

П.Ф. Забродский

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ TH1- И TH2-ЛИМФОЦИТОВ,
КОНЦЕНТРАЦИИ В КРОВИ КОРТИКОСТЕРОНА, СОСТОЯНИЯ
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ ФОВ**

Саратов
2012

5500000000000-123

3 -----

И 49 (03) – 2012

© П.Ф. Забродский, 2012

ISBN 5 – 7213 – 0180 – 3

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

1. Исследование активности Th1- и Th2-лимфоцитов и содержания цитокинов в крови после хронической интоксикации ФОВ в течение 30 сут

Под влиянием вещества VX и зарина при хронической интоксикации в течение 30 сут (табл. 1) происходило снижение гуморального иммунного ответа к Т-зависимому антигену (по числу АОК к ЭБ в селезенке), характеризующему функцию Th1-лимфоцитов и синтез IgM, через 4 сут после иммунизации по сравнению с контрольным уровнем соответственно в 1,89 и 1,55 раза ($p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние хронической интоксикации ФОВ (суммарная доза 0,3 DL₅₀, 30 сут) на функцию Th1- и Th2- лимфоцитов у белых крыс (M±m, n = 9-12)

Вещества	Функция Th1-лимфоцитов		Функция Th2-лимфоцитов
	АОК к ЭБ (IgM), 10 ³	ГЗТ, %	АОК к ЭБ (IgG), 10 ³
Контроль	45,3±4,0	39,1±3,6	55,0±5,3
VX	24,0±2,4*	22,0±2,3*	38,4±3,3*
Зарин	29,2±3,3*	24,2±2,9*	41,3±3,7*

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

После отравления VX и зарином отмечалась также существенная редукция активности Th1-лимфоцитов, оцениваемая по реакции ГЗТ, соответственно в 1,78 и 1,62 раза ($p < 0,05$). На 14 сут после иммунизации ЭБ отмечалась супрессия продукции IgG (по числу АОК в селезенке), отражающая преимущественно функцию Th2-лимфоцитов, после интоксикации VX и зарином, соответственно в 1,43 и 1,33 раза ($p < 0,05$).

Параметры, характеризующие клеточную и гуморальную иммунные реакции и связанную с ними функцию Th1- и Th2-лимфоцитов, при действии ФОВ в среднем снижались соответственно в 1,71 и 1,38 раза. Это

свидетельствует о том, что под влиянием антихолинэстеразных ядов в большей степени поражается функция Th1-лимфоцитов.

Необходимо отметить, что при оценке влияния ФОВ на функцию Th1- и Th2-клеток, мы не принимали во внимание действие ФОС на В-клетки (плазмоциты) при оценке числа АОК к ЭБ на 5 и 14 сут после иммунизации, так как это практически не повлияло бы на полученные нами данные о сравнительной активности двух типов Th-лимфоцитов.

Полученные данные в отношении большей редукции активности Th1-лимфоцитов по сравнению с Th2-лимфоцитами при интоксикации ФОВ, подтверждается оценкой концентрации цитокинов в крови крыс (табл. 2). После хронической интоксикации VX и заринном выявлено уменьшение концентрации ИФН- γ на 5 сут после иммунизации ЭБ в 1,85 и 1,79 раза ($p < 0,05$), а ИЛ-4 на 14 сут после иммунизации ЭБ - в 1,48 и 1,33 раза ($p < 0,05$) соответственно. Это свидетельствуют о том, что по сравнению с ИЛ-4 концентрация ИФН- γ в крови под влиянием ФОВ снижается в большей степени.

Таблица 2

Влияние хронической интоксикации ФОС (суммарная доза 0,3 DL₅₀, 30 сут) на содержание цитокинов в плазме крови крыс, пг/мл ($M \pm m$, $n = 7$)

Серии опытов	ИФН- γ	ИЛ-4	ИФН γ /ИЛ-4
Контроль	1005 \pm 78	89 \pm 8	11,6
VX	543 \pm 71*	60 \pm 6*	9,0
Зарин	560 \pm 61*	67 \pm 5*	8,3

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

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].

