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 al., 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, ФОС 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 [Хаитов 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 [Хаитов 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 [Хаитов 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.

НАРУШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА И СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.

ХАРАКТЕРИСТИКА СПОСОБОВ ИММУНОКОРРЕКЦИИ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика фосфорорганических веществ

В 1902 г. А.Е. Арбузов открыл новый путь получения эфиров алкилфосфиновых кислот, получивших название “перегруппировки Арбузова”. Это позволило в 1931 г. А.Е. Арбузову и Б.А. Арбузову впервые получить эфиры пиропфосфористой, а также моно- и дитиопиропфосфорных кислот и выделить в чистом виде этиловый эфир пиропфосфорной кислоты. В 1932 г. Lange и Kruger синтезировали ряд алкиловых эфиров фторфосфорной кислоты, получивших название «эфиров Ланге». Было установлено, что эти соединения ядовиты. Начиная с 1950 г. синтез новых фосфорорганических соединений (ФОС) принял исключительно широкий размах [Голиков С.Н., 1968; Rosenberg Y.J., 2005; Kuca K. et al, 2006]. В настоящее время производство ФОС в мире составляет сотни тысяч тонн [Каган Ю.С., 1977; Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000]

ФОС составляют обширную группу веществ, широко используемых в сельском хозяйстве в качестве пестицидов (ФОП): инсектицидов – для уничтожения насекомых, акарицидов – клещей, нематоцидов – червей, зооцидов и ротентицидов – грызунов, лимацидов – моллюсков, ларвицидов – личинок насекомых, овоцидов – яиц насекомых, фунгицидов – грибков, гербицидов – сорняков, дефолиантов (препаратов, вызывающих опадение листьев и облегчающих уборку некоторых культур), десикантов (препаратов, способствующих подсушиванию растений). В промышленности ФОС используются для синтеза различных веществ, обладающих избирательным действием в отношении определенных видов

животных и другими целями. В быту ФОС применяются преимущественно в качестве инсектицидов. Боевые отравляющим веществам (БОВ) составляют специальную группу фосфорорганических веществ (ФОВ), которые, включая средства доставки (применения), являются химическим оружием [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007].

По своему химическому строению большинство ФОС относятся к следующим группам: эфиры тиофосфорной кислоты (тиофос, метафос, метилнитрофос. Меркаптофос, трихлорметафос-3), эфиры дитиофосфорной кислоты (карбофос, фосфамид), амиды пироглифосфорной кислоты (октаметил), эфиры алкилфосфорных кислот (хлорофос, ДДВФ) [Голиков С.Н., 1968; Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000].

В отечественной литературе ФОС по токсичности разделяют на 4 группы: сильнодействующие токсичные вещества – метафос, тиофос, меркаптофос, метилэтилтиофос (LD_{50} – 10- 50 мг/кг), высокотоксичные вещества – метилмеркаптофос, фосфамид, ДДВФ, базудин, антио, цидеал, фталофос, бензофосфат - (LD_{50} - 50-200 мг/кг), соединения средней токсичности – хлорофос, метилнитрофос, карбофос, трихлорметафос-3, сайфос - (LD_{50} - 200-1000 мг/кг), вещества малой токсичности – винилфосфат, бромфос, абат, цианокс, валексон, демуфос- (LD_{50} - более 1000 мг/кг) [Медведь Л.И. и соавт., 1968; Каган Ю.С., 1977; Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000]. В особую группу можно выделить ФОВ, являющиеся БОВ с LD_{50} менее 10 мг/кг (зарин, зоман, VX) и яды, относящиеся к, так называемым, супертоксикантам (LD_{50} – менее 5 мг/кг при внутрижелудочном введении) [Куценко С.А., 2004; Rosenberg Y.J., 2005].

ФОС представляют собой большую группу токсикантов, обладающих антихолинэстеразным эффектом и довольно подробно описанных в многочисленных учебниках и монографиях [Голиков С.Н, 1968; Медведь Л.И. и соавт., 1968; Каган Ю.С., 1977; Саватеев Н.В., 1978; Лудевиг Р., Лос К., 1983; Могуш Г., 1984; Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000; Маркова

И.В. и соавт., 1998; Куценко С.А., 2004; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007].

Основной механизм действия ФОС на системы и органы организма – ингибирование ацетилхолинэстеразы. Это вызывает накопление ацетилхолина в центральной нервной системе (ЦНС), мозговом веществе надпочечников, ганглиях вегетативной нервной системы, а также в синаптической щели нервных окончаний парасимпатического отдела нервной системы, подходящим к м-холинорецепторам внутренних органов. Кроме того, ацетилхолин выделяется из пресинаптической мембраны нервных окончаний симпатической нервной системы, иннервирующей потовые железы, и соматической нервной системы (синапсы скелетных мышц). В результате действия ацетилхолина реализуется мускариноподобное, никотиноподобное и центральное действие ФОС [Лудевиг Р., Лос К., 1983; Могуш Г., 1984; Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000; Schans M. J. et al., 2004; Bide R.W. et al., 2005a, 2005b; Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006; Li Q., Kawada T., 2006].

Неантихолинэстеразным механизмами действия ФОС [Прозоровский В.Б., Саватеев Н.В., 1976] является их способность фосфорилировать некоторые белки, действовать на м- и н-холинорецепторы (курареподобный эффект), взаимодействовать с протеолитическими ферментами, оказывать воздействие на адренергические структуры, способствующее увеличению секреции ацетилхолина из нервных окончаний) [Прозоровский В.Б., Саватеев Н.В., 1976; Саватеев Н.В., 1978; Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000; Sharp D., 2006].

Острые и хронические интоксикации ФОС, как правило, происходят при нарушении техники безопасности в процессе использования данных соединений по назначению, а также при употреблении их с суицидальной целью или в качестве суррогатов алкоголя. В связи с реализацией Федеральной целевой программы «Уничтожение запасов химического

оружия в Российской Федерации», предусматривающей широкомасштабную утилизацию токсичных химикатов, существенная часть которых является фосфорорганическими отравляющим соединениям, не исключена вероятность массовых отравлений при авариях и нарушениях техники безопасности. Возможно использование ФОС в качестве отравляющих веществ при осуществлении террористических актов [Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005] (например, использование в 1995 году зарина в метро Токио сектой «Аум Синрикэ» [Masuda N. et al., 1995]).

При острых отравлениях ФОС возникают поражения многочисленных органов и систем, что проявляется психоневрологическими симптомами, нарушением функции дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек и других органов и систем [Голиков С.Н., 1968; Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000; Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006].

Наиболее частыми осложнениями тяжелых отравлений ФОС являются пневмонии, поздние интоксикационные психозы и полиневриты [Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000; Rosenberg Y.J., 2005; Sharp D., 2006].

Существуют основания полагать, что одной из причин постинтоксикационной пневмонии является нарушение механизмов регуляции системы иммунитета [Забродский П.Ф. 2002; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Sharp D., 2006]. Возможны и другие инфекционные осложнения и заболевания после острого отравления ФОС, а также патологические нарушения, тесно связанные с изменением регуляции иммунного гомеостаза: мутагенное, канцерогенное, демиелизирующий эффект и аллергические реакции [Каган Ю.С., 1977; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Amitai G. et al., 2005; Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005].

1.2. Токсикологическая характеристика фосфорорганических веществ, относящихся к боевым отравляющим веществам

Зарин является изопропиловым эфиром метилфторфосфоновой кислоты. Зарин представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, практически без запаха. Температура кипения $151,5^{\circ}\text{C}$ (при кипении частично разлагается). Температура плавления (затвердевания) -57°C , может применяться в зимних условиях. Молекулярная масса составляет 140,1, удельный вес (плотность) $1,0943\text{ г/см}^3$ (20°C), плотность пара по воздуху 4,86. Давление насыщенного пара 1,48 мм рт. ст. (20°C), максимальная концентрация пара C_{max}^{20} 11,3 мг/л, что позволяет создавать смертельные концентрации зарина при экспозиции, не превышающей 1 мин. Зарин хорошо растворяется в жирах, липоидах, органических растворителях (дихлорэтан, бензин, бензол, спирт и др.) и в воде во всех соотношениях. Проникает через кожные покровы в капельно-жидком и парообразном состоянии [Саватеев Н.В., 1978; Бадюгин И.С. и соавт., 1992; Александров В.Н., Емельянов В.И., 1990; Куценко С.А., 2004].

Зоман – пинаколиновый эфир метилфторфосфоновой кислоты – прозрачная жидкость со слабым камфорным запахом. Кипит при температуре 190°C . Плотность паров по воздуху 6,33. Зоман хорошо растворим в органических растворителях и жирах. В воде растворим плохо (менее 1%). Легко впитывается в пористые материалы, резиновые изделия. Гидролиз с водой протекает медленно [Саватеев Н.В., 1978; Куценко С.А., 2004]. Зоман по своей токсичности превосходит зарин в 2-3 раза. Структура зомана идентична зарину [Куценко С.А., 2004].

Из токсичных химикатов, относящихся к V-газам, наиболее известны соединения – метилфосфорилхолин и метилэтоксифосфорилтиохолин. Эти вещества являются производными холина и тиохолина, ввиду чего они получили общее название фосфорилхолинов [Бадюгин И.С. и соавт., 1992; Куценко С.А., 2004; Schans M. J. et al., 2004; Rosenberg Y.J., 2005].

ФОВ группы VX (вещество VX, российский VX) являются слаболетучими жидкостями или кристаллическими веществами без запаха, с температурой кипения 300°C. Летучесть при 20°C – 3-18 мг/м³ [Куценко С.А., 2004; Rosenberg Y.J., 2005].

Боевые ФОВ обладает высокой летучестью, тяжелее воды (плотность от 1,1 до 1,7), из них хорошо растворим в органических растворителях и плохо в воде – VX. Зарин хорошо растворим в воде [Бадюгин И.С. и соавт., 1992; Куценко С.А., 2004; Schans M. J. et al., 2004].

Нами исследовались два основных представителя ФОВ из группы БОВ – вещество VX и зарин, иммунотоксические свойства которых, исходя из описанных характеристик, сходны с действием на органы и системы (в том числе, систему иммунитета) зомана.

1.3. Нарушения неспецифической резистентности организма и функций иммунной системы фосфорорганическими соединениями

Неспецифическая резистентность организма (НРО) рассматриваются, как первый этап в реализации иммунного ответа [Хаитов Р.М. и соавт., 2002]. Р.М. Хаитов и соавт. (2002) называет ее механизмами доиммунной биологической защитой от инфекций и рассматривает, как первый этап в реализации иммунного ответа. Иммунный гомеостаз, несмотря на критику этого термина в ряде статей, продолжает использоваться, на наш взгляд, вполне правомерно и обоснованно в отечественной литературе [Сиренко Е. В., 2000; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Ивашкин В.Т., 2009]. Он обеспечивается не только специфическими реакциями, включающими функцию Т- и В-систем иммунитета, но и комплексом неспецифических факторов резистентности к инфекциям: фагоцитарной активностью, системами комплемента и пропердина, системами интерферонов, лизоцима, тромбоцитарного катионного белка (β -лизина), белков острой фазы, эндогенных пептидов антибиотиков и др. [Descotes J., 1986, 2004]. Данные

факторы одни авторы определяют, как пассивный иммунитет [Ройт А. и соавт., 2000], другие считают их доиммунными биологическими механизмами резистентности к инфекциям [Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Хаитов Р.М., 2006].

Еще в прошлом веке описано непосредственное действие ФОС (диизопропилфторфосфата и других соединений) на мембрану лейкоцитов, в результате чего изменяется концентрация калия, натрия и кальция в клетках [Woodin A.M., Wieneke A.A., 1969; Taurog J.D., et al., 1979]. Это приводит к снижению хемотаксиса лейкоцитов [Woodin A.M., Wieneke A.A., 1969; Woodin A.M., Harris A., 1973], уменьшению секреции гистамина, серотонина, β -глюкоронидазы и лизоцима из лейкоцитов, причем определенную роль в данном процессе играет снижение активности эстераз данных клеток [Becker E.L., et al., 1967]. Существуют основания предполагать, что ацетилхолин при острой интоксикации ФОС легкой и средней степени тяжести способен оказывать противоположный эффект [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Dulis B.H. et al., 1979].

При остром и хроническом воздействии фосфорорганические пестициды вызывают снижение фагоцитарной активности нейтрофилов [Золотникова Г.П., 1980; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Hermanowicz A., Kossman S., 1984]. С уменьшением этого показателя под влиянием ФОС связывают повышенную частоту заболеваний верхних дыхательных путей у лиц, контактирующих с фосфорорганическими инсектицидами [Золотникова Г.П., 1980; Hermanowicz A., Kossman S., 1984]. В начальном периоде хронической интоксикации (2-3 месяца) фагоцитарная активность нейтрофилов повышается, затем наступает ее существенное снижение [Перельгин В.М. и соав., 1971]. Данные результаты нуждаются в уточнении, так как в зависимости от токсодозы ФОС характер изменения фагоцитоза может быть различным. Вероятно, при хроническом действии ФОВ, относящихся к БОВ, могут быть выявлены особенности, не характерные для действия ФОИ. Острая интоксикация карбофосом

приводит к снижению функции лейкоцитов [Пирцхалава А.В., 1989] и перитонеальных макрофагов [Жамсаранова С.Д. и соавт., 1988]. Использование модели экспериментальной сальмонеллезной инфекции у мышей позволило выявить снижение НРО под действием фосфамида и альбуша при дозе в 10 раз меньшей по сравнению с общепринятыми показателями. Фосфамид и альбуш воздействовали на сопротивляемость организма к инфекции в одинаковой степени. Установлена также количественная зависимость между заболеваемостью населения кишечными инфекциями и интенсивностью применения агрохимикатов [Чугунихина Н.В., Хасанова М.И., 1994].

Снижение показателей НРО при увеличении дозы ФОС в диапазоне от 0,75 до 1,0 ЛД₅₀ по сравнению с активирующим эффектом меньших доз [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007], видимо, связано с инактивацией эстераз нейтрофилов [Хейхоу Ф.Г.Дж, Кваглино Д., 1983] и лимфоцитов [Ferluga J. et al, 1972]. При этом повышающий антиинфекционную НРО эффект ацетилхолина при интоксикации ФОС, видимо, превышает супрессирующее действие, связанное с ингибированием эстераз клеток крови [Забродский П.Ф. и соавт., 2005a].

Холинергическая стимуляция увеличивает концентрацию ацетилхолина в крови и происходит стимуляция м-холинорецепторов естественных клеток-киллеров [Wietrowt R.W. et al., 1978; Grabczewska E. et al., 1990], что, возможно, являющихся одним из основных факторов, определяющих доиммунную защиту организма при остром воздействии ФОС [Забродский П.Ф., 1987, 1993].

