

[Забродский П.Ф., Масляков В.В., Громов М.С. Изменение гуморальных и клеточных иммунных реакций, функции Th1-, Th2-лимфоцитов и концентрации цитокинов в крови после хронической интоксикации трихлорэтиленом. Токсикологический вестник. 2015. №3. С. 28-31.](#)

П.Ф. Забродский, В.В. Масляков, М.С. Громов

ИЗМЕНЕНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ, ФУНКЦИИ TH1-, TH2- ЛИМФОЦИТОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТРИХЛОРЭТИЛЕНОМ

Саратовский филиал НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ»,
Саратов

Резюме

В экспериментах на аутбредных белых крысах установлено, что хроническая интоксикация трихлорэтиленом (30 сут, ежедневно подкожно 0,05 DL50), в большей степени снижала активность Th2-клеток по сравнению с Th1-лимфоцитами, а также гуморальные иммунные реакции по сравнению с клеточным иммунным ответом. Трихлорэтилен уменьшал содержание в крови иммунорегуляторных цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 и увеличивал концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6, незначительно повышал содержание в крови противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-13.

Ключевые слова: трихлорэтилен, Th1-,Th2-лимфоциты, иммунотоксичность, цитокины.

P.F. Zabrodskii, V.V. Maslyakov, M.S. Gromov

THE CHANGE OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE RESPONSES, FUNCTIONS OF TH1, TH2 LYMPHOCYTES AND CYTOKINE CONCENTRATIONS IN BLOOD AFTER CHRONIC INTOXICATION OF TRICHLOROETHYLENE

Saratov Branch "Samara Medical Institute" REAVIZ ", Saratov, 410004, Russia

It was established in experiments on noninbred albino rats that chronic intoxication of trichlorethylene (60 days daily subcutaneous 0,05 DL50), largely decreased humoral immune response, the function of Th2 cells, respectively, compared with cellular immune response, Th1 lymphocyte activity, decreased blood levels of cytokines IFN- γ , IL-2, IL-4, and increased concentration of IL-6, slightly raised blood levels of anti-inflammatory cytokines IL-10, IL-13.

Keywords: trichlorethylene, Th1, Th2 lymphocytes, immunotoxicity, cytokines.

Забродский Павел Францевич (Zabrodskii Pavel Franzevich), pfzabrodsky@gmail.com
Масляков Владимир Владимирович (Maslyakov Vladimir Vladimirovich).
Громов Михаил Сергеевич (Gromov Mihail Sergeevich).

Введение. Трихлорэтилен (ТХЭ трихлорэтилен, 1,1,2- трихлорэтилен, 1-хлор-2,2-дихлорэтилен, 1-хлор-2,2-дихлорэтилен, этилентрихлорид, трилен) - прозрачная

маслянистая и летучая жидкость с ароматическим запахом (запахом хлороформа), используется в производстве хладагентов, различных кислот, гербицидов. ТХЭ применяется в промышленности в качестве растворителя жиров, смол, каучука для очистки металлических деталей и изделий, для химической чистки одежды. ТХЭ является мощным наркотическим средством [1,2,3]. ТХЭ может поступать в организм через пищеварительный тракт, дыхательные пути, обладает аллергическими [4], мутагенными, канцерогенными свойствами [2,5,6,7], поражает почки [3,4,5] и печень [8,9], вызывает аутоиммунные заболевания [8,10], оказывает иммуотоксическое [1,10,11] и психотропное действие [1]. Особую опасность ТХЭ может представлять на производстве при аварийных ситуациях, когда вследствие его высокой летучести ингаляционным отравлениям может подвергнуться большое число людей [1]. Нарушения функции иммунной системы, в частности, функции Th1- и Th2-лимфоцитов и синтеза ими и другими клетками крови цитокинов, при отравлении ДХЭ с целью их целенаправленной коррекции для профилактики аллергических, инфекционных, онкологических и других заболеваний изучены недостаточно [1,8,10,11,12] .