При исследовании концентрации в плазме крови крыс цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 (табл. 3) установлено уменьшение их содержания через 30 сут после хронического действия VX соответственно в 1,74; 1,62 и 1,36 раза ($p < 0,05$), а при действии зарина – в 1,57; 1,46 и 1,38 раза ($p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние хронической интоксикации ФОВ (суммарная доза 0,3 DL₅₀, 30 сут) на содержание цитокинов в плазме крови крыс, пг/мл ($M \pm m$, $n = 7$)

Цитокины	Контроль	VX	Зарин
ИЛ-2	1352 \pm 105	778 \pm 75*	860 \pm 95*
ИЛ-6	115 \pm 10	71 \pm 7*	79 \pm 8*
ИЛ-10	990 \pm 83	725 \pm 67*	740 \pm 70*

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

Снижение в плазме крови под влиянием ФОВ ИЛ-2 свидетельствует о супрессии его продукции Т-лимфоцитами (как CD4⁺, относящимися к лимфоцитам Th0- и Th1-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].

Таким образом, 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.

2. Исследование активности Th1- и Th2-лимфоцитов и содержания цитокинов в крови после хронической интоксикации ФОВ в течение 60 сут

Под влиянием хронической интоксикации VX и зарина в течение 60 сут (табл. 4) происходило снижение гуморального иммунного ответа к Т-зависимому антигену (по числу АОК к ЭБ в селезенке), характеризующему функцию Th1-лимфоцитов и синтез IgM, через 4 сут после иммунизации по сравнению с контрольным уровнем соответственно в 1,66 и 1,56 раза ($p < 0,05$).

Таблица 4.
Влияние хронической интоксикации ФОВ (суммарная доза 0,6 DL₅₀, 60 сут) на функцию Th1- и Th2- лимфоцитов у белых крыс (M±m, n = 9-12)

Вещества	Функция Th1-лимфоцитов		Функция Th2-лимфоцитов
	АОК к ЭБ (IgM), 10 ³	ГЗТ, %	АОК к ЭБ (IgG), 10 ³
Контроль	42,0±4,1	37,5±3,5	57,2±5,5
VX	25,3±2,6*	24,5±2,4*	35,7±3,5*
Зарин	27,0±3,0*	28,7±2,6*	40,6±3,9*

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

После интоксикации веществом VX и зарином отмечалась также существенная редукция активности Th1-лимфоцитов, оцениваемая по реакции ГЗТ, соответственно в 1,53 и 1,31 раза ($p < 0,05$). На 14 сут после иммунизации ЭБ отмечалась супрессия продукции IgG (по числу АОК в селезенке), отражающая преимущественно функцию Th2-лимфоцитов, после интоксикации VX и зарином, соответственно в 1,60 и 1,41 раза ($p < 0,05$).

Параметры, характеризующие клеточную и гуморальную иммунные реакции и связанную с ними функцию Th1- и Th2-лимфоцитов, при действии ФОВ в среднем снижались соответственно в 1,52 и 1,51 раза. Это свидетельствует о том, что под влиянием антихолинэстеразных ядов функция Th1- и Th2- лимфоцитов поражается в равной степени.

Полученные данные в отношении одинаковой редукции активности Th1- и Th2- лимфоцитов при хронической интоксикации ФОВ, подтверждается оценкой концентрации цитокинов в крови крыс (табл. 5). После хронической интоксикации VX и заринном через 60 сут выявлено уменьшение концентрации ИФН- γ на 5 сут после иммунизации ЭБ в 1,92 и 1,82 раза ($p < 0,05$), а ИЛ-4 на 14 сут после иммунизации ЭБ - в 1,78 и 1,89 раза ($p < 0,05$) соответственно. Это свидетельствуют о том, что концентрации ИФН- γ и ИЛ-4 в крови под влиянием ФОВ снижается в равной степени.

Таблица 5

Влияние хронической интоксикации ФОС (суммарная доза 0,6 DL₅₀, 60 сут) на содержание цитокинов в плазме крови крыс, пг/мл ($M \pm m$, $n = 7$)

Серии опытов	ИФН- γ	ИЛ-4	ИФН γ /ИЛ-4
Контроль	1023 \pm 75	91 \pm 9	11,2
VX	532 \pm 70*	51 \pm 6*	10,5
Зарин	563 \pm 63*	48 \pm 5*	11,7

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

Приблизительно равное соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 в контроле и при действии ФОВ характеризует одинаковое снижение функциональной активности лимфоцитов Th1-типа и функции Th2-клеток [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]. Так, через 15, 20 и 30 сут концентрация кортикостерона в крови при воздействии вещества VX ($n = 7$) увеличивалась по сравнению с контролем (20,1 \pm 2,1 нг/мл) соответственно до 35,3 \pm 3,5, 44,8 \pm 4,6 и 30,0 \pm 3,2 ($p < 0,05$), а через 60 сут уменьшалась до 13,2 \pm 1,4 нг/мл ($p < 0,05$) (см. раздел 5.3).