Данные литературы свидетельствуют о том, что снижение НРО к инфекциям под влиянием ФОС могут быть обусловлены нарушением функции нейрогуморальных механизмов [Корнева Е.А., 1990], увеличением в плазме крови гормонов гипофиза, глюкокортикоидов и биогенных аминов [Кузьминская У.А. и соавт., 1980; Забродский П.Ф., 1993; Szot R.J., Murphy S.D., 1970], действием ацетилхолина на холинорецепторы нейтрофилов

[Dulis B.H. et al., 1979], изменением в клетках крови содержания циклических нуклеотидов [Henson P.M., Oades Z.G., 1976], ингибированием эстераз нейтрофилов и моноцитов [Забродский П.Ф., 1993; Хейхоу Ф.Г.Дж, Кваглино Д., 1983; Ferluga J. et al, 1972] и системы комплемента [Becker E.Z. et al., 1966, 1967].

Изучение действия ФОС на гуморальный иммунный ответ началось в начале 60-х годов прошлого столетия [Феерман И.С. и соавт., 1964; Штенберг А.И., Джунусова Р.М., 1968; Фридман Г.И., 1970]. Действие ФОС на клеточные иммунные реакции описано на несколько лет позже и в дальнейшем происходило, как правило, с одновременной оценкой гуморальных иммунных реакций. В этом период исследования с использованием довольно простых моделей и методик (рассматривая их с современных позиций) были сосредоточены в основном на эффектах, обусловленных хроническим воздействием фосфорорганических инсектицидов. Было установлено, что фосфорорганические вещества вызывают снижение антителообразования. При последующем изучении функции гуморального иммунного ответа после хронического воздействия метилмеркаптофоса, хлорофоса, циклофоса и других ФОС эти результаты были в целом подтверждены с помощью различных методов исследования гуморальной иммунной реакции [Николаев А.И. и др., 1972; Диноева С.К., 1974; Жминько П.Г., 1986, 1989; Присяжнюк Т.Н. и соавт., 1986; Забродский П.Ф. и соавт., 2005, 2007; Desi I., Varga L., 1983].

При ежедневном поступлении хлорофоса в диапазоне доз от 5 до 100 мг/кг в организм крыс с водой через 1 мес увеличивалось количество лимфоцитов в периферической крови, затем содержание этих клеток в тимусе и селезенке уменьшалось пропорционально суточной дозе яда. [Ивановым В.В., 1986].

Проведенные на разных видах животных экспериментальные исследования выявили противотканевые аутоантитела при воздействии ФОС (метилмеркаптофоса, фосфамида, базудина, бутифоса, афоса). А

налогичные данные получены при исследовании крови у людей, профессионально контактирующих с базудином и бутифосом [Жминько П.Г., 1991]. Антитела с антигеном могут образовывать в организме нерастворимые иммунные комплексы антиген-антитело. Такие иммунные комплексы фиксируются в органах и тканях организма. Нерастворимые иммунные комплексы могут взаимодействовать практически со всеми клетками крови, комплементом, рецепторами многих клеток, что является причиной повреждения мембран и развития аутоиммунных заболеваний [Ройт А. и соавт, 2000; Забродский П.Ф. 2002, 2005a].

Снижение иммуногенности спленоцитов в опытах по изучению формирования гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при различных моделях [Забродский П.Ф., Мышкина А.К., 1989] может быть связано с ингибированием ФОС эстераз иммунокомпетентных клеток [Ferluga J. et al., 1972]. При рассмотрении иммуотропных эффектов ФОС следует учитывать, что дифференцировка и созревание Т-лимфоцитов регулируется имеющимися на эпителиальных клетках тимуса н-холинорецепторами [Tominasa K. et al., 1989], а также (как уже указывалось) наличием м- и н-холинорецепторов на лимфоцитах [Richman D.P., Arnason B.G.W., 1979; Masini et al., 1985; Rossi A. et al., 1989].

Активация м-холинорецепторов ацетилхолином оказывает существенное влияние на процессы, связанные с перераспределением лимфоцитов в органах иммунной системы, оказывает [Richman D.P., Arnason B.G.W., 1979], концентрация которого после действия ФОС в синапсах и циркулирующей крови повышается. Результаты проведенных опытов позволили авторам заключить, что ФОС в дозе 0,7 ЛД₅₀ изменял формирование реакции ГЗТ, характер проявления которой на разных моделях в основном связан с особенностями миграции Т-лимфоцитов из селезенки. При рассмотрении иммуотропных эффектов ФОС следует учитывать, что дифференцировка и созревание Т-лимфоцитов регулируется имеющимися на эпителиальных клетках тимуса никотиновыми

ацетилхолиновыми рецепторы [Tominaca K. et al., 1989], а также (как уже указывалось) наличием м- и н-холинорецепторов на лимфоцитах [Richman D.P., Arnason B.G.W., 1979; Masini et al., 1985; Rossi A. et al., 1989].

Реакцию трансплантат против хозяина и фагоцитарное число существенно снижалось под влиянием хлорофоса [Жамсаранова С.Д. и соавт., 1990]. Угнетение клеточного иммунитета при интоксикации ФОС сопровождается изменением иммунной структуры лимфатических фолликулов селезенки, в частности, уменьшением тимусзависимых зон в этом органе с атрофией коры тимуса [Street J.C., Sharma R.P., 1975].

Различное действие дитиокарбаматов на ряд иммунологических параметров *in vitro* и на выживаемость *in vitro* лимфоцитов самок мышей показало сопоставление иммунотоксичности антихолинэстеразных препаратов, относящихся к ФОС, и производных карбаминовой кислоты, обладающих антихолинэстеразным эффектом, показало. Эффект зависел от дозы, отмечалось различное влияние на массу тимуса и селезенки, активность естественных клеток-киллеров (ЕКК). Диэтилдитиокарбамат и этилен-бис-дитиокарбамат в отличие от метилдитиокарбамата при введении в желудок в дозах 200, 225 и 300 мг/кг в сутки в течение 7 дней не влияли на киллерную активность клеток селезенки [Padget E.L. et al., 1992]. Обработка карбаматов постмитохондриальным супернатантом не оказывала влияния на их цитотоксичность [Rodgers K.E. et al., 1986a]. Полученные данные свидетельствуют о том, что антихолинэстеразный эффект в реализации иммунотоксичности ФОС не является решающим.

Малатион *in vitro* (лимфоциты мышей) при концентрациях 75 мкг/мл и выше существенно снижает образование зрелых форм цитотоксических Т-лимфоцитов под влиянием клеток аллогенной опухоли Р815. Аналогичный эффект при меньших дозах вызывали этилпаратион, метилпаратион, фенитротрион и фентиол. подавляют генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов в дозе 5 -10 мкг/мл [Rodgers K.E. et al., 1986b]. Преинкубация ФОС с постмитохондриальным супернатантом печени крыс, приводящая к

их биотрансформации, значительно ослабляет этот эффект. Карбофуран существенно не влияет на активность цитотоксических Т-клеток, а карбанил подавляет ее в дозе 50-100 мкг/мл. Длительное введение малатиона (0,1 ЛД₅₀) в течение двух недель вызывало у мышей уменьшение количества Т-клеток в тимусе. Острая интоксикация данным пестицидом (0,5 ЛД₅₀) вызывала увеличение пролиферации Т-лимфоцитов при их стимуляции конканавалином А [Devens В.Н. et al., 1985]. Отмечается супрессия выработки Т-ростковых факторов у мышей под влиянием ФОС [Арипова Т. У. и соавт., 1991].

Многие иммуносупрессивные эффекты малатиона усиливаются при хранении этого ФОС в условиях повышенной температуры [Devens В.Н. et al., 1985; Thomas I.K., Imamura T., 1986b]. Острая интоксикация малатионом в дозе 0,5 ЛД₅₀ через 5 суток приводила к увеличению антителообразующих клеток в селезенке после иммунизации эритроцитами барана [Rodgers K.E. et al., 1986b]. Отмечалось увеличение пролиферации лимфоцитов в ответ на их стимуляцию липополисахаридом и конканавалином А. При этом количество лимфоцитов в тимусе и селезенке не изменялось. Отсутствие супрессии гуморального иммунного ответа, вероятно, можно объяснить тем обстоятельством, что при применении малатиона в дозе 0,5 ЛД₅₀ не отмечалось признаков интоксикации и изменения холинэстеразной активности плазмы. Повышение активности В-системы иммунитета может быть связано с повышением продукции иммуностимулирующих интерлейкинов. Патогенез данного эффекта пока не выяснен. В то же время, установлено снижение функции лейкоцитов и макрофагов под влиянием острой интоксикации карбофосом [Жамсаранова С.Д. и соавт., 1988; Пирцхалава А.В., 1989]. Неочищенный малатион в опытах *in vitro* тормозил иммунный ответ на тимусзависимый и тимуснезависимый антигены, подавлял способность макрофагов представлять антиген [Thomas I.K., Imamura T., 1986a, 1986b].

Существуют данные, позволяющие предполагать, что в реализации механизма ФОС, ингибирующего цитотоксичность Т-лимфоцитов, существенное значение имеет связанная с эстеразной активностью проницаемость мембраны клетки-эффектора для ионов кальция и магния. В свою очередь электролитный обмен этой клетки сопряжен с внутриклеточным содержанием циклических нуклеотидов. Показано, что диизопропилфторфосфат уменьшает антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) при концентрациях от 0,5 до 4 мМ на 5-80% вследствие нарушения электролитного обмена клетки и изменения соотношения цАМФ/цГМФ и других механизмов [Trinchievi G., M. de Marchi, 1976; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006; Li Q., Kawada T., 2006].

При хроническом воздействии в ежесуточных дозах от 0,025 до 0,100 ЛД₅₀ ДДВФ снижал функцию В-звена иммунитета у кроликов на брюшнотифозную вакцину [Desi I. et al., 1970]. Аналогичный эффект оказывал паратион, который в дозе 0,1 ЛД₅₀ при ежедневном пероральном поступлении в течение 8 суток уменьшал содержание антителообразующих клеток в селезенке у мышей на 35% [Wietrowt R.W. et al., 1978]. Отмечали угнетение гуморальной иммунной реакции при пятикратном введении мышам карбофоса в дозах от 0,05 до 0,01 DL₅₀ [Жамсаранова С.Д. и соавт., 1990].

В некоторых случаях могут ФОС не влиять на антителообразование. Например, при действии лептофоса при концентрациях в пище от 10 до 500 ppm, отмечалось уменьшение активности холинэстеразы сыворотки крови в 1,5-8,8 раз через 12 недель, но при этом не было отмечено существенного влияния этого ФОС на количество антителообразующих клеток селезенки при первичном и вторичном гуморальном иммунном ответе [Koller L.D. et al., 1976]. Не отмечено изменения концентрации иммуноглобулинов в крови рабочих, связанных с использованием ФОС [Desi I. et al., 1986]. Аналогичные данные получены Fernandez-Cabezudo M.J. et al. [2008]. Установлено казалось

бы парадоксальное явление: хлорофос при хроническом отравлении течение 100 дней ($0,05 \text{ ЛД}_{50}$) приводил к увеличению антителопродукции к брюшнотифозному О- и Vi-антигену [Шафеев М.Ш., 1976]. Аналогичный феномен был установлен при действии ФОС в отношении IgM и IgG. При этом в сыворотке крови снижалось только содержание IgA [Kossman S. et al., 1985]. Доза метомидофоса, составляющая $0,05 \text{ ЛД}_{50}$, оказывала активирующее влияние на гуморальную иммунную реакцию [Tiefenbach B., Wichner S., 1985]. Следует отметить, что при хронической интоксикации ФОС метилпиримифосом в течение 28 сут в дозе 120 мг/кг/сутки отмечалось увеличение в целом продукции интерлейкинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 с изменением соотношения между ними, увеличением функции Th2-клеток и реализации хронического воспаления [Kim H.S., 2007].

Реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), отражающая функцию Th1-клеток при пероральном поступлении в течение двух месяцев у крыс Вистар снижал форматион в дозе $0,01 \text{ ЛД}_{50}$ ($13,5 \text{ мг/кг}$). Авторы связывали это только с увеличением содержания в крови кортикостерона (не совсем обоснованно, на наш взгляд) [Хусинов А.А. и соавт., 1991]. Действительно одним из факторов редукции иммунных реакций может являться высокая концентрация в циркулирующей крови кортикостероидов после интоксикации ФОС [Забродский П.Ф., 1993].

Зарегистрировано существенное уменьшение реакции ГЗТ на туберкулин у кроликов после получения ими ФОС в различных дозах в течение 10 и 24 суток. Редукция формирования ГЗТ прямо зависело от дозы и времени интоксикации. Так, метилпаратион в дозах от $0,04$ до $1,50 \text{ мг/кг}$, получаемых ежедневно, через 24 дня уменьшал реакцию на повторные введения туберкулина от 1,2 до 2,8 раз. На 10-е сутки после ежедневного получения пестицидов дозозависимый эффект для метилпаратиона и большинства исследованных пестицидов отсутствовал [Street J.C., Sharma R.P., 1975].

Анализ данных литературы позволяет считать, что противоречивость экспериментальных исследований в отношении влияния ФОС на систему иммунитета у людей и животных может быть обусловлена особенностями токсикодинамики и токсикокинетики, определяющих иммунотоксичность этих соединений [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Lee T.P. et al., 1979; Audre F. et al. 1983], проведением экспериментов в различное время суток, когда концентрация в крови кортикостероидов существенно различалась [Иванова А.С., 1998; Dhabhar F. S. et al., 1996] и другими причинами [Schans M. J. et al., 2004; Bide R.W. et al., 2005; Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006; Li Q., Kawada T., 2006] в частности, повышением внутриклеточного содержания цГМФ под влиянием ацетилхолина [Денисенко П.П., 1980; Абрамов В.В. и соавт., 1986; Калинин А.Г., и соавт., 1988; Garoroy M.R. et al., 1975; McManus J.P. et al., 1975]).

В продуктивной фазе иммунного ответа (интоксикация через 2 суток после иммунизации эритроцитами барана) при остром отравлении мышей паратионом в дозе 1,0 ЛД₅₀ отмечается редукция функции антителообразующих клеток в селезенке мышей более, чем в 3 раза. На индуктивную фазу иммунного ответа (при введении паратиаона одновременно с иммунизацией эритроцитами барана) данное ФОС существенного влияния не оказывало [Wiltrout R.W. et al., 1978].

В целом такие же результаты получены при остром отравлении и другими фосфорорганическими инсектицидами - малатионом, дихлофосом, метамидофосом [Rodgers K.E. et al., 1986б; Thomas I.K., Imamura T. 1986б]. Паратион в дозе 16 мг/кг, вызывающей выраженную холинергическую стимуляцию и гибель 20% мышей, более чем в 2 раза снижал число плазмоцитов в селезенке, продуцирующих IgM. Использование его через 2 сут после иммунизации (оценка иммунного ответа проводилась на 4-е сутки после иммунизации) доза 4 мг/кг, не вызывающая симптомов интоксикации, не влияла на формирование иммунной реакции [Casale G.P. et al., 1984].

Установлено существенное снижение синтеза антител фозалоном [Алимова М. Т. и соавт., 1991].