Известно, что данный гормон в большей степени снижает функцию лимфоцитов Th1-типа по сравнению с Th2-лимфоцитами [Ройт А. и соавт.,

2000] и при снижении его содержания до контрольного уровня отмечается приблизительно равная супрессия функции Th1- и Th2-клеток вследствие действия иных супрессирующих иммунные реакции факторов.

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].

При исследовании концентрации в плазме крови крыс цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 (табл. 6) установлено уменьшение их содержания через 60 сут после хронического действия VX соответственно в 1,42 и 1,39 раза ($p < 0,05$), а при действии зарина – в 1,53 и 1,37 раза ($p < 0,05$). Содержание в крови ИЛ-10 уменьшалось незначительно.

Таблица 6

Влияние хронической интоксикации ФОВ (суммарная доза 0,6 DL₅₀, 60 сут) на содержание цитокинов в плазме крови крыс, пг/мл ($M \pm m$, $n = 7$)

Цитокины	Контроль	VX	Зарин
ИЛ-2	1198 \pm 107	846 \pm 89*	820 \pm 90*
ИЛ-6	92 \pm 8	60 \pm 5*	67 \pm 6*
ИЛ-10	987 \pm 85	851 \pm 86	807 \pm 77

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

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.

Таким образом, 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.

3. Фармакологическая коррекция концентрации в крови цитокинов после хронической интоксикации ФОВ

Коррекция концентрации в крови цитокинов ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-2 после хронической интоксикации ФОВ применением Т-активина, имунофана и полиоксидония была рассмотрена в соответствующих разделах. Следует отметить, что концентрация в крови ИЛ-10 при хронической интоксикации ФОВ в течение 60 сут не изменяется.

Иммуномодуляторы, как это было показано в соответствующих разделах, частично или практически полностью восстанавливали содержание в крови цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 (табл. 7).

При исследовании концентрации в плазме крови крыс цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 (табл. 6.7) установлено уменьшение их содержания через 30 сут после хронического действия VX соответственно в 1,62 и 1,37 раза ($p<0,05$), а при действии зарина – в 1,46 и 1,34 раза ($p<0,05$) (см. раздел. 6.1).

Таблица 7

Влияние иммуномодуляторов на содержание цитокинов в плазме крови крыс после хронической интоксикации ФОС (суммарная доза 0,3 DL₅₀, 30 сут), пг/мл ($M\pm m$, $n=7$)

Серии опытов	ИФН- γ	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10
Контроль	1005 \pm 78	1352 \pm 105	89 \pm 8	115 \pm 10	990 \pm 83
VX	543 \pm 71 ^a	778 \pm 75 ^a	60 \pm 6 ^a	71 \pm 7 ^a	725 \pm 67 ^a
Зарин	560 \pm 61 ^a	860 \pm 95 ^a	67 \pm 5 ^a	79 \pm 8 ^a	740 \pm 70 ^a
VX + Т-активин	805 \pm 79 ^b	1090 \pm 103 ^b	72 \pm 7	90 \pm 8 ^a	784 \pm 78
VX +имунофан	893 \pm 88 ^b	1140 \pm 110 ^b	78 \pm 8	102 \pm 9 ^b	855 \pm 86
VX +полиоксидоний	987 \pm 80 ^b	1204 \pm 117 ^b	87 \pm 8	112 \pm 11 ^b	957 \pm 87 ^b

Примечание. ^a - $p<0,05$ по сравнению с контролем; ^b - $p<0,05$ по сравнению с показателем при интоксикации VX.

Для сравнительной оценки влияния различных иммуномодуляторов на восстановление содержания исследованных цитокинов в крови нами в таблице повторно приведены данные, изложенные в других разделах работы.

Применение Т-активина, имунофана и полиоксидония повышало содержание ИЛ-6 в крови соответственно в 1,27 ($p>0,05$); 1,44 и 1,58 раза ($p<0,05$), а ИЛ-10 - в 1,08 ($p>0,05$); 1,18 ($p>0,05$) и 1,29 раза ($p<0,05$) соответственно по сравнению с показателями при интоксикации VX. В порядке увеличения их иммуностимулирующего эффекта они располагались

в последовательности: Т-активин, имунофан и полиоксидоний. Следует отметить, что на содержание в крови ИЛ-10 при интоксикации ФОВ Т-активин и имунофан существенного влияния не оказывали.

После хронической интоксикации ФОВ (VX) в течение 60 сут применение Т-активина, имунофана и полиоксидония в эквитерапевтических дозах также, как и воздействию токсиканта в течение 30 сут (суммарная доза – 0,3 DL₅₀), частично или практически полностью восстанавливало содержание в крови исследованных интерлейкинов.

Следует отметить, что увеличение концентрации цитокинов в крови после применения иммуностимулирующих препаратов было выражено в меньшей степени, чем при воздействии ФОВ в течение 30 сут. Иммуномодуляторы в порядке увеличения их эффекта располагались в последовательности: Т-активин, имунофан и полиоксидоний (табл. 8).

Таблица 8

Влияние иммуномодуляторов на содержание цитокинов в плазме крови крыс после хронической интоксикации ФОС (суммарная доза 0,6 DL₅₀, 60 сут), пг/мл (M±m, n=7)

Серии опытов	ИФН-γ	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6
Контроль	1023±75	1198±107	91±9	92±8
VX	532±70 ^a	846±89 ^a	51±6 ^a	60±5*
Зарин	563±63 ^a	820±90 ^a	48±5 ^a	67±6*
VX +Т-активин	810±74 ^b	987±101 ^b	68±6	70±6
VX +имунофан	882±84 ^b	1005±104 ^b	73±7	78±7
VX +полиоксидоний	969±85 ^b	1098±112 ^b	82±8	81±8

Примечание. ^a -p<0,05 по сравнению с контролем; ^b - p<0,05 по сравнению с показателем при интоксикации VX.

Учитывая то, что изменение концентрации ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 полностью отражало характер нарушения функции иммунцитов, можно полагать, что иммуномодуляторы восстанавливали их при интоксикации ФОВ в течение 60 сут в той же степени.

Таким образом, 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. По степени эффективности иммуностимулирующего эффекта в порядке его увеличения иммуностимуляторы располагались в последовательности: Т-активин, имунофан, полиоксидоний.

4. Изучение содержания кортикостерона в плазме крови

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].

В наших экспериментах показано, (табл. 9), что через 15, 20 и 30 сут концентрация кортикостерона в крови при воздействии вещества VX ($n=7$) увеличивалась по сравнению с контролем ($20,1 \pm 2,1$ нг/мл) соответственно до $35,3 \pm 3,5$, $44,8 \pm 4,6$ и $30,0 \pm 3,2$ ($p < 0,05$), а через 60 сут уменьшалась до $13,2 \pm 1,4$ нг/мл ($p < 0,05$).

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]. Существуют основания считать, что кортикостероиды играют основную роль в супрессии

иммунных реакций при острых и хронических интоксикациях ФОС [Хусинов А.А. и соавт., 1991; Tiefenbach B., Lange P., 1980; Tiefenbach B. et al., 1983; Tiefenbach B., Wichner S., 1985]. Однако, многочисленные исследования показали, что это всего лишь один из факторов иммунодепрессии при действии ФОВ, причем не основной [Забродский П.Ф., Мандыч В.Г., 2007] .

Таблица 9

Влияние хронической интоксикации вещества VX (суммарная доза 0,3 DL₅₀, 30 сут) на содержание кортикостерона в плазме крови крыс, нг/мл ($M \pm m$; n=7)

Серии опытов	К	Время после воздействия, сут			
		15	20	30	60
VX (30 сут)	17,0 \pm 2,2	40,5 \pm 3,8*	51,5 \pm 5,3*	37,2 \pm 3,8*	-
VX (60 сут)	20,1 \pm 2,1	35,3 \pm 3,5*	44,8 \pm 4,6*	30,0 \pm 3,2*	13,4 \pm 1,9*

Примечание: К – контроль; * - различие с контролем достоверно - $p < 0,05$;

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, как это уже упоминалось, 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.