Супрессия гуморальной иммунной реакции под влиянием ФОИ сопровождалась снижением лимфоидных индексов тимуса и селезенки, уменьшением активности холинэстеразы в плазме крови и мозге, увеличением концентрации кортизола и глюкозы в крови, активности трансаминазы в печени [Casale G.P. et al., 1983; Tiefenbach B., Wichner S., 1985]. При этом установлена обратная корреляция между активностью холинэстеразы в плазме крови и мозге и угнетением антителообразования [Tiefenbach B. et al., 1983]. Предполагают, что супрессия иммунного ответа связана с увеличением содержания в крови под влиянием ФОС кортикостероидов, так как применение преднизолона в дозе 100 мг/кг вызывает аналогичный эффект, а адреналэктомия иммунотоксическое действие антихолинэстеразных ядов устраняет [Tiefenbach B. et al., 1983; Tiefenbach B., Wichner S., 1985].

В опытах на крысах Вистар было показано, что введение внутрь форматиона в дозе 0,01 ЛД₅₀ в течение 2 мес вызывает повышение кортикостерона в крови, коррелирующее со снижением гуморального иммунитета [Хусинов А.А. и соавт., 1991]. Следует отметить, что выводы авторов не вполне корректны и не учитывают других механизмов, обуславливающих иммунотоксичность ФОС [Забродский П.Ф., 2002, Забродский П.Ф. и соавт., 2005, 2007; Pruett S., 2008].

В экспериментах *in vitro* показано, что индуцированная антииммуноглобулинами подвижность В-лимфоцитов, существенно подавляется под влиянием диизопропилфторфосфата [Becker E.L., Unanue E.R., 1976]. Это не дает оснований признать роль глюкокортикоидов в супрессии функции В-клеток под влиянием ФОС основной. Данный вопрос предполагает экспериментальное изучение роли кортикостерона в реализации иммунотоксических эффектов ФОС (в частности, при их хроническом воздействии).

При интоксикации диметоатом происходило восстановление содержания лимфоцитов в тимусе и селезенке через 72 часа. Редукция антителообразования была выявлена не только при дозах, вызывающих выраженную холинергическую стимуляцию [Casale G.P. et al., 1984], но и при воздействии относительно малой дозы метомидофоса (0,1 ЛД₅₀).

В механизме действия ФОС на Т-систему иммунитета может иметь значение взаимодействия данных соединений с н-холинорецепторами Т-лимфоцитов. Косвенно это предположение подтверждает влияние холинергических агонистов на дифференцировку и созревание Т-лимфоцитов через имеющиеся на эпителиальных клетках тимуса никотиновые ацетилхолиновые рецепторы [Tomínaca K. et al., 1989].

Существенное значение в реализации действия ФОС имеет реакция показателей НРО и иммунных механизмов [Алимова М. Т. и соавт., 1991; Гущин Н.В. и соавт. 1991, Хусинов А.А. и соавт., 1991, Забродский П.Ф., 1993; Schans M. J. et al., 2004; Bide R.W. et al., 2005a, 2005b; Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006; Li Q., Kawada T., 2006].

ФОС, вызывая увеличение концентрации ацетилхолином в лимфоидных органах, способны повышать подвижность В-лимфоцитов [Адо А.Д. и соавт., 1983]. При увеличении вводимой дозы ДДВФ происходило прямо связанное с ней уменьшение Т-клеток в тимусе. Таким же образом действовали стрессорный фактор, гидрокортизон и ацетилхолин [Забродский П.Ф., 1993]. Видимо, инволюция тимуса при действии ФОС связана преимущественно с выходом тимоцитов из органа под влиянием кортикостероидов (неспецифический механизм) [Pruett S., 2008] и активацией м-холинорецепторов тимоцитов ацетилхолином - специфический эффект [Maslinski W. et al., 1989], и в меньшей степени - с цитотоксическим действием гормонов коры надпочечников [Heideman M., Bentgson A. , 1985; Bide R.W. et al., 2005; Sharp D., 2006].

Характер эффекта ацетилхолина (иммуностимулирующий или иммуносупрессирующий) а при острой интоксикации ФОС, вероятно, зависит от его концентрации в крови, лимфоидных органах и в области холинорецепторов иммунокомпетентных клеток, а также от изучаемого параметра системы иммунитета [Забродский П.Ф., 2002; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Возможно, существует не известная до сих пор функция ацетилхолинэстеразы Т-лимфоцитов, регулирующая их активность не только путем гидролиза избытка ацетилхолина [Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006].

Получены результаты, демонстрирующие влияние пола и возраста и пренатального супрессирующего воздействия атразина на иммунную систему взрослых мышей [Rowe A.M., 2008].

Сенсибилизация антигеном морских свинок увеличивает уязвимость к индуцированной О,О-диэтил-О-паранитрофенилтиофосфатом (паратионом) повышенной реактивности дыхательных путей и изменениям одного из механизмов, связанного с реализацией астматического синдрома (зависимого от ИЛ-5). Поскольку сенсибилизация к аллергенам характерна из 50 % общей совокупности популяции и 80 % астматиков (включая детей), эти результаты свидетельствуют о высоком риске возникновения астмы при действии ФОС [Proskolil B.J. et al., 2008].

При оценке влияние пестицидов в низких дозах на пролиферацию стимулированных митогеном лимфоцитов цыплят *in vitro* и выявлено нарушение фагоцитоза, индукция апоптоза, уплотнение хроматина в иммуногенных клетках. Данная методика предлагается в качестве альтернативной для оценки иммунотоксичности пестицидов, в частности ФОС [Kote P. et al., 2006].

Представляют интерес данные в отношении иммунотоксичности пропанила, которые во многом схожи с действием ФОС. Пропанил в моделях *in vivo* и *in vitro* моделях. воздействует на иммунную систему на органном, клеточном и молекулярном уровнях, вызывая атрофию тимуса,

спленомегалию, уменьшение развития Т-клеток в тимусе и В-клеток в костном мозге, редукцию активности естественных клеток-киллеров и макрофагов, а также продукцию ими воспалительных цитокинов. Пропанил также воздействует на дыхательный взрыв макрофагов, ингибируя образование реактивного кислорода и оксида азота. Молекулярные механизмы, ответственные за данные эффекты, вероятно, связаны с альтерацией фактора (NF)- κ B в ядре клетки, снижением транскрипции и внутриклеточной активности Ca^{++} . Действие пропанила нарушает множество функций зрелых Т- и В- лимфоцитов, снижая синтез цитокинов Т-клетками и иммунные реакции (адаптивный иммунитет). Степень супрессии гуморального иммунного ответа на модельные антигены и неповрежденные бактерии изменяется в зависимости от экспозиции токсиканта. Авторы отмечают, что влияние на доиммунные механизмы защиты организма и систему иммунитета (неспецифическую резистентность к бактериальной инфекции и вакцинации) под влиянием пропанила только начинают изучаться [Salazar K.D. et al., 2008].

Иммунотоксическое действие ФОС в сублетальных дозах, по-видимому, может определяться эффектом гормонов надпочечников [Забродский П.Ф., 1993; 2000; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007], ингибированием эстераз Т-хелперов, моноцитов, нейтрофилов, системы комплемента [Becker E.Z. et al., 1966], действием высоких концентраций ацетилхолина на м-холинорецепторы иммуноцитов [Richman D.P., Arnason B.G.W., 1979]. Реализация описанных механизмов может приводить к редукции Т- и В- звена иммунитета [Schans M. J. et al., 2004; Bide R.W. et al., 2005; Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006; Li Q., Kawada T., 2006].

В 2006 году Q. Li и T. Kawada сделано открытие механизмов ФОС, ингибирующих цитотоксичность клеток-киллеров. Авторы отмечают ингибирующее влияние ФОС на естественные клетки-киллеры, цитокинаktivированные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты

уменьшение CD5 клеток, и увеличение CD26 клеток и аутоантител. ФОС нарушает два главных механизма цитотоксичности, обеспечивающих уничтожение опухолевых клеток и клеток, пораженных вирусом: ингибирует прямую продукцию цитолитических гранул, которые содержат формирующий поры белок перфорин, несколько сериновых протеаз, называемых гранзимами, и гранулизин, осуществляющий экзоцитоз гранзимов. Кроме того, ФОС нарушает второй механизм, связанный с Fas-лигандом (так называемый (Fas-L)/Fas механизм), при реализации которого FasL (CD95 L), находящийся на поверхности клетки-киллера, связывается с поверхностью клетки-мишени «смертельным» рецептором Fas (CD95), индуцируя апоптоз клетки-мишени. ФОС ингибирует клетки-киллеры тремя механизмами: повреждая экзоцитоз гранул ЕКК, индуцированных цитокином (ИЛ-2) клеток-киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, ингибируя активность гранзимов, а также уменьшая внутриклеточный уровень порфирина, гранзима А и гранулизина, которые индуцируют дегрануляцию ЕКК и транскрипцию матричных РНК перфорины, гранзима А и гранулизина; повреждая механизм FasL/Fas апоптоза клеток-мишеней клетками-киллерами (этот механизм выявлен на мышах, лишенных механизма экзоцитоза гранул); стимулируя апоптоз иммунных клеток [Li Q., Kawada T., 2006; Li Q., 2007].

Механизмы нарушения гомеостаза иммунной системы у людей при интоксикациях ФОС до сих пор практически не изучены, что обусловлено определенными методическими трудностями и отсутствием у клиницистов единого подхода к получению и анализу лабораторных данных. Ряд публикаций свидетельствуют о том, что у больных через 1 сутки после отравления ФОС снижается содержание иммуноглобулинов в крови, а через 7-10 сут отмечается увеличение IgG и IgA. При этом содержание IgM не изменяется [Ананченко В.Г. и соавт. 1987]. Приведенные данные противоречат большинству проведенных экспериментальных исследований [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Casale G.P. et al., 1984; Tiefenbach B. ,

Wichner S., 1985]. Показано, что после острой интоксикации ФОС у больных до 10 сут сохраняется редукция основных показателей иммунного статуса [Смирновым В.С. и соавт., 2000].

У лиц, работающих с ФОС, изменялись корреляционные связи внутри пула лимфоцитов и нейтрофилов, зависимость между содержанием В-лимфоцитов и общим количеством лимфоцитов [Федоров С.М. и соавт., 1988]. Незначительное уменьшение антитителоподукции под влиянием метилпаратиона сопровождалось существенной редукцией лимфоидного индекса селезенки. При хронической пероральной интоксикации роннелом (фенхлорфосом) отмечали снижение лимфоидного индекса тимуса в зависимости от дозы и экспозиции в 1,4-2,0 раза [Rodica G., Srefania M., 1973].

У рабочих хроническое воздействие фосфорорганических инсектицидов приводит к ингибированию Т-клеточного эффекта на митогенную стимуляцию фитогемагглютинином и уменьшение содержания Е-РОК в крови [Золотникова Г.П., 1980; Кащенко Л.А., и соавт., 1981].

В многомерных исследованиях в различных странах (Нидерландах, Италии, Финляндии и Болгарии), в которых участвовало 248 рабочих, подвергавшихся действию различных пестицидов (в том числе, и ФОС) выявлены зависимости между профессиональной экспозицией к пестицидам и астматическими признаками (неприятные ощущения за грудиной, приступы астмы, хрипы и др.) Экспозицию оценивали по наличию в моче (концентрации) метаболитов пестицидов [Boers D. et al., 2008].

Лимфопролиферативные заболевания у людей, подвергшихся воздействию ФОС встречаются значительно чаще, вероятно, вследствие ингибирования эстераз моноцитов, Т-лимфоцитов и естественных киллеров [Newcombe D.S., 1991].

Существуют основания считать, что воздействие ФОС может приводить к повреждению структуры ДНК лимфоцитов [Москалева Е.Ю. и соавт., 1993; Sunil K. K.B, 1993].

Исследования на беспозвоночных, рыбах и млекопитающих, что иммунотоксичность ФОС прямо связана с ингибирование гидролитических ферментов серина (альфа-амино-бета-оксипропионовой кислоты) или эстераз в различных элементах иммунной системы, с прооксидантными эффектами в органах иммунной системы, а также модуляцией сигналов, управляющих иммунными функциями. Косвенные эффекты включают влияние нервной системы и нарушения метаболизма в иммунных органах [Galloway T., Handy R., 2003].

Существует целый ряд не исследованных вопросов в отношении нарушения иммунного гомеостаза при хронической интоксикации ФОС, несмотря на обширные данные литературы в отношении иммунотоксических эффектов ФОС. Недостаточно изучена возможность коррекции нарушений иммунного гомеостаза различными иммуностимуляторами (иммуномодуляторами).

Результаты исследований, опубликованные различными авторами, зачастую противоречивы, не ясна роль механизмов, реализующихся на уровне органов и систем, а также при взаимодействии иммунокомпетентных клеток в присутствии ФОВ [Schans M. J. et al., 2004; Bide R.W. et al., 2005; Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006; Li Q., Kawada T., 2006]. Практически не исследовано хроническое действие боевых ФОВ. В достаточной степени не определена роль Th1- и Th2-лимфоцитов, ацетилхолинэстеразы Т-клеток, кортикостерона, ПОЛ и интерлейкинов в реализации основных иммунных реакций после хронического действия ФОВ, в частности, зарина и вещества VX. Уточнение данных литературы и получение новых результатов исследований в отношении иммунотоксичности ФОВ позволит оценить существующие возможности иммунокоррекции, адекватные характеру нарушений регуляции иммуногенеза под влиянием ФОВ для профилактики постинтоксикационных инфекционных осложнений и заболеваний. Это позволит существенно снизить смертность больных вследствие осложнений при отравлении

антихолинэстеразными соединениями в лечебных учреждениях.

1.4. Характеристика иммуностимуляторов. Иммуностимулирующие свойства Т-активина, имунофана и полиоксидония

Анализ обширной литературы, посвященной лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуотропными эффектами, позволяет считать, что иммуномодуляторами являются вещества, способные вызывать иммунодепрессию и иммуностимуляцию, а также оказывать активирующее или супрессирующее действие на систему иммунитета в зависимости от ее функционального состояния. К иммуностимуляторам (в литературе часто термин «иммуномодулятор» используют, как синоним определения «иммуностимулятор», если речь не идет об иммуносупрессантах) обычно относят соединения, способные увеличивать нормальный или пониженный гуморальный и клеточный иммунный ответ [Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1995а, 1995б, 2005; Коготкова О.И. и соавт., 2004; Сидельникова Н.М., 2004; Хаитов Р.М., 2006; Hokland M. et al., 1999; Bondar N.F. et al., 2004; Singh N., Perfect J.R., 2007].