Таким образом, 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.

5. Исследование активности ацетилхолинэстеразы Т-клеток после хронической интоксикации ФОВ

Эстеразы иммуноцитов, являясь лизосомальными ферментами, наряду с другими ферментами, 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; Frasci 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; Kutty K. M. et al., 1976; Kullenkampff J. et al., 1977; Asquith B. et al. 2007]. Роль ацетилхолинэстеразы на поверхности Т-лимфоцитов [Kutty 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].

Проведенные нами опыты показали (рис. 1), что под влиянием ФОВ (вещества VX) активность ацетилхолинэстеразы в Т-лимфоцитах селезенки у белых крыс через 30 сут существенно снижалась в 1,84 раза ($p < 0,05$).

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.

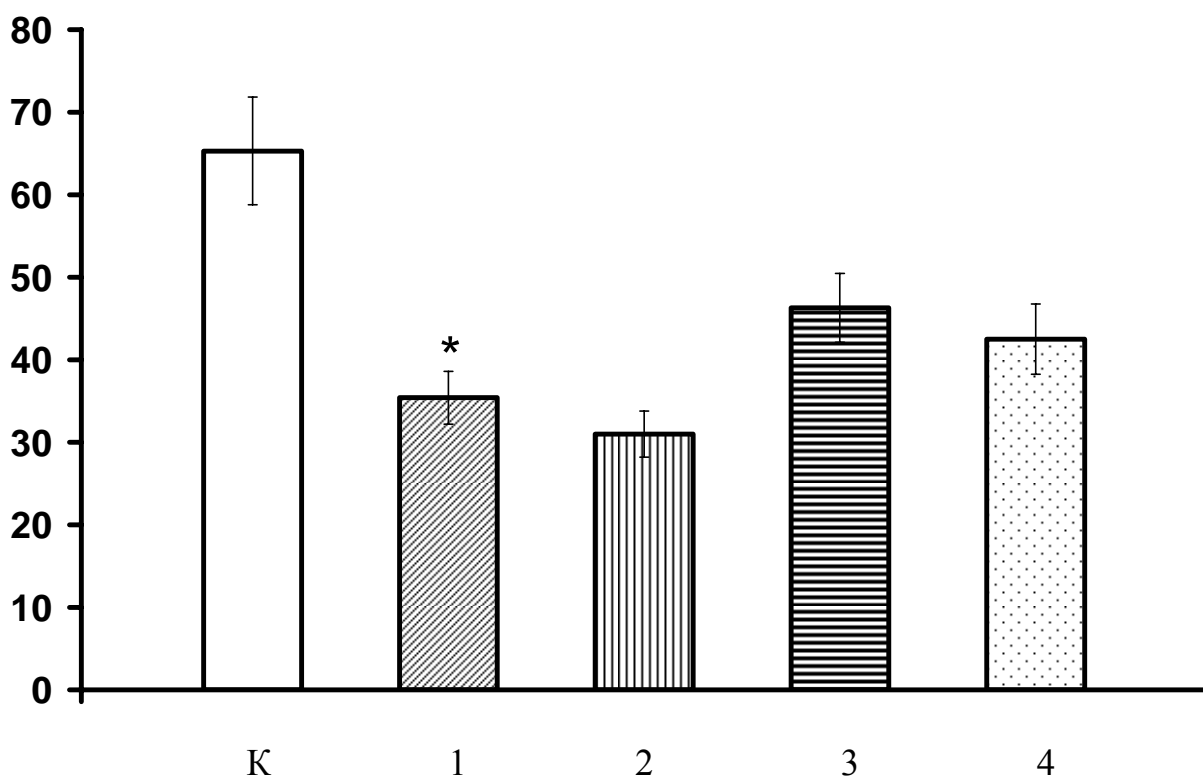


Рис. 1. Влияние хронической интоксикации вещества VX (суммарная доза 0,3 DL₅₀, 30 сут) на активность ацетилхолинэстеразы Т-лимфоцитов селезенки у белых крыс (мЕд/10⁹ Т-клеток) (M±m; n=7)

По оси абсцисс: К – контроль, 1 – VX, 2 – VX + Т-активин, 3 – VX + имунофан, 4 – VX + полиоксидоний; по оси ординат: активность ацетилхолинэстеразы Т-лимфоцитов селезенки у белых крыс (мЕд/10⁹ Т-клеток); * - различие с контролем достоверно - $p < 0,05$.