По основным функциональным признакам иммуностимуляторы подразделяются на препараты, стимулирующие преимущественно доиммунные факторы защиты организма от инфекций (продигиозан, метилурацил, пентоксил, нуклеинат натрия), клеточный иммунитет (тималин, Т-активин, тимоптин, тимоген, молграмостин, леакадин) [Забродский П.Ф., 2002; Романцов М.Г. и соавт., 2008; Georgiev V.St., Albright J.E., 1993; Khaitov R.M., 1993; Kimball E. S., 1993; Janik G., Kopp W.C., 1993], В-систему иммунитета (миелопид, спленин), а также оказывающее влияние практически на все звенья иммунного ответа и НРО (имунофан, полиоксидоний) [Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Hokland M. et al., 1999; Bondar N.F. et al., 2004].

Данная классификация не является общепринятой. К современным препаратам, восстанавливающим функционирование фагоцитов, ЕКК и дефекты гуморального иммунитета относят ликолипид и полиоксидоний, восстанавливающим гуморальный иммунитет – миелопид, а функционирование Т-клеточного звена – Т-активин (тактивин), тимоген, имунофан, бестим и т.д. [Нестерова И.В., 2005].

По происхождению иммуностимуляторы подразделяются на продукты жизнедеятельности микроорганизмов, растений и животных (полисахариды, фосфолипиды мембран, гликопептиды, модифицированные токсины, ДНК и РНК микроорганизмов, вакцины и др.) [Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., 1985; Хаитов Р.М. и соавт., 1995б; 1995в, 2000; 2002; Чекнёв С.Б, Бабаева Е.Е, 2004; Медуницин Н.В., 2005; Хабибуллаев Б.Б., 2005; Khaitov R.M., 1993], пептидные эндогенные стимуляторы иммунитета (препараты тимуса, селезенки, костного мозга, интерлейкины, интерфероны и др.) [Нестерова И.В., 2005; Петров Р.В. и соавт., 2005; Georgiev V.St. et al., 1993; Stevens G., 1993], синтетические стимуляторы иммунитета (левамизол, леакадин, тимоген) [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Hokland M. et al., 1999; Bondar N.F. et al., 2004; Singh N., Perfect J.R., 2007], стимуляторы метаболических процессов - экстраиммунная терапия (анаболические гормоны, рибоксил, плазмол, витамины, бемитил, пирацетам, оротат калия, и др.) [Зарубина И.В., Миронова О.П., 2001; Забродский П.Ф., 2002; Хаитов Р.М. и соавт., 1995б; 1995в, 2002; Хаитов Р.М., 2006].

Описаны иммунопротективные эффекты мелатонина при действии пестицидов на крыс Вистар, которые заключались в восстановлении клеточного иммунного ответа, за исключением реакции ГЗТ, вследствие нормализации цитокинового профиля, измененного широко используемым пестицидом пропоксуром [Suke S.G.. 2008].

В настоящее время средства коррекции нарушений системы иммунитета включает несколько сотен соединений, однако широко используются лишь

несколько десятков из них. Необходимо учитывать, что практически все иммуностимуляторы имеют те или иные нежелательные побочные эффекты. Однако при применении Т-активина, имунофана и полиоксидония они не выявлены [Хаитов Р.М. и соавт., 1995в, 2002; Нестерова И.В., 2005; Хаитов Р.М., 2006; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Изучение иммуностимулирующих характеристик различных препаратов [Беликов В.Г., 2001; Мальцева Г.М., 2002; Нечаев В.И. и соавт., 2003; Василенко О.А., 2004; Сидельникова Н.М., 2004; Нестерова И.В., 2005; Забродский П.Ф., 1998, 2002; Елизарова Н.Л. и соавт., 2005; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Hokland M. et al., 1999; Bondar N.F. et al., 2004; Singh N., Perfect J.R., 2007; Frasc S.C. et al., 2007] показывает, что наиболее эффективным при нарушении Т-звена иммунитета и снижении активности ЕКК вследствие действия ФОС могут являться Т-активин, при поражении Т- и В-звена иммунитета – имунофан, а при комбинированной супрессии показателей НРО, Т- и В-системы иммунитета – имунофан и полиоксидоний.

В литературе практически отсутствуют сведения, имеющие отношения к сравнительной характеристике действия некоторых иммуностимуляторов на иммунный гомеостаз. Однако анализ иммуностимулирующих эффектов иммуномодуляторов [Бажигитова Б.Б., Шортанбаев А.А., 2003; Михайлова М.Н. и соавт., 1989, 1997, 2003; Попова Е.А. и соавт., 2003; Щеглова М.Ю., Макарова Г.А., 2003; Елизарова Н.Л. и соавт., 2005; Dyakonova V.A. et al., 2004], позволяет считать наиболее приемлемыми препаратами для коррекции постинтоксикационных нарушений, вызванных отравлениями ФОВ, Т-активин, имунофан и полиоксидоний.

Т-активин является иммуномодулирующим препаратом полипептидной природы, полученным из вилочковой железы крупного рогатого скота. При иммунодефицитных состояниях он восстанавливает измененные функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе интерферонов, нормализует другие показатели клеточного иммунитета. Применяют Т-активин у взрослых в

комплексной терапии инфекционных, гнойных, септических процессов и других заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием с преимущественным поражением Т-системы иммунитета [Ковальская Н.И. и соавт., 1984; Арион В.Я. 1981; Арион В.Я. и соавт., 1984, 1987, 1991; Базарный В.В., Ястребов А.П., 1993; Нечаев В.И. и савт., 2003]. Препарат противопоказан при атопической форме бронхиальной астмы и беременности [Машковский М.Д., 2010]. Показана эффективность Т-активина при отравлениях хлорорганическими соединениями [Вахидова Г.А. и соавт., 1990].

Имеются сведения, что Т-активин обладает более высокой эффективностью в связи с его способностью активировать выработку γ -интерферона Т-лимфоцитами [Вахидова Г.А. и соавт., 1990; Борисова А.М. и соавт., 1991; Ханафиева И.В. и соавт., 1992; Базарный В.В., Ястребов Ф.П., 1993; Машковский М.Д., 2010]. Препарат оказывает существенное иммуномодулирующее влияние на функцию макрофагов и различные иммунные реакции в очень широком диапазоне доз от 0,001 до 5 мкг/кг [Большаков и соавт., 1991; Кириличева Г.Б. и соавт., 1990]. В литературе описаны свойства Т-активина увеличивать пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность Т-клеток [Шляхов Э.Н., Гылка В.В., 1989; Арион В.Я. и соавт., 1987; Стасий Е.Д. и соавт., 1990; Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф., 1991]. Т-активин способен также стабилизировать В-звено иммунитета [Имантаева Г.М., 2005].

Сравнительно недавно стало известно, что Т-независимый иммунный ответ на антигены 2-го класса, к которым относятся полисахариды бактериальных стенок и, в частности, Vi-Ag, обеспечивается взаимодействием В-лимфоцитов с тимуснезависимыми Т-лимфоцитами ($T\gamma\delta$) [Хаитов Р. М. и соавт., 2000]. Поэтому вполне логично предположить, что Т-активин способен стимулировать и Т-независимый гуморальный иммунный ответ, активируя $T\gamma\delta$. Кроме того, Т-активин, повышая функцию макрофагов [Таранов В.А., Короткова М.И., 1989], приводит к увеличению

ими продукции ИЛ-1, который может активировать Т-независимое антителообразование [Gillbert R.V., Hoffmann M.K., 1985] при остром отравлении ФОВ.

Исследованиями последних лет показано, что имунофан (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валин-тирозил-аргинин) – гексапептид с молекулярной массой 836 Да. Препарат относится к синтетическим иммуностимуляторам, обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывает инактивацию свободнорадикальных процессов ПОЛ [Покровский В.И. и соавт., 1997; Лебедев В.В. и соавт., 1999а, 1999б, 2000]. Фармакологическое действие пептидного иммунооксидредуктанта основано на достижении коррекции иммунной и окислительно-антиокислительной систем организма. Действие препарата начинает развиваться в течение 2-3 часов (быстрая фаза) и продолжается до 4 мес (средняя и медленная фазы).

В течение быстрой фазы (продолжительность до 2-3 суток) прежде всего, проявляется детоксикационный эффект – усиливается антиоксидантная защита организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферрина, активности каталазы. Препарат нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина крови и продукции медиаторов воспаления. При токсическом и инфекционном поражении печени имунофан предотвращает цитолиз, снижает активность трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке крови [Константинов Б.А. и соавт, 2000; Лебедев В.В. и соавт., 2000; Караулов А.В., 2000а, 2000б].

В течение средней фазы (начинается через 2-3 суток, продолжительность – до 7-10 суток) происходит усиление реакций фагоцитоза и гибели внутриклеточных бактерий и вирусов. В течение медленной фазы (начинает развиваться на 7-10 сут, продолжительность до 4 месяцев) проявляется иммунорегуляторное действие препарата –

восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В этот период наблюдается восстановление иммунорегуляторного индекса, отмечается увеличение продукции иммуноглобулинов [Лебедев В.В. и соавт., 2000; Бажигитова Б.Б., Шортанбаев А.А., 2003; Михайлова М.Н. и соавт., 2003; Попова Е.А. и соавт., 2003; Щеглова М.Ю., Макарова Г.А., 2003].

Влияние препарата на продукцию специфических противовирусных и антибактериальных антител эквивалентно действию некоторых лечебных вакцин. В отличие от последних препарат не оказывает существенного влияния на продукцию реактивных антител класса IgE и не усиливает реакцию гиперчувствительности немедленного типа [Лебедев В.В., Покровский В.И., 1999а; 1999б].

В связи с установленным нами поражением различных элементов системы иммунитета, нарушением его разнообразных реакций, популяций лимфоцитов под влиянием токсикантов имунофан, возможно, может являться препаратом выбора при остром отравлении ФОС. Имунофан в отличие от тимогена и Т-активина способен оказывать не только иммуностимулирующее влияние на все звенья системы иммунитета, но и обеспечивать детоксицирующий, гепатопротективный и антиоксидантный эффекты [Покровский В.И. и соавт., 1997; Лебедев В.В., Покровский В.И., 1999а; 1999б]. Антиоксидантное действие имунофана предотвращает повреждение ДНК лимфоцитов и гранулоцитов, вызванное химическими факторами окружающей среды (токсикантами) [Караулов А.В. и соавт., 2005].

Полиоксидоний (азоксимера бромид) - это физиологически активное соединение с молекулярной массой 80 кДа, обладающее выраженной иммуномодулирующей активностью. Обладает иммуностимулирующим и дезинтоксикационным действием. Входит в реестр «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». Используется в составе противогриппозной вакцины «Гриппол». По своей химической

структуре он является сополимером N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксо)-1,4-этиленпиперазиния бромида [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005]. Он является иммуномодулятором последнего поколения, обладает иммуностимулирующими, детоксикационными, антиоксидантными и мембраностабилизирующими эффектами. При совместном введении полиоксидония и CuSO_4 происходит 100%-ная защита животных от действия ядовитого сульфата меди при 100%-ной гибели их в контроле [Пинегин Б.В. и соавт., 2004; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005] и свойствами гепатопротектора [Ратькин А.В. и соавт., 2005]. Полиоксидоний оказывает активирующее действие на НРО, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет, действует на все звенья иммунного ответа, а также обладает способностью активировать ЕКК. Повышает функцию ЕКК полиоксидоний только в том случае, если она была исходно понижена. На нормальные уровни цитотоксичности лимфоцитов он влияния не оказывает [Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Пинегин Б.В. и соавт., 2004; Dyakonova V.A. et al., 2004].

Одним из главных биологических свойств полиоксидоний является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма. Предварительное его введение за 48, 72 и 96 ч может существенно повысить устойчивость животных к заражению несколькими летальными дозами патогенного микроорганизма *S. typhimurium*, вероятно, в связи с его способностью существенно повышать функциональную активность клеток фагоцитарной системы. Полиоксидоний в 1,5-2 раза усиливает способность фагоцитов периферической крови нормальных доноров убивать *S. aureus* и это усиление носит дозозависимый характер. Препарат обладает способностью активировать кислородонезависимые механизмы бактерицидности лейкоцитов. Полиоксидоний подавляет образование внеклеточных, но стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода, от которых, как отмечалось, зависит гибель бактерии в клетке. Ингибция образования внеклеточных активных форм кислорода лейкоцитами можно рассматривать как положительный эффект

этого иммуномодулятора, так как их избыточное образование лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы. Полиоксидоний в определенных дозах обладает способностью стимулировать как спонтанный, так и индуцированный синтез цитокинов, продуцируемых в основном клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами: IL-1 β , IL-6, TNF α [Пинегин Б.В., и соавт., 2004], которые являются основными активаторами функциональной активности фагоцитарных клеток [Ройт А. и соавт., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Пинегин Б.В., и соавт., 2004; Dyakonova V.A. et al., 2004]. При этом он ведет себя как истинный иммуномодулирующий препарат, то есть усиливает образование ФНО только у лиц с исходно пониженным или средним уровнем синтеза цитокина и не оказывает влияния или даже несколько понижает продукцию у лиц с исходно повышенным его синтезом. Вероятно, способность полиоксидония индуцировать образование и провоспалительных (ИЛ-1 и факторы некроза опухоли - ФНО), и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6) лежит в основе его иммуномодулирующего эффекта. В условиях *in vivo* полиоксидоний обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ. При введении совместно с низкими дозами антигена препарат усиливает антителообразование в 5-10 раз по сравнению с животными, получавшими только один антиген. Важно отметить, что такое усиление можно наблюдать у старых мышей, у которых иммунный ответ по сравнению с молодыми животными существенно снижен [Пинегин Б.В., и соавт., 2004; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005].

Таким образом, Т-активин, имунофан, полиоксидоний может являться препаратом выбора при нарушении иммунного гомеостаза вследствие хронической интоксикации ФОВ. Антиоксидантное действие полиоксидония, как и имунофана, возможно, предотвращает повреждение ДНК лимфоцитов и гранулоцитов, вызванное различными токсикантами [Караулов А.В. и соавт., 2005].

Коррекция нарушений иммунного гомеостаза Т-активином, имунофаном и полиоксидонием после хронических интоксикаций ФОВ практически не исследована.

Таким образом, оценка эффективности Т-активина, имунофана и полиоксидония позволит рассмотреть данные препараты для их применения с целью восстановления показателей НРО, клеточного и гуморального иммунного ответа, содержания цитокинов в крови после хронических отравлений ФОВ для профилактики инфекционных осложнений и заболеваний.

Механизмы нарушения неспецифической резистентности организма и иммунного статуса при хронической интоксикации фосфорорганическими соединениями. Фармакологическая коррекция

Загрязнение окружающей среды фосфорорганическими соединениями (ФОС), широко используемыми в сельском хозяйстве и быту, возможность аварий на химических объектах и массовых поражений при транспортировке и хранении ФОС, рост острых и хронических интоксикаций данными соединениями, снижающие гуморальные и клеточные иммунные реакции, может вызывать различные инфекционные, онкологические и аллергические заболевания [Хаитов Р. М. и соавт., 1995; Забродский П. Ф., Мандыч В.Г., 2007; Descotes J., 1986; Luster M. I. et al., 1987]. Особую актуальность проблема изучения иммунотоксичности ФОС приобрела в связи с тем, что в последнее время частота острых интоксикаций данными соединениями существенно увеличилась.

В 60 странах мира за 20 лет зарегистрировано более 34000 отравлений ФОС, при этом 73% случаев отравлений связано с их употреблением. В России больные с острыми отравлениями ФОС составляют до 3% поступающих в специализированные токсикологические центры. Из них в лечебных учреждениях погибает в настоящее время 20-24% больных [Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000]. Несомненно, что в танатогенезе при отравлениях ФОС существенную роль играет нарушение патогенетических механизмов иммунного статуса, а также редукция факторов НРО [Забродский П. Ф., Мандыч В.Г., 2007].

В настоящее время ФОВ, которые являются элементом химического оружия, 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 химического оружия не уменьшили реальность его использования в террористических и

криминальных целях [Петров А.П. и соавт. 2004; Saladi R.N. et al., 2006].

Существует целый ряд не исследованных вопросов в отношении нарушения иммунного статуса при хронической интоксикации ФОС, (несмотря на обширные данные литературы в отношении их иммуотоксических эффектов. При действии боевых ФОВ данный вопрос практически не изучен. Недостаточно исследована возможность фармакологической коррекции нарушений иммунного гомеостаза при хроническом отравлении ФОВ.

Данные различных исследователей зачастую противоречивы, не ясна роль механизмов, реализующихся на уровне органов и систем и при воздействии ФОВ на популяции и субпопуляции лимфоцитов [Schans M. J. et al., 2004; Bide R.W. et al., 2005; Shin T.M. et al., 2005; Lenz D.E. et al., 2005; Amitai G. et al., 2005; Sharp D., 2006; Li Q., Kawada T., 2006].

Результаты, изложенные в литературе, позволяют заключить, что получение новых данных в отношении нарушения ФОС факторов НРО и иммунного статуса позволит обосновать адекватную характеру нарушений патогенетических механизмов регуляции иммуногенеза, возможность использования из большого арсенала иммуностимуляторов наиболее перспективных иммуностимулирующих средств – Т-активина, имунофана и полиоксидония – для профилактики постинтоксикационных инфекционных осложнений и заболеваний. Это позволит существенно снизить смертность больных при отравлении ФОС в лечебных учреждениях от возможных инфекционных осложнений.

После хронической интоксикации ФОС (российский VX, зарин) в течение 30 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,3 DL₅₀ (по 0,01 DL₅₀ ежедневно) снижается фагоцитарно-метаболическая активность нейтрофилов. При хроническом отравлении ФОС снижается функция моноцитарно-фагоцитарной системы вследствие стимуляции nAChR ацетилхолином, что проявляется уменьшением концентрации в крови провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Характер изменений ФМАН, сходный с действием ФОВ, был обнаружен в экспериментах с пероральным отравлением дихлорэтаном [Давыдова Е.В. и др., 1995]. При обследовании пациентов с отравлениями суррогатами алкоголя [Романенко О.И., Гребенюк А.Н., 1997; Сосюкин А.Е. и соавт., 1997] изменения ФМАН были менее выражены. Несмотря на различные специфические механизмы действия ядов, проявление их токсичности на уровне нейтрофилов весьма сходно [Гребенюк А.Н., Романенко О.И., 1996; Агапов В.И. и соавт., 2004]. Это подтверждается и в проведенных нами опытах.

Данные, полученные в НСТ-тесте, свидетельствуют, что воздействие ФОВ на ФМАН реализуется вследствие взаимодействия токсикантов и их метаболитов с НАДФ·Н, НАДФ⁺. Это подтверждают данные литературы, полученные при исследовании других групп ядов [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Действие ФОС и их метаболитов может быть также связано с ингибированием ФАД⁺, ФАД·Н, восстановленным и окисленным убихиноном и цитохромом b₂₄₅ лейкоцитов или иными механизмами нарушения функционирования НАДФ·Н-оксидазного комплекса нейтрофилов. Кроме кислородзависимых антиинфекционных систем фагоцитоза ФОС и продукты их биотрансформации, вероятно, поражают и кислороднезависимые микробицидные системы фагоцитов [Гребенюк А.Н. и соавт., 1998]. Это доказано в опытах Е.В. Давыдовой и соавт. (2004а, 2004б), результаты которых свидетельствуют о снижении внутриклеточного содержания катионных белков в нейтрофилах крыс после острой интоксикации дихлорэтаном в дозе 1,0 ЛД₅₀.

Существенное значение в угнетении ФМАН может иметь дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы под влиянием ФОВ [Pruett S., 2008], приводящая к изменению чувствительности микро- и макрофагов к микроорганизмам, в результате чего угнетается их цитотоксичность [Брюхин Г. В., Михайлова Г. И., 1990; Гребенюк А.Н. и соавт., 1998]. Так, показано, что глюкокортикоиды и катехоламины снижают суммарную фагоцитарную

активность фагоцитов крыс, причем существенную роль в данном феномене играют адреналин [Шилов Ю.И., 2001]. Кроме того, нарушение активности ФМАН может быть связано с мембранотоксическим действием ФОС, инициацией ПОЛ мембран нейтрофилов, их взаимодействием с сульфгидрильными, гидроксидными и другими группами мембран фагоцитов, нарушением функции ферментов тканевого дыхания митохондрий нейтрофилов [Ротенберг Ю.С., 1982; Голиков С.Н. и соавт., 1986; Забродский П.Ф. и соавт., 2002, 2007]. Не исключено ингибирование эстераз нейтрофилов ФОС [Забродский П. Ф., 1996, 2002; Забродский П. Ф., Мандыч В.Г., 2007; Li C. G. et al., 1973].

Уменьшение продукции провоспалительных цитокинов нейтрофилами, моноцитами, макрофагами (и, в меньшей степени, другими клетками иммунной системы) происходит вследствие реализации под влиянием холинергической стимуляции холинергического противовоспалительного пути (механизма) - «cholinergic anti-inflammatory pathway» (активация ацетилхолином н-холинорецепторов $\alpha 7nAChR$) [Забродский П.Ф., 2010; Kessler W. et al., 2006; Oke S.L., Tracey K.J., 2008; Rosas-Ballina M., Tracey K.J., 2009].

При хроническом воздействии ФОВ возможна реализация холинергического противовоспалительного пути (механизма) - «cholinergic anti-inflammatory pathway» [Забродский П.Ф., 1987; Kessler W. et al., 2006; Rosas-Ballina M., Tracey K.J., 2009]. Этот механизм включает взаимодействие следующих элементов: м-холинорецепторы (mAChR) головного мозга (вероятно, дорсального вегетативного ядра n. vagus продолговатого мозга), модулирующие иммунорегуляторную функцию блуждающего нерва; эфферентные волокна n. vagus; ацетилхолин; н-холинорецепторы – nAChR – (в частности, $\alpha 7nAChR$) клеток моноцитарно-фагоцитарной системы (МФС); система, так называемой, киназы Януса (JAK2); фактор транскрипции STAT3 («signal transducer and activator of transcription 3»); транскрипционный фактор NF- κ B (фактор транскрипции, контролирующий

экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла); провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α - ФНО α , высокомолекулярной группы протеин В1 - HMGB1, макрофагально-воспалительный протеин-2 - MIP-2, интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-6) [Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V. A., 2007; Pavlov V.A., 2008].

Вероятно, при интоксикации ФОС происходит не только редукция синтеза провоспалительных цитокинов происходит в результате механизмов связанных с «cholinergic anti-inflammatory pathway». Известно, что возбуждение ацетилхолином mAChR нейтрофилов приводит к увеличению их фагоцитарно-метаболической активности [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Существуют основания полагать, что при интоксикации ФОВ состояние ФМАН определяют многочисленные эффекты, ряд которых разнонаправлены (например, активация mAChR и $\alpha 7$ nAChR нейтрофилов) [Забродский П.Ф., 2010;].

Интересно отметить, что снижение синтеза провоспалительных цитокинов при холинергической стимуляции, в частности, под влиянием ФОС, может приводить к снижению летальности животных в ранней стадии сепсиса [Забродский П.Ф., 1987; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007, Забродский П.Ф., 2010; Su X. et al., 2010].

Применение Т-активина при хронической интоксикации ФОВ частично восстанавливало фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов и содержание провоспалительных цитокинов в крови, а имунофан и полиоксидоний - практически полностью.

Эффект Т-активина обусловлен его способностью повышать активность В-звена иммунитета [Имантаева Г.М., 2005], активировать макрофаги [Большаков и соавт., 1991], представляющие антиген Т-клеткам, выработку ИФ γ Th1-лимфоцитами [Ханафиева И.В. и соавт., 1992; Базарный В.В., Ястребов Ф.П., 1993], который стимулирует синтез IgM плазмócитами, увеличивать пролиферацию, дифференцировку и функциональную

активность Т-клеток [Стасий Е.Д. и соавт., 1990; Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф., 1991].

Иммуностимулирующее действие имунофана при хронической интоксикации этанолом обусловлено его иммунорегулирующим, детоксикационным, инактивацией свободнорадикальных процессов ПОЛ [Лебедев В.В. и соавт., 1999, 2000]. При этом достигается коррекция иммунной и окислительно-антиокислительной систем организма.

Эффект полиоксидония обусловлен его иммуностимулирующим действием в отношении Т-, В-лимфоцитов, плазматических клеток и других клеток иммунной системы, а также его антиоксидантными, детоксикационными и мембраностабилизирующими свойствами [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005].

После хронического действия ФОВ в дозе 0,01 ЛД₅₀ в течение 30 сут происходит снижение активности лизоцима сыворотки крови.

Применение Т-активина при хронической интоксикации ФОВ частично восстанавливало активность лизоцима сыворотки крови крыс, сниженную под влиянием хронической интоксикации, а имунофан и полиоксидоний восстанавливал показатель полностью.

Использование показателя лизоцимной активности для оценки неблагоприятного действия химических факторов на организм свидетельствуют о высокой чувствительности данного теста [Бухарин О. В. и соавт., 1985; Агапов В.И. и соавт., 2004; Сидельникова Н.М., 2004; Забродский П. Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Как правило, химические соединения вызывают снижение лизоцимной активности сыворотки крови [Агапов В.И. и соавт., 2004; Василенко О.А., 2004; Забродский П.Ф., 2002; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Однако свидетельством отрицательного воздействия ксенобиотиков на организм может являться также и кратковременное повышение содержания лизоцима в крови [Барштейн Ю. А. В. и соавт., 1991].

Редукция активности лизоцима под влиянием ФОВ, вероятно, связана с ингибированием эстераз клеток крови токсикантами [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Нельзя исключить и того, что редукция синтеза лизоцима может происходить также вследствие воздействия ФОВ и продуктов их биотрансформации на ДНК, что приводит к нарушению нуклеинового обмена [Голиков С.Н. и соавт., 1986].

После хронического действия ФОВ в дозе 0,01 ЛД₅₀ в течение 30 сут происходит снижение активности ТБК сыворотки крови. Применение Т-активина при хронической интоксикации ФОВ не восстанавливало сывороточную активность ТБК, сниженную под влиянием хронической интоксикации, а имунофан и полиоксидоний увеличивали показатель до контрольного значения.

Снижение сывороточной активности ТКБ может быть связано с действием ФОВ на его синтез и выделение тромбоцитами [Бухарин О.В., 1974, 1985; Забродский П.Ф., 1999; 2002; Сидельникова Н.М., 2004]. Механизм супрессии активности ТКБ (β -лизина), видимо, обусловлен нарушением функции тромбоцитов в результате взаимодействия с эстеразами тромбоцитов ФОВ, ингибированием тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [Ротенберг Ю.С., 1980; 1982; Голиков С.Н. и соавт., 1986; Забродский П.Ф., 2002], инициацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Голиков С.Н. и соавт., 1986; Забродский П.Ф. и соавт., 2004а, 2004б; Василенко О.А., 2004]. Нарушение продукции ТКБ, вероятно, наряду с действием ФОВ на клеточном уровне может быть обусловлено изменением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [Бухарин О.В. и соавт., 1974, 1998; Забродский П.Ф., 2002].

После хронического воздействия ФОВ зарегистрировано снижение формирования ГЗТ, характеризующей первичный иммунный ответ, а также уменьшение концентрации цитокинов ИФН- γ и ИЛ-2 в крови, свидетельствующее о поражении Th1-клеток. Применение Т-активина,

имунофана и полиоксидония в равной степени восстанавливало функцию Th1-лимфоцитов и концентрацию ИФН- γ и ИЛ-2.

После воздействия ФОВ зарегистрирована редукция АЗКЦ, что свидетельствует о поражении К-клеток. Применение Т-активина, имунофана и полиоксидония в эквитерапевтических дозах восстанавливало АЗКЦ. Воздействия ФОВ в течение 30 сут снижает АЗКЦ и активность ЕКК. Применение различных иммуномодуляторов - Т-активина, имунофана и полиоксидония - в эквитерапевтических дозах восстанавливало АЗКЦ и функцию ЕКК. Установлен максимальный стимулирующий эффект у полиоксидония.

Реализацию антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) обеспечивают клетки-киллеры - К-клетки (кроме миелоидных). Доказано, что эти клетки идентичны естественным клеткам-киллерам (ЕКК), использующим для усиления реакции антитела (IgG) [Ройт А. и соавт., 2000; Delves P.J., Roitt I.M., 2000; French A. R., Yokoyama W. M., 2003; Lanier L. L., 2003; Hansasuta P. et al., 2004; Lee J. C., et al., 2004; MacFarlane A.W., Campbell K.S., 2006]. Естественные клетки-киллеры (ЕКК), активированные связанными с клеткой-мишенью (например, клеткой, пораженной вирусом) антителами, уничтожают ее. При этом антитела (IgG) привлекают своим Fc-хвостом ЕКК, имеющие для этого соответствующий рецептор Fc γ RIII. Возникает комплекс клетка-мишень – антитело – ЕКК, в котором ЕКК реализует свою киллерную функцию в отношении клетки-мишени [Хаитов Р. М. и соавт., 2002; Хаитов Р. М., 2006; Garrity D. et al., 2005].

Помимо ЕКК в эту систему АЗКЦ входят моноциты, полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) – базофилы, эозинофилы, сегментоядерные лейкоциты, а также другие фагоцитирующие и нефагоцитирующие миелоидные клетки [Ройт А. и соавт., 2000; French A. R., Yokoyama W. M., 2003].

Вероятно ФОВ снижают АЗКЦ вследствие нарушения связывания IgG (Fc γ R) с Fc рецепторами. Эти рецепторы связывают К-клетки с IgG-

покрытыми клетками-мишенями, которые К-клетки способны уничтожать в «нормальных» условиях (без действия ФОС) [Delves P.J., Roitt I.M., 2000; MacFarlane A.W., Campbell K.S., 2006].

После хронической интоксикации ФОВ выявлено снижение активности ЕКК. Применение Т-активина, имунофана и полиоксидония в эквитерапевтических дозах восстанавливало функцию ЕКК. Установлен наибольший стимулирующий эффект у полиоксидония.