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 ($p < 0,05$).

Таким образом, 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.

6. Изменение показателей антиоксидантной системы перекисного окисления липидов после хронического отравления ФОВ. Коррекция нарушений

Перекисное окисление липидов мембран, в том числе и иммунокомпетентных клеток при остром отравлении различными токсикантами, действии экстремальных физических факторов и при различных патологических состояниях [Лукиянова Л.Д. и соавт., 2001; Зарубина И.В., Миронова О.П., 2002; Плужников Н.Н. и соавт., 2003а, 2003б; 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., 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.

Наши исследования показали (табл. 10), что под влиянием VX происходит снижение активности каталазы, пероксидазы и увеличения суммарной продукции радикалов и содержания в крови МДА.

Таблица 10

Влияние хронической интоксикации вещества VX (суммарная доза 0,3 DL₅₀, 30 сут) на показатели перекисного окисления липидов у крыс (M \pm m; n=8-13)

Серии опытов	Суммарная продукция радикалов, усл. ед.	Каталаза, ммоль/мин/л	Пероксидаза, мкмоль/мин/л	Малоновый диальдегид, нмоль/мл
Контроль	27,5 \pm 3,3	267,4 \pm 25,7	40,1 \pm 4,2	6,71 \pm 0,60
VX	45,9 \pm 5,0*	170,3 \pm 18,5*	25,0 \pm 2,5*	8,50 \pm 0,52*
VX +Т-активин	40,2 \pm 4,2*	165,2 \pm 20,1*	28,0 \pm 2,7*	8,33 \pm 0,55*
VX +имунофан	20,5 \pm 3,2	203,0 \pm 20,4	30,9 \pm 3,2	7,25 \pm 0,60
VX +полиоксидоний	25,2 \pm 3,0	230,2 \pm 24,0	35,7 \pm 3,4	7,05 \pm 0,61

Примечание: * - различие с контролем достоверно - $p<0,05$; ** - различие достоверно по сравнению с контролем и действием метафоса - $p<0,05$; ° - различие достоверно по сравнению с действием метафоса - $p<0,05$;

Так, действие VX статистически значимо ($p<0,05$) повышало суммарную продукцию радикалов, содержание МДА в крови соответственно

в 1,66 и в 1,27 раза ($p < 0,05$), снижало активность каталазы и пероксидазы соответственно – в 1,57 и 1,60 раза ($p < 0,05$).

При вычислении коэффициентов корреляции между числом АОК к ЭБ, реакцией ГЗТ при хроническом отравлении VX и суммарной продукции радикалов установлено, что они составляли от -0,727 до -0,779 ($p < 0,05$).

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., 2003а, 2003б, 2003в; 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].

Выявлена выраженная положительная корреляция между иммунными реакциями при действии VX показателями антиоксидантной системы и отрицательная корреляция между иммунными реакциями и продуктами ПОЛ. Это свидетельствует о том, что инициация ПОЛ под влиянием ФОВ, является одним из факторов, способствующим формированию постинтоксикационного иммунодефицитного состояния.

Таким образом, хроническая интоксикация ФОВ приводит к инициации ПОЛ, что проявляется снижением активности показателей антиоксидантной защиты (редукция каталазы и пероксидазы) и увеличением содержания малонового альдегида и суммарной продукции радикалов в плазме крови. Применение Т-активина не влияло на показатели антиоксидантной защиты и ПОЛ (СПР и МДА), а имунофан и полиоксидоний при хроническом отравлении ФОВ существенно снижали инициацию ПОЛ, восстанавливая показатели антиоксидантной защиты и ПОЛ практически до контрольных значений.

Заключение

Изложенные данные позволяют заключить, что хроническое действие ФОВ (российского VX и зарина) в течение 30 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,3 DL_{50} (по 0,01 DL_{50} 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.

Хроническое действие ФОВ в течение 60 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,6 DL_{50} (по 0,01 DL_{50} 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.