К ЕКК, открытым в 1976 году, относятся клетки, не имеющие антигенных маркеров Т- и В-лимфоцитов (так называемые, О-клетки). Предполагают, что ЕКК происходят из предшественников Т-лимфоцитов [Ройт А., 1991; Delves P.J., Roitt I.M., 2000; French A. R., Yokoyama W. M., 2007; Garrity D. et al., 2005; MacFarlane A.W., Campbell K.S., 2006].

Поверхность ЕКК имеет маркерные молекулы CD16, CD56, CD57 и CD94 (преимущественно ЕКК представлены клетками с маркерами CD16 и CD56) [Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Delves P.J., Roitt I.M., 2000; Lanier L. L., 2003; French A. R., Yokoyama W. M., 2007].

ЕКК не обладают способностью к фагоцитозу [Петров Р.В., 1987; Ройт А. и соавт., 2000; Lanier L. L., 2003; Hansasuta P. et al., 2004; Garrity D. et al., 2005]. Цитолиз клетки-мишени осуществляется проникновением ферментов из гранул ЕКК в цитоплазму клетки-мишени (порообразование перфорином) [Хаитов Р. М. и соавт., 2000; Nogueira N., 1984; Delves P.J., Roitt I.M., 2000; Lee J. C., et al., 2004; Garrity D. et al., 2005; MacFarlane A.W., Campbell K.S., 2006].

Кроме того, ЕКК способны обеспечивать уничтожение чужеродной клетки путем реализации "дыхательного взрыва" (поражение активными радикалами кислорода, гидроксильного радикала и т.п.), а также индукцией апоптоза. Активность ЕКК повышается интерферонами, интерлейкинами (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13) [Хаитов Р. М. и соавт., 2000; Шуршалина А.В. и соавт., 2001; Kimber I., More M., 1985; Marx J.L., 1986].

При контакте с клетками опухоли, клетками, пораженными вирусами

или паразитами, ксеногенными клетками ЕКК способны уничтожать их без предварительного контакта с антигенами, находящимися на их поверхности. Они узнают определенные структуры высокомолекулярных гликопротеидов, которые экспрессируются на мембране инфицированных вирусом клеток [Ройт А. и соавт., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Delves P.J., Roitt I.M., 2000; Garrity D. et al., 2005; MacFarlane A.W., Campbell K.S., 2006].

На ЕКК локализованы киллер-активизирующие рецепторы, которые распознают множество различных молекул на поверхности всех ядерных клеток. На ЕКК находятся и киллер-ингибирующие рецепторы, распознают молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса I, которые также обычно присутствуют на всех ядерных клетках. Если активизирующие ЕКК «включаются», запускается команда, реализующая «киллинг» (уничтожение чужеродной клетки для ЕКК). Этот сигнал обычно отменяется запрещающим сигналом, который посылает ингибирующий рецептор ЕКК при распознавании им молекулы ГКГС класса I. Эта система используется ЕКК для того, чтобы распознать нормальные клетки и клетки, испытывающие на своей поверхности недостаток молекул главного комплекса гистосовместимости класса I. Киллер-активизирующие рецепторы распознают множество молекул, представленных на поверхности нормальных ядерных клеток, и, в отсутствии подавляющего сигнала от киллер-ингибирующих рецепторов киллер-активирующие рецепторы реализуют сигнал ЕКК атаковать и уничтожить другую клетку. Цитотоксические гранулы ЕКК, которые содержат перфорин и гранзимы, поляризуются на границе с клеткой-мишенью и затем проникают в клетку-мишень [Ройт А. и соавт., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Delves P.J., Roitt I.M., 2000; French A. R., Yokoyama W. M., 2003; Lee J. C., et al., 2004; Garrity D. et al., 2005; MacFarlane A.W., Campbell K.S., 2006; Li Q., Kawada T., 2006].

Данные литературы позволяют полагать, что редукция активности ЕКК ФОВ обусловлена блокированием проникновения гранзимов из гранул ЕКК в цитоплазму клетки-мишени (или снижением их синтеза) и нарушением

процесса порообразования перфорином [Хаитов Р. М. и соавт., 2002; Nogueira N., 1984; French A. R., Yokoyama W. M., 2003; Garrity D. et al., 2005], а также усилением апоптоза [Хаитов Р. М. и соавт., 2002; Kimber I., More M., 1985; Durant S., 1986; Marx J.L., 1986; Delves P.J., Roitt I.M., 2000; Garrity D. et al., 2005; Li Q., Kawada T., 2006; MacFarlane A.W., Campbell K.S., 2006].

Супрессия активности ЕКК под влиянием ФОВ, вероятно, связано с увеличением концентрации кортикостерона и катехоламинов вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой системы [Pruett S.B. et al., 2009; Glover M. et al., 2009], в результате чего активность ЕКК снижается [Glover M. et al., 2009].

Полученные нами данные позволяют считать, что кроме описанных механизмов снижения функции АЗКЦ и ЕКК под влиянием ФОВ редукция активности К-клетки и ЕКК может быть обусловлена ингибированием их ацетилхолинэстеразы [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Newcombe D.S., 1991].

Иммуностимуляторы увеличивали активность ЕКК и АЗКЦ вследствие повышения в крови ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 (Т-активин) [Хаитов Р. М. и соавт., 2000; Шуршалина А.В. и соавт., 2001; Kimber I., More M., 1985; Marx J.L., 1986], а также вследствие иммуностимулирующих (в том числе, и активации синтеза регуляторных интерлейкинов), детоксикационных и антиоксидантных эффектов имунофана и полиоксидония [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007] Активность ЕКК повышается интерферонами, интерлейкинами (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13)

Под влиянием хронической интоксикации ФОВ (30 сут, суммарная доза - 0,3 DL₅₀) происходит снижение Т-зависимого антителообразования (отражающему синтез IgM). Применение иммуномодуляторов практически полностью восстанавливало Т-зависимое антителообразование (синтез IgM АОК селезенки), а также концентрацию в крови ИФН-γ. Эффективность иммуностимулирующих эффектов иммуностимуляторов существенно не отличалась.

Данные наших исследований свидетельствуют о том, что при хронической интоксикации ФОВ происходит редукция функции, как Th1-лимфоцитов, так и В-клеток (плазмоцитов), продуцирующих IgM [Ройт А. и соавт., 2000; Хаитов Р.М., 2002; Pfeifer C. et al., 1991; Ellmeier W., 1999; Xiao W. et al. 2000; Grandmont M.J. et al., 2003; Woof J.M., Kerr M.A., 2004]. Таким образом, при Т-зависимой антителопродукции наряду с поражением ФОВ Th1-клеток могут нарушаться процессы дифференцировки В-лимфоцитов, а также реализовываться эффект активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, сопровождающийся повышением кортикостероидов в крови, снижающих синтез антител [Claman H.N., 1993; Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Это повышение может быть обусловлено, как стресс-реакцией, реализующейся при действии физических и химических факторов достаточно высокой интенсивности [Селье Г., 1972; Забродский П.Ф., 2002; Pruett S., 2008], так и активацией м-холинорецепторов гипоталамуса ацетилхолином вследствие воздействия ФОВ [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007].

Снижение Т-зависимой антителопродукции (синтеза IgM) под влиянием ФОС, может быть, обусловлено и редукцией синтеза ряда лимфокинов, активирующих В-клетки [Ройт А. и соавт., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2002], в частности ИФН- γ .

Применение Т-активина, имунофана и полиоксидония в эквитерапевтических дозах в равной степени восстанавливало Т-зависимое антителообразование (синтез IgM). Иммуностимуляторы также повышали концентрацию ИФН- γ в крови. При этом она существенно не отличалась от контрольного уровня.

Эффект Т-активина обусловлен его способностью повышать активность В-звена иммунитета [Имантаева Г.М., 2005], активировать макрофаги [Большаков и соавт., 1991], представляющие антиген Т-клеткам, выработку ИФН- γ Th1-лимфоцитами [Ханафиева И.В. и соавт., 1992; Базарный В.В., Ястребов Ф.П., 1993], который стимулирует синтез IgM плазмоцитами,

увеличивать пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность Т-клеток [Стасий Е.Д. и соавт., 1990; Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф., 1991].

Иммуностимулирующее действие имунофана при хронической интоксикации ФОВ обусловлено его иммунорегулирующим, детоксикационным, инактивацией свободнорадикальных процессов ПОЛ [Лебедев В.В. и соавт., 1999а, 1999б, 2000]. При этом достигается коррекция иммунной и окислительно-антиокислительной систем организма.

Эффект полиоксидония обусловлен его иммуностимулирующим действием в отношении Т-, В-лимфоцитов, плазматических клеток и других клеток иммунной системы, а также его антиоксидантными, детоксикационными и мембраностабилизирующими свойствами [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005].

Под влиянием ФОВ происходит снижение Т-зависимого антителообразования (оцениваемого по числу АОК в селезенке, отражающему синтез IgG). Использование Т-активина, имунофана и полиоксидония в эквитерапевтических дозах в равной степени восстанавливало Т-зависимое антителообразование (синтез IgG).

Снижение синтеза IgG при действии ФОВ, вероятно, связано с инактивацией эстераз Т-лимфоцитов [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Вероятно, ФОВ в результате этого эффекта, а также реализации стресс-реакции (увеличении в крови кортикостерона) снижает наряду с активностью Th1-лимфоцитов функцию и Th2-клеток, участвующих в продукции IgG В-лимфоцитами [Pfeifer C. et al., 1991; Georgiev V.St., Albright J.E., 1993].

При хроническом отравлении веществом VX Т-активин, имунофан, полиоксидоний увеличивали число АОК в селезенке, синтезирующих IgG, по сравнению с показателями при интоксикации. Максимальный иммуностимулирующий эффект был выявлен у полиоксидония. Применение

этого препарата полностью восстанавливало функцию синтеза IgG АОК селезенки.

При хронической интоксикации веществом VX Т-активин, имунофан, полиоксидоний увеличивали содержание ИЛ-4 в плазме крови по сравнению с показателями при интоксикации. При этом оно существенно не отличалась от контрольного значения.

Существенных различий в эффективности исследуемых иммуномодуляторов выявлено не было. Однако, максимальный иммуностимулирующий эффект был выявлен у полиоксидония. Применение этого иммуномодулятора полностью восстанавливало содержание ИЛ-4 в плазме крови крыс, что свидетельствует об увеличении его синтеза Th2-клетками [Ройт А. и соавт., 2000] .

Применение Т-активина, имунофана и полиоксидония в эквитерапевтических дозах в равной степени восстанавливало Т-зависимое антителообразование (синтез IgG). Иммуностимуляторы также повышали концентрацию ИФН- γ в крови. При этом она существенно не отличалась от контрольного уровня.

Под влиянием хронической интоксикации ФОВ происходит снижение кооперации Т- и В-лимфоцитов крыс в основном вследствие поражения Т-клеток. Применение полиоксидония и имунофана практически полностью восстанавливало кооперацию Т- и В-лимфоцитов крыс *ex vivo* при хронической интоксикации ФОВ. По степени эффективности иммуностимулирующего эффекта в порядке его увеличения иммуностимуляторы располагались в последовательности: Т-активин, имунофан, полиоксидоний.

Преимущественное поражение Т-клеток в эффекте кооперации, вероятно, обусловлено действием ФОВ на ацетилхолинэстеразу Т-лимфоцитов [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Ferluga J. et al., 1972; Li C.G et al., 1973].

В ходе экспериментов установлено, что Т-активин, имунофан, полиоксидоний увеличивали кооперацию Т- и В-лимфоцитов по сравнению с параметрами при хроническом отравлении ФОВ.

Эффект у Т-активина обусловлен его способностью повышать выработку ИФН- γ Th1-лимфоцитами [Ханафиева И.В. и соавт., 1992; Базарный В.В., Ястребов Ф.П., 1993], активировать пролиферацию, дифференцировку Т-клеток [Стасий Е.Д. и соавт., 1990; Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф., 1991].

Стимулирующее действие имунофана на кооперацию Т- и В-лимфоцитов при хронической интоксикации ФОВ обусловлено его увеличивать активность Т- и В-клеток, снижать пероксидацию липидов, играющую иммуносупрессивную роль [Лебедев В.В. и соавт., 1999, 2000].

Максимальный иммуностимулирующий эффект был выявлен у полиоксидония, данный препарат практически полностью восстанавливал реакцию кооперации Т- и В-лимфоцитов крыс при ее оценке *ex vivo*. Эффект имунофана был несущественно ниже, чем у полиоксидония. Повышение полиоксидонием кооперации Т- и В-лимфоцитов связано с его способностью с его антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом, а также способностью цепочки полимера-поликатиона, которым является полиоксидоний, собирать молекулы мембранных белков в кластер, изменяя ионную проницаемость мембраны иммунокомпетентной клетки. Предполагают, что это приводит к активации иммуноцитов [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005].

При Т-зависимом антителообразовании стимулирующее действие имунофана и полиоксидония, вероятно, реализуется путем активации процесса кооперации макрофагов, Т-клеток и В-лимфоцитов, антителопродуцирующих плазмочитов, функции Th1-лимфоцитов, секретирующих γ -интерферон, β -фактор некроза опухоли (лимфотоксин), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-

КСФ), и Th2-клеток, продуцирующих ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ГМ-КСФ [Ройт А., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2002; ; Kimber I., 1996].

Под влиянием хронической интоксикации ФОВ (30 сут, суммарная доза - 0,3 DL₅₀) происходит снижение Т-независимого антителообразования. Применение иммуномодуляторов (Т-активина, имунофана и полиоксидония) при хронической интоксикации ФОВ восстанавливало показатель до контрольного уровня. Однако, следует отметить, что снижение параметра под влиянием ФОВ было весьма незначительно, а иммуномодуляторы повышали Т-независимое антителообразование по сравнению с показателем при интоксикации несущественно.

Известно, что Т-независимая антителопродукция осуществляется В-клетками без участия Т-хелперов (в данном случае Th1-лимфоцитов) [Ройт А. и соавт., 2000; Hausmann S., Wucherpfennig K.W., 1997]. При гуморальном иммунном ответе на Т-независимый антиген синтезируются только IgM (пик иммунного ответа составляет 5 сут) [Ройт А. И соавт., 2000, Хаитов Р.М. и соавт., 2002].

Уменьшение Т-независимого антителообразования под влиянием ФОВ может быть обусловлено активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007; Pruett S.B. et al., 2009] и действием на В-клетки кортикостерона (это действие существенно меньше, чем на Т-лимфоциты [Ройт А., и соавт., 2000]), инициацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), мембранотоксическим эффектом ФОВ [Забродский П.Ф. и соавт., 2007], ингибированием тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в В-клетках (плазмочитах) [Ротенберг Ю.С., 1982].