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.

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.

После хронического отравления ФОВ происходит существенное снижение активности ацетилхолинэстеразы в Т-лимфоцитах селезенки. Применение после отравления VX иммуномодуляторов не влияло на

редукцию активности ацетилхолинэстеразы в Т-клетках крыс. Установлена выраженная положительная корреляция между иммунными реакциями и активностью ацетилхолинэстеразы в Т-лимфоцитах.

Одним из механизмов иммуносупрессии после хронического отравления ФОВ является инициация ПОЛ и снижение параметров антиоксидантной системы.

Назначение Т-активина 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.

По степени эффективности иммуностимулирующего эффекта в порядке его увеличения иммуномодуляторы располагались в последовательности: Т-активин, имунофан, полиоксидоний.

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 sensibilized мышей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1983. № 4, С. 66-67.
5. Адо А.Д., Донцов В.И. Индукция подвижности В-лимфоцитов мыши ацетилхолином и веществами, увеличивающими уровень цГМФ // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1984. Т. 47, № 2. С. 177-178.
6. Адо А.Д., Алексеева Т.А., Авдеева Т.А. О взаимодействии холиновых и иммунных рецепторов В-лимфоцитов человека // Иммунология. - 1985а. № 4. С. 57-59.
7. Адо А.Д., Гольдштейн М.М., Донцов В.И. Влияние холино- и адреномиметических веществ на пролиферацию В-лимфоцитов мыши во время первичного иммунного ответа на белковый антиген // Бюл. эксперим. биол. и мед.-1985б. Т. 100, № 5. С. 587-588.

8. Адо А.Д., Гольдштейн М.М., Кравченко С.А., Фомина Т.И. М-холинорецепторы В-лимфоцитов мыши в процессе иммунного ответа //Бюл. эксперим. биол. и мед. 1986.Т. 101, № 5. С. 587-588.
9. Адо А.Д., Гольдштейн М.М., Кравченко С.А., 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 мышей // Иммунология.-1991. № 2. С. 33-34.
13. Ананченко В.Г., Лужников Е.А., Алехин Ю.Д. и др. Влияние фосфорорганических пестицидов на систему иммунитета при острых пероральных отравлениях //Сов. мед.-1987. № 3. С. 106-108.
14. Арипова Т. У., Маджидов А. В., Алибекова М. Г., Камалов З.С. Влияние пестицидов на продукцию интерлейкина-2 // Иммунология. 1991. № 2. С. 67-68.
15. Арион В.Я. Иммунологически активные факторы тимуса // Медиаторы иммунной системы.- М.: 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-активином // 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; Оpubл. 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 // Патологическая физиология 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., Зимина 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-тетрахлордibenзо-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 липопидом // Иммунология. 2004. № 2. С. 109-111.

95. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении. Париж, 1993. 191 с.

96. Константинов Б.А., Винницкий Л.И., Иванов В.А и др. Иммунореабилитация в кардиохирургии на примере больных с инфекционным эндокардитом // Inter. J. Immunorehabilitation. 2000. Vol. 2, №1. Р. 146-151.