Менее выраженное снижение Т-независимого антителообразования при действии ФОС по сравнению с Т-зависимой антителопродукцией, вероятно, обусловлено наряду с отрицательными эффектами ФОВ возможным активирующим действием на В-лимфоциты ацетилхолина [Адо А.Д. и соавт., 1995] и отсутствием эффектов, связанных с инактивацией

эстераз Т-клеток [Ferluga J. et al., 1972; Li C. G et al., 1973; Kutty K. M. et al., 1976; Kullenkampff J. et al., 1977], поскольку Т-лимфоциты не участвуют в тимуснезависимой антителопродукции. Кроме того, это обусловлено, наряду с другими механизмами, действием ФОВ в Т-зависимой гуморальной иммунной реакции одновременно на макрофаги, В-лимфоциты и Т-клетки (в использованной нами экспериментальной модели на субпопуляцию лимфоцитов Th1-типа), участвующие в реализации данной иммунной реакции, в то время как Т-независимый гуморальный иммунный ответ обеспечивается в основном функцией В-клеток, активируемых антигеном в присутствии ИЛ-1, секретируемом макрофагами [Ройт и соавт., 2000; Gilbert K. M., Hoffman M. K., 1985]. Вполне естественно, что иммуотоксическое действие на три элемента, взаимодействующих в процессе антителообразования, проявляется большим его угнетением, чем при поражении одного или двух элементов, если нет оснований предполагать возможность селективного иммуотропного эффекта. Полученные данные подтверждают результаты наших экспериментов по изучению эффекта кооперации Т- и В-лимфоцитов, в которых доказано поражение ФОВ Т-лимфоцитов в большей степени, чем В-клеток.

Т-активин, имунофан, полиоксидоний восстанавливали число АОК к Vi-Ag в селезенке, синтезирующих IgM, до контрольного уровня приблизительно в равной степени.

Незначительно выраженный эффект у Т-активина в отношении Т-независимого антителообразования обусловлен его влиянием в основном на способность представлять антиген Т-клеткам, увеличивать выработку ИФН- γ Th1-лимфоцитами [Ханафиева И.В. и соавт., 1992; Базарный В.В., Ястребов Ф.П., 1993], и ИЛ-2 Th0- и Th1-лимфоцитами [Ройт А. и соавт., 2000], активировать пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность преимущественно Т-клеток [Стасий Е.Д. и соавт., 1990; Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф., 1991]. Т-независимое антителообразование не требует участия Т-лимфоцитов для синтеза иммуноглобулинов

плазмócитами [Ройт А. и соавт., 2000], а стимуляция Т-активинoм макрофагов, который синтезируют ИЛ-1, активируют В-клетки, видимо, недостаточна [Большаков и соавт., 1991; Gillbert K. M., Hoffman M. K., 1985]. Существуют основания полагать, что Т-активин способен оказывать влияние на увеличение антителопродукции плазмócитов также в результате реализации следующего механизма. Установлено, что Т-независимый иммунный ответ на антигены 2-го класса, к которым относятся полисахариды бактериальных стенок и, в частности, Vi-Ag, обеспечивается взаимодействием В-лимфоцитов с тимуснезависимыми Т-лимфоцитами (Т $\gamma\delta$) [Хаитов Р. М. и соавт., 2000]. Поэтому вполне логично предположить, что Т-активин стимулирует и Т-независимый гуморальный иммунный ответ, активируя Т $\gamma\delta$.

Активирующее действие имунофана на Т-независимое антителообразование при хронической интоксикации ФОВ обусловлено его способностью активировать синтез плазмócитами иммуноглобулинов и снижением ПОЛ [Лебедев В.В. и соавт., 1999, 2000]. Повышение полиоксидонием Т-независимой антителопродукции связано с его способностью повышать функцию В-лимфоцитов, плазматических клеток, а также с его антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005].

Хроническое действие ФОВ (российского VX и зарина) в течение 30 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,3 DL₅₀ (по 0,01 DL₅₀ ежедневно), в большей степени снижает иммунные реакции, связанные с функцией Th1-лимфоцитов по сравнению с иммунным ответом, обусловленным активацией Th2-клеток. После хронического воздействия ФОВ концентрация в крови ИФН- γ , продуцируемого Th1-лимфоцитами, снижается в большей степени, чем содержание ИЛ-4, синтезируемого Th2-клетками. Хроническая интоксикация ФОС снижает концентрацию в крови ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10.

Уменьшение соотношения ИФН- γ /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]. Так, установлено, что при действии VX и зарина соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 было существенно ниже контрольного уровня равного 11,6 и составляло в среднем 8,6..

Вероятно, данный эффект обусловлен способностью ФОВ активировать гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, увеличивая в крови концентрацию кортикостерона [Забродский, П.Ф., Мандыч В.Г., 2007]. При этом известно, что данный гормон в большей степени снижает функцию лимфоцитов Th1-типа по сравнению с Th2-лимфоцитами [Ройт А. и соавт., 2000;]. Возможно также, что ФОВ способны ингибировать в большей степени ацетилхолинэстеразу (АХЭ) на клеточной мембране лимфоцитов Th1-типа, а также большей ролью АХЭ в реализации функций лимфоцитов Th1-типа [Забродский, П.Ф., Мандыч В.Г., 2007].

Полученные данные позволяют полагать, что относительное увеличение активности Th2-лимфоцитов по сравнению с функцией Th1-клеток после отравления ФОВ может приводить к увеличению вероятности вирусных инфекций (по сравнению с микробными) [Asquith B. et al., 2007].

Снижение в плазме крови под влиянием ФОВ ИЛ-2 свидетельствует о супрессии его продукции Т-лимфоцитами (как $CD4^{+}$, относящимися к лимфоцитам Th0- типа), так и некоторыми $CD8^{+}$, редукции пролиферации Т- и В-клеток (синтеза J-цепи молекулы иммуноглобулина), активности естественных клеток-киллеров (ЕКК) [Ройт А. и соавт., 2000; Georgiev V.St., Albright J.E. , 1993].

Уменьшение в крови ИЛ-6 (провоспалительного цитокина) характеризует редукцию его синтеза макрофагами и лимфоидными дендритными клетками вследствие их поражения ФОВ [Ройт А. и соавт., 2000; Georgiev V.St., Albright J.E. , 1993].

Концентрация ИЛ-10 (антивоспалительный цитокин), продуцируемого Th0-, Th2-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и В-клетками и снижающего секрецию ИФН- γ Th1-лимфоцитами [Georgiev V.St., Albright

J.E. , 1993; Kim H.S. et al., 2007] уменьшалась при хронической интоксикации ФОВ. Снижение синтеза ИЛ-10 в меньшей степени, чем ИФН- γ , подтверждает установленный нами больший поражающий эффект ФОВ в отношении Th1-лимфоцитов. Относительно небольшая редукция ИЛ-10, вероятно, связана со значительным снижением ФОВ синтеза ИФН- γ . При этом не реализуется эффект ИЛ-10, продуцируемого Th0-, Th2-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и В-клетками, который способен усилить супрессию функции Th1-лимфоцитов и синтез ими ИФН- γ в еще большей степени [Georgiev V.St., Albright J.E. , 1993].

Хроническое действие ФОВ (российского VX и зарина) в течение 60 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,6 DL₅₀ (по 0,01 DL₅₀ ежедневно), в равной степени снижает иммунные реакции, связанные с функцией Th1- и Th2-лимфоцитов. Хроническая интоксикация ФОВ снижает концентрацию в крови ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-6 и не влияет на содержание в крови концентрации ИЛ-10.

Приблизительно одинаковое соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 в контроле и при действии ФОВ характеризует снижение функциональной активности лимфоцитов Th1-типа и функции Th2-клеток в равной степени [Ройт А. и соавт., 2000; Сухих Г.Т. и др.. 2005].

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]. 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.

Полученные данные позволяют полагать, что при одинаковом снижении двух основных типов Th-лимфоцитов равновероятно развитие, как

микробной (основная защитная роль выполняется Th2-лимфоцитами и связанными с ними клетками и иммуноглобулинами), так и вирусной инфекции (основная защитная роль наряду с другими Т-клетками и естественными клетками киллерами принадлежит Th2-лимфоцитам) [Asquith B. et al., 2007].

Как уже упоминалось, уменьшение в плазме крови под влиянием ФОВ ИЛ-2 свидетельствует о супрессии его продукции Т-лимфоцитами (Th0-, Th1-клеткам, цитотоксическим Т-клеткам) [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007], угнетении пролиферации Т- и В-клеток, активности ЕКК [Ройт А. и соавт., 2000]. Снижение в крови ИЛ-6 (провоспалительного цитокина) характеризует редукцию его синтеза макрофагами и лимфоидными дендритными клетками в печени вследствие ее поражения ФОВ [Ройт А. и соавт., 2000; Georgiev V.St., Albright J.E. , 1993].

Концентрация ИЛ-10 (антивоспалительный цитокин), продуцируемого Th0-, Th2-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и В-клетками и снижающего секрецию ИФН- γ Th1-лимфоцитами [Georgiev V.St., Albright J.E. , 1993; Kim H.S. et al., 2007] практически не изменялась при хронической интоксикации ФОВ (действие токсиканта 60 сут). Это вероятно, связано со значительным снижением ФОВ синтеза ИФН- γ . При этом в меньшей степени продуцируется ИЛ-10 Th0-, Th2-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и В-клетками, так как ИЛ-10 способен усилить супрессию функции Th1-лимфоцитов и снижение синтеза ими ИФН- γ в еще большей степени (проявление реакции, регулирующей функцию Th-лимфоцитов первого типа [Georgiev V.St., Albright J.E. , 1993]). По-видимому, проявляется эффект регуляции оптимальной продукции цитокинов различных типов.

При хронической интоксикации ФОВ (30 и 60 сут) применение Т-активина, имунофана и полиоксидония частично или практически полностью восстанавливало содержание ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6 в крови. Концентрация в крови ИЛ-10 по сравнению с показателем при интоксикации

в течение 30 сут существенно возрастала только при назначении полиоксидония.

Интересно отметить, что тесная связь нервной системы и системы иммунитета позволяет рассматривать возможность восстановления функций центральной нервной системы назначением цитокинов, в частности, после отравления зоманом [Collombet J.M. et al., 2011].

Хроническая интоксикация ФОВ в течение 30 сут повышает концентрацию кортикостерона в плазме крови. Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией кортикостерона и показателями гуморального и клеточного иммунного ответа. При интоксикации ФОВ в течение 60 сут концентрация кортикостерона в крови снижается.

Роль кортикостероидов в реализации иммунного ответа неоднозначна, физиологические концентрации их необходимы для реализации полноценного гуморального иммунного ответа [Корнева Е.А., 1990; Ройт А. и соавт., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2002]. Высокие концентрации кортикостерона, в частности, при интоксикации ФОВ, этанолом и атразином [Иванова А.С., 1998; Szot R.J., Murphy S.D., 1970], вызывают супрессию ряда показателей системы иммунитета [Хусинов А.А. и соавт., 1991; Забродский П.Ф., 1993; 2002; Claman H.N., 1993; Tiefenbach B. et al., 1983, 1985; Stephen B. P. et al., 2003].

Увеличение кортикостерона в крови под влиянием ФОВ обусловлено реализацией общего адаптационного синдрома (увеличение продукции адрено-кортикотропного гормона гипофизом [Селье Г., 1972; Лемус В. Б., Давыдов В. В., 1974; Бирбин В.С., 2003; Dhabhar F.S. et al., 1996; Stephen B. P. et al., 2003], а также активацией м-холинорецепторов гипоталамуса ацетилхолином [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007].

При вычислении коэффициентов корреляции между концентрацией кортикостерона в крови (через 30 сут), АОК к ЭБ (IgM и IgG), реакцией ГЗТ, активностью ЕКК при хроническом отравлении крыс VX установлено, что они составляли соответственно от $-0,755$ ($p < 0,05$) до $-0,767$ ($p < 0,05$).

Не существует оснований полагать, что применение иммуностимуляторов способно коррегировать концентрацию кортикостерона в крови [Забродский П. Ф., Мандыч В.Г., 2007]. Даже в случае такой возможности (например, использование средств подавляющих синтез гормонов коры надпочечников), рассчитывать на терапевтический эффект при снижении интоксикационной активации гипоталамо-гипофизарной системы не следует в связи с тем, что не только кортикостерон является иммуносупрессирующим фактором при интоксикации ФОВ. Кроме того, подавление общего адаптационного синдрома при хронической интоксикации нецелесообразно с общебиологических позиций и может привести к различным нежелательным последствиям.

Хроническое отравление ФОВ вызывает существенное снижение активности ацетилхолинэстеразы в Т-лимфоцитах селезенки. Применение после отравления VX иммуномодуляторов не влияло на редукцию активности ацетилхолинэстеразы в Т-лимфоцитах крыс. Установлена выраженная положительная корреляция между иммунными реакциями и активностью ацетилхолинэстеразы в Т- лимфоцитах.

Эстеразы иммуноцитов, являясь лизосомальными ферментами, наряду с другими энзимами, играют важную роль в реализации функций ЕКК и различных субпопуляций Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов [Хейхоу Ф. Г. Дж., Кваглино Д., 1983; Ferluga J. et al., 1972; Li C. Y. et al., 1973; Asquith B. et al. 2007; Frasch S.C. et al. 2007; Tomoiu A. et al. 2007]. Изменение эстеразной активности в клетках отражает, с одной стороны, функциональную активность иммуноцитов, с другой - может служить количественным критерием Т-клеток в циркулирующей крови, так как именно эта субпопуляция лимфоцитов является эстеразопозитивной [Хейхоу Ф. Г. Дж., Кваглино Д., 1983; Ferluga J. et al., 1972; Li C. G et al., 1973; Kuttly K. M. et al., 1976; Kullenkampff J. et al., 1977; Asquith B. et al. 2007]. Роль ацетилхолинэстеразы на поверхности Т-лимфоцитов [Kuttly K. M. et al., 1976; Szelenyi J.G. et al., 1982] до сих пор не вполне ясна. Возможно, она

регулирует влияние ацетилхолина на холинореактивные структуры Т-лимфоцитов [Забродский П.Ф. и соавт., 2001; Richman D.P., Arnason B.G.W., 1989; Tomoiu A. et al. 2007].

Ингибирование ацетилхолинэстеразы ФОС имеет существенное значение в формировании постинтоксикационного иммунодефицитного состояния [Хейхоу Ф. Г. Дж., Кваглино Д., 1983; Ferluga J. et al., 1972; Li C. G et al., 1973; Asquith B. et al. 2007; Забродский П. Ф., Мандыч В.Г., 2007]. При этом Т-лимфоциты, возможно, существенно утрачивают свои функции, что приводит к редукции Т-зависимого гуморального иммунного ответа, снижению цитотоксической активности Т-клеток.

Несомненно, функция К-клеток (определяющих АЗКЦ) и ЕКК при интоксикации ФОВ также снижается вследствие ингибирования ацетилхолинэстеразы, так как эти клетки содержат этот фермент [Ройт А.и соавт., 2000; Voix E., Nogues M.V., 2007; Tomoiu A. et al. 2007].