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

98. Караулов А.В. Молекулярно-биологическое обоснование применения имунофана в клинической практике // Лечащий врач. 2000б. № 4. С.46-47.
99. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Евстигнеева И.В.. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции // Аллергология и иммунология. 2005. Т.6, № 2. С. 136-137.
100. Каримов И.Ф., Иванов Ю.Б., Дерябин Д.Г. Влияние тромбоцитарного катионного на биолюминесценцию и жизнеспособность рекомбинантного штамма *Escherichia coli* с клонированным *lux*-опероном *Photobacterium leiognathi* белка // Вестник ОГУ. 2009. №2. С. 138-142.
101. Корнева Е.А. Нарушение нейрогуморальной регуляции функций иммунной систем // Вест. АМН СССР. 1990. №11. С. 36-42.
102. Коробейникова Э.Н. Фотометрический метод определения 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. Перелыгин 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 ВЗ // 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., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 430 с.
169. Хаитов Р.М., Игнатъева 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., Гущин Г.В., Лесникова М.П. Нейроэндокринная система и специфические факторы иммунитета при отравлении пестицидами //Бюл. эксперим. биологии и мед. 1991.Т. 111, № 12. С. 623-624.
173. Чекнёв С.Б., Бабаева Е.Е Активность лимфоцитов человека в присутствии соединений, содержащих углеводные компоненты // Бюл. эксперим. биологии и мед. 2004. Т. 138, № 11. С. 555-558.
174. Чугунихина Н.В., Хасанова М.И. Влияние пестицидов на неспецифическую сопротивляемость организма инфекции // Гиг. и санитария. 1994. №1. С. 19-21.
175. Шафеев М.Ш. Влияние хлорофоса на некоторые показатели иммунологической реактивности организма // Изучение экстремальных состояний. Казань, 1976. С. 60-63.
176. Шилов Ю.И., Ланин Д.В. Влияние гидрокортизона на функции фагоцитирующих клеток брюшной полости крыс в условиях блокады 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. Immuntokologische Untersuchungen der Pestizide von hygienischen Standpunkt // *Zbl. Pharm. Pharmakotherap. und Laboratoriumsdiagn.* 1983. Vol. 122, № 2 (22 Jahrestag Yes. Pharmakol. und Toxicol. DDR, Neubrandenburg, 2-4, Sept., 1982), P. 154-155.

205. Desi I., Palotas M., Vetro G. et al. Biological monitoring and health surveillance of a group of greenhouse pesticide sprayers //Toxicol.Lett. 1986. Vol. 33, № 153. P. 91-105.
206. Devens B.H., Grayson H.M, Imamura T., Rodgers K.E. O,O,S-trimethyl phosphorothionate effects on immunocompetence //Pestic. Biochem. and Physiol. 1985.Vol. 24, № 2. P. 251-259.
207. Dhabhar F. S., Miller A. H., Mc Even B. S., Spenser R. L. Stress – induced in blood leukocyte distribution: A role of adrenal steroid hormones // J. Immunol.-1996. Vol. 157. № 4. P. 1638-1644.
208. Dressler D.W., Wortis H.H.. Use of antiglobulin serum to detect cells producing antibody with low hemolytic efficiency. Nature. 1965.Vol. 208. P. 859.
209. Dulis B.H., Gordon M.A., Wilson J.B. Identification of muscarinic binding sites in human neutrophils by direct binding //Molec. Pharmacol. 1979. Vol. 15, № 1.P. 28-34.
210. Dyakonova V.A., Dambaeva V.A., Dambaeva S.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells // Int. Immunopharmacol. 2004. Vol. 15, № 13. P. 1615-1623.
211. Ellman G.M., 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 assemble 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. Levamisole-induced neopterin synthesis //Immunomodulation drugs / Ann. of the N.-Y. Acad. Sci. 1993.Vol. 685.P.252-258.
240. Jerne N. K., Nordin A. A. Plaque formation in agar by single antibody producing cells //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 stężenie immunoglobulin G, A, M, W surowicy krwi procowników zatrutych 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. Acethylcholinesterase in erythrocytes and lymphocytes: its contribution to cell membrane structure and function // Experientia. 1976. Vol. 32.№ 3. P. 289.

253. Lanier L. L. Natural killer cell receptor signaling // *Curr. Opin. Immunol.* 2003. Vol. 15. P. 308-314.
254. Laskin D. L., Sunil V.R., Gardner C.R. et al. Macrophages and Tissue Injury: Agents of Defense or Destruction? // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2011. Vol. 51. P. 267-288.
255. Lee T.P., Moscati R., Park B.H. Effects of pesticides on human leukocyte functions // *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1979. Vol. 23, № 1. P. 597-601.
- 256.** Lee J. C., Lee K. M., Kim D.W., Heo D. S. Elevated TGF- 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 // *Brein. 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., Yanagisawa 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. Infect.*-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. Padgett E.L. Desparate effects of representative dithiocarbamates on selected immunological parameters in vivo and cell survival in vitro in female B6C3F1 mice / E.L. Padgett, 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. 1986b. Vol.6, № 1. P. 169.

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

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

316. Tiefenbach B., Wichner S. Dosisabhängigkeit und Mechanismus der 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. 1986b. Vol. 6, № 1. P. 169.

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

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

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

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

323. 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 // Aqat. Toxicol., 2004. Vol. 67. № 1. P. 87-103.

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