Коэффициенты корреляции между активностью ацетилхолинэстеразы в Т-лимфоцитах селезенки крыс (на 5 сут) и АОК к ЭБ, реакцией ГЗТ, активностью ЕКК при остром отравлении крыс VX составляли от 0,747 до 0,773 ($p < 0,05$).

Данные литературы свидетельствуют, что ФОВ снижают активность эстераз в моноцитах, цитотоксических Т-лимфоцитах, интактных и активированных лимфокинами ЕКК. ФОВ ослабляют эффекторные функции, опосредуемые данными видами клеток. Развитие лимфомы часто связано с присутствием вируса Эпштейна-Барра и человеческого герпесвируса-6, иммунитет к которым зависит от функции моноцитов, Т-лимфоцитов и ЕКК. Существуют основания считать, что инактивация эстераз иммунокомпетентных клеток, вызываемое ФОВ, ослабляет процесс, так называемой эстеразозависимой детоксикации, в результате чего способствует развитию процесса лимфомогенеза. Кроме того, снижение активности эстераз подавляет иммунитет к патогенам, способствующим

развитию лимфом (герпесвирусам) [Newcombe D.S., 1991; Asquith B. et al., 2007].

Перекисное окисление липидов мембран, в том числе и иммунокомпетентных клеток при остром отравлении различными токсикантами, действии экстремальных физических факторов и при различных патологических состояниях [Лукьянова Л.Д. и соавт., 2001; Зарубина И.В., Миронова О.П., 2002; Плужников Н.Н. и соавт., 2003; Hageman J.J. et al., 1992; Urban T. et al., 1995; Knight J.A., 1995; Jaeschke H., 1995; Ibuki Y., Goto R., 1997; Iamele L. et al., 2002] включает следующие стадии: разрыхление гидрофобной области липидного бислоя мембран, что делает белковые компоненты более доступными для протеаз; появление в гидрофобном хвосте жирной кислоты гидрофильной перекисной группы, приводящее к конформационным изменениям в фосфолипиде и липопротеидном комплексе, что изменяет биофизические свойства мембраны и ферментативные функции липопротеидных комплексов; разрушение веществ, обладающих антиоксидантной активностью (витаминов, стероидных гормонов, убихинона) и снижении концентрации тиолов в клетке; образование по мере накопления гидроперекиси липидов трансмембранных перекисных кластеров, являющихся каналами проницаемости для ионов, в частности для ионов кальция. Формирование таких каналов патологической проницаемости может играть важную роль в возникновении избытка кальция в иммунокомпетентных клетках и реализации повреждающего действия этого катиона [Абдрашидова Н.Ф., Романов Ю.А., 2001; Бурмистров С.О. и соавт., 2002].

Исследование суммарной продукции радикалов (СПР), активности каталазы, пероксидазы и малонового альдегида является информативным показателем ПОЛ при интоксикациях [Клинцевич А.Д. и соавт., 1994]. При этом каталаза и пероксидаза характеризует антиперекисную защиту, а малоновый альдегид (МДА) является показателем активности процессов ПОЛ.

Нами установлено, что одним из механизмов иммуносупрессии после хронического отравления ФОВ является инициация ПОЛ и снижение параметров антиоксидантной системы. Назначение Т-активина практически не влияло на показатели ПОЛ и антиоксидантной системы, а имунофан и полиоксидоний при хроническом отравлении ФОВ существенно снижали инициацию ПОЛ, восстанавливая показатели антиоксидантной защиты и ПОЛ практически до контрольных значений.

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 ($p < 0,05$).

Нарушение функции иммунокомпетентных клеток вследствие инициации ПОЛ реализуется путем изменения функциональных свойств белков, входящих в состав мембран и мембраносвязанных ферментов и рецепторов, от их активации до полного ингибирования. Это может быть связано с изменением состава фосфолипидных мембран лимфоцитов, с прямым окислением SH-групп в активных центрах мембраносвязанных ферментов, с образованием внутри- и межмолекулярных "сшивок" [Плужников Н.Н. и соавт., 2003; Hageman J.J. et al., 1992; Urban T. et al., 1995; Knight J.A., 1995; Jaeschke H., 1995; Ibuki Y., Goto R., 1997; Iamele L. et al., 2002].

При инициации ПОЛ весьма высокотоксичным и относительно стабильным является супероксидный анион. Он взаимодействует с молекулами белка, липопротеидов, вызывает разрыв спиралей ДНК, окисление тиоловых групп, инициирует ПОЛ, вызывая структурные нарушения биологических мембран иммуноцитов и других клеток [Голиков С.Н. и соавт., 1986; Арчаков А.И., 1993]. С прямым или опосредованным через другие активные формы кислорода действием супероксидного аниона связывают мутагенные и канцерогенные эффекты, а также нарушение многочисленных функций иммунитета [Арчаков А.И., 1993; Плужников Н.Н. и соавт., 2003а; Куценко С.А., 2004; Hageman J.J. et al.,

1992; Urban T. et al., 1995; Knight J.A., 1995; Jaeschke H., 1995; Ibuki Y., Goto R., 1997; Iamele L. et al., 2002]. Первичным объектом такого прооксидантного действия ФОС и их метаболитов могут являться ненасыщенные жирные кислоты внутриклеточных мембран (олеиновая, линолевая, линолиновая, арахидоновая), которые в свою очередь образуют свободный радикал как результат акта одноэлектронного окисления (отрыв атома водорода от реагирующей цепи). Образуются радикалы (RO^+_2) и гидроперекиси ($ROOH$) жирных кислот, что приводит к структурной и функциональной перестройке мембран. В результате увеличивается проницаемость мембран для ионов H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} с последующим пространственным разобщением окислительных цепей. [Меерсон Ф.З., 1984; Плужников Н.Н. и соавт., 2003а, 2003б, 2003в]. Наконец, разрывается мембрана с выходом внутриклеточных протеолитических ферментов, и клетка погибает [Лужников Е.А., 1999; Ibuki Y., Goto R., 1997; Urban T., et al., 1995]. На наш взгляд, это в полной мере можно отнести и к лимфоцитам.

Весь механизм пероксидации липидов как цепной реакции, однажды индуцированной, является неспецифическим. Это обычный, стандартный путь повреждения внутриклеточных мембран, которым завершается любая патология, любое острое отравление ксенобиотиками, ведущая к истощению антиоксидантных систем организма [Ibuki Y., Goto R., 1997]. .

Данные литературы позволяют считать, что стресс-реакция, приводящая к повышению уровня кортикостероидов [Pruett S., 2008] и катехоламинов в крови под влиянием ФОВ, может являться одним из факторов, инициирующим ПОЛ [Валеева И.Х. и соавт., 2002]. Показана, в частности, активация ПОЛ при гипоксической гипоксии [Зарубина И.В., Миронова О.П., 2002]. Следует отметить, что вследствие поражения дыхательной системы VX и зарин вызывают этот вид гипоксии [Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000].

Доказанная нами возможность восстановления иммунофаном и полиоксидонием основных показателей гуморального и клеточного

иммунитета дает основания предполагать, что механизм их действия может быть связан с неспецифической стимуляцией функций клеток организма, способных к пролиферации, а также со способностью полиоксидония стимулировать секрецию цитокинов Т-клетками. Иммуностимулирующие свойства имунофана и полиоксидония обусловлены как активацией зрелых лимфоцитов, так и полипотентных стволовых кроветворных клеток [Лебедев В.В. и соавт., 2000; Хаитов Р. М. и соавт., 2002; Бажигитова Б.Б., Шортанбаев А.А., 2003; Михайлова М.Н. и соавт., 2003; Попова Е.А. и соавт., 2003; Щеглова М.Ю., Макарова Г.А., 2003]. Этот механизм, вероятно, при действии имунофана обеспечивается стимуляцией синтеза энзимов и других белков вследствие активации иммуностимуляторами циклического аденозинмонофосфата, РНК-полимеразы, синтеза ДНК [Белокрылов Г.А. и соавт., 1999].

Полиоксидоний, вероятно, стимулирует В-клетки (плазмоциты), синтезирующие IgM (в использованном тесте), а также ЕКК после интоксикации ФОС в комбинации с антитоксинами вследствие способности активировать выработку γ -интерферона Th1-лимфоцитами [Ройт А. и соавт., 2000]. Этот лимфокин активирует ЕКК и восстанавливает постинтоксикационное нарушение их функции, а также индуцирует экспрессию рецепторов ИЛ-2 на их поверхности [Хаитов Р.М. и соавт., 2002]. Полиоксидоний, вероятно, как и имунофан активируют Th1-лимфоциты, Th1-клетки памяти и макрофаги вследствие увеличения активности РНК-полимеразы и синтеза ДНК лимфоцитов [Ройт А. и соавт., 2000; Хаитов Р.М. и соавт., 2000, 2002].

Таким образом, хроническая интоксикация ФОВ (российский VX и зарин в течение 30 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,3 DL₅₀, по 0,01 DL₅₀ ежедневно) существенно снижает фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов вследствие стимуляции их н-холинорецепторов ацетилхолином, уменьшала концентрацию в крови провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β 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. После хронического действия ФОВ в дозе 0,01 ЛД₅₀ в течение 30 сут происходит снижение активности лизоцима сыворотки крови и тромбоцитарного катионного белка. Использование имунофана и полиоксидония увеличивает показатели до контрольного значения. Воздействие ФОВ (30 сут в суммарной дозе, составляющей 0,3 DL₅₀) 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. 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. Хроническое действие ФОВ (суммарная доза 0,3 DL₅₀) 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 DL₅₀) 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. 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., Колосов 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

сенсibilизированных мышей //Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1983.№ 4, С. 66-67.

5. Адо А.Д., Донцов В.И. Индукция подвижности В-лимфоцитов мышши 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 мышши 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., Фомина Т.И. М-холинорецепторы В-лимфоцитов мышши 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., Фомина 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 мышшей // 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.: ВИНТИ, 1981. (Итоги науки и техники. Сер. Иммунология; Т.9). С. 232.
16. Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф. Принципы иммунокорректирующей терапии препаратом тимуса Т-активин // Хирургия.- 1984. №11. С. 44-48.
17. Арион В.Я., Караулов 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 иммунокорректирующей терапии препаратом тимуса Т-активин: А. с. 1673122 СССР, МКИ⁵ А 61 К 35/26; Красноярский мед. ин-т. № 4452382/12; Заявл. 31.05.88; Опубл. 30.09.91, 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 антителообразующие 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 клинкоиммунологический 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 // Физиол. 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 // Физиол. 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 инаktivации бактерицидного действия тромбоцитарного катионного белка (β -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 ксидифона 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, СВРХБЗ. 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 Всесознного 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. Гушин 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-оксикортикостероидов в биологических средах организма // Патофизиология экстремальных состояний. Труды ВМА им. С.М. Кирова. Т. 189. Л.: ВмедА, 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., Зими́на И.В. Опиоиды в составе таптивина: β -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. Иммуотропные 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 иммуотропных 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. Иммуотропные 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. Иммуотропные свойства холинергических веществ / Под ред. П.Ф. Забродского. Саратов, «Научная книга», 2005. 251 с.
74. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммуотоксикология ксенобиотиков. Саратов, СВИБХБ, 2007. 420 с.

75. Зарубина И.В., Миронова О.П. Антиоксидантная защита головного мозга при острой гипоксии беметилом // 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 // Гиг. труда. 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 ответе 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 «Агенство Ракурс», 2000а. 35 с.
85. Калинина Н.И. Химическое разоружение России и его нормативно-правовое обеспечение. М., ЗАО «Агенство Ракурс», 2000б. 52 с.

86. Калинин 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. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях // Лечащий врач. 2000а. №5-6. С. 28-29.

88. Караулов 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. Кащенко 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. Клинецвич 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. P. 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 молонового 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., Алехин 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 вакцинотерапии: современные подходы и перспективы развития // Inter. J. Immunorehabilitation. 2000. Vol. 2, № 1. P. 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 остром отравлении атропиноподобными

препаратами (м-холиноблокаторами): Автореф. дисс. канд. мед. наук. Саратов, 2002. 24 с.

115. Маркова И.В., Афанасьева В.В., Цыбульский 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., Спыну 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 ожогой 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. Менделеева). 2004. Т. XLVIII, № 2. С.110-116.

128. Петров Р. В. Иммунология. М.; Медицина 1987. 416 с.

129. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина 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., Хаитов 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-гигиенические 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., ВИНТИ, 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.: ВмедА, 1978. 333 с.

149. Саватеев Н.В., Куценко С.А. Характеристика токсического действия веществ, представляющих опасность при разрушении промышленных объектов.-Л.: ВмедА 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 BZ // Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, СВРХБЗ. 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. Иммуотоксические 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., Ботвиньева, 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 металлсодержащих соединений хитозана // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 207.

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

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

166. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // Иммунология. 2005. Т. 26.№ 4. С. 197.

167. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.

168. Хаитов Р. М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 430 с.

169. Хаитов 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. Хейхоу Ф. Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина, 1983. 319 с.

172. Хусинов А.А., Хайдарова Д.С., Гушин 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 β -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 // Здоровоохранение (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 phosponate 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 DJ. 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. Konoplya N.F. Synthesis, immunomodulating activity and (1)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., DiCapva. 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: Elsvier, 1986. 400 p.
203. Descotes J. *Immunotoxicology of drugs and chemicals.* Amsterdam — New York — Oxford: Elsvier, 2004. 397 p.
204. Desi I., Varga L. Immuntoxikologische 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 Phisiol.* 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., Countney 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 //Rreumatologia. 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. Levamisol-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 //Science. 1963. Vol. 140.№ 4. P. 405.
241. Kessler W., Traequer 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 coprophos //Envir. Res.1976. Vol. 12, № 12. P. 238.
248. Kossman S., Konieczny B., Panek E. Immunoelktroforogram oraz sterzenie immunoglobulin G, A, M, W surowicy krwi procownikow zatrunionych

przy produkcji pestycydów 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. Acetylcholinesterase 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- β 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., Mjnnau Y/ Ozawa T. Sarin poisoning 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. Mahadeshwara 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 //Brain. Behav. And Immunol. 1989. Vol.3, № 1. P. 1-14.
273. Masuda N., Tahatsu M., Mjnnau Y/ Ozawa T. Sarin poisoning 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 geueration of citotoxic 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. Vetetinarmed. 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 inducen 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-dichloropropionanilide // 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 alpha7 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 aberrations induced by methyl parathion in human peripheral lymphocytes 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. 1986. 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., Hennighausen G., Lange P. Zum Mechanismus der akuten Wirkungen phosphororganisierender Pestizide auf das Immunsystem //Zbl. Pharm.-1983.Bd. 122, № 2. S. 156.
316. Tiefenbach B., Wichner S. Dosisabhängigkeit und Mechanismus der akuten 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. 1986. 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. Trinchievi 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 // *Aquat. 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. Wiltrout R.W., Ercegovich C. D., Ceglowski W. S. Humoral immunity in mice following oral administration of selected pesticides // *Bull. Environm. 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.