Целью исследования являлась оценка хронического действия ТХЭ при ежедневном поступлении его в организм в дозе 0,05 DL₅₀ в течение 30 сут на иммунные реакции, функцию функции Th1- и Th2-лимфоцитов, а также на содержание в крови иммунорегуляторных, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (γ- интерферона - ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13).

Материал и методы исследования. Эксперименты проводили на беспородных белых крысах обоего пола массой 180-240 г. ТХЭ (Sigma-Aldrich) вводили подкожно ежедневно в течение 30 сут в дозе 0,05 DL₅₀ (суммарная доза 1,5 DL₅₀). DL₅₀ ТХЭ для крыс при подкожном введении составляло 4,9±0,4 г/кг. Показатели системы иммунитета оценивали общепринятыми методами в экспериментальной иммуотоксикологии и иммунологии [1,13] после хронической интоксикации ТХЭ через 30 сут после первой инъекции яда. Гуморальную иммунную реакцию к Т-зависимому антигену (эритроцитам барана - ЭБ) определяли по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке через 4 сут после иммунизации (пик продукции IgM), которую проводили внутрибрюшинно в дозе 2·10⁸ на 26 сут после первого введения ТХЭ. Аналогично оценивали гуморальную иммунную реакцию к Т-независимому брюшнотифозному Vi-антигену (Vi-Ag), отражающую функцию В-клеток и синтез IgM плазмócитами селезенки крыс. При этом проводили иммунизацию крыс Vi-Ag в дозе 8 мкг/кг [1]. Функцию Th1-лимфоцитов определяли по реакции

гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Формирование ГЗТ, исследовали у животных по приросту массы стопы задней лапы в %. Разрешающую дозу ЭБ ($5 \cdot 10^8$) вводили под апоневроз стопы задней лапы через 4 сут после иммунизации, которую проводили внутривентрально на 26 сут после первого введения ТХЭ. Реакцию ГЗТ оценивали через 1 сут [1]. Функцию Th2-лимфоцитов исследовали по числу АОК, синтезирующие IgG к ЭБ, в селезенке на пике продукции данного иммуноглобулина (на 14 сут после иммунизации) методом непрямого локального гемолиза в геле [13]. При этом крыс иммунизировали внутривентрально ЭБ в дозе $2 \cdot 10^8$ клеток на 16 сут после первого введения ТХЭ.

Оценку активности естественных клеток-киллеров (ЕКК) и антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), характеризующую функцию К-клеток, осуществляли спектрофотометрическим методом через 30 сут после первого введения ТХЭ [1]. При этом для определения АЗКЦ иммунизацию ЭБ (10^8 клеток) проводили за 4 сут до последнего введения ТХЭ (на 26 сут).

Функцию Th1- и Th2-лимфоцитов оценивали также по концентрации интерферона- γ (ИФН- γ) и ИЛ-4 соответственно в плазме крови крыс через 30 сут после первой инъекции ТХЭ методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits MyBioSource) в соответствии с инструкциями изготовителя. Аналогично определяли концентрацию иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4), провоспалительного цитокина (ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13) [14] исследовали в плазме крови крыс через 30 сут после первой инъекции ТХЭ. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p=0,05$

Результаты и обсуждение. Хроническая интоксикация ТХЭ при ежедневном введении токсиканта в дозе $0,05 \text{ DL}_{50}$ вызывала снижение гуморального иммунного ответа к Т-зависимому (АОК к ЭБ, IgM), Т-независимому (АОК к Vi-Ag, IgM) антигенам, активности ЕКК и АЗКЦ соответственно в 1,52; 1,65; 1,33 и 1,41; раза ($p<0,05$). Полученные данные позволяют полагать, что клеточные иммунные реакции при хроническом воздействии ТХЭ поражаются в меньшей степени, чем гуморальный иммунный ответ.

Таблица 1

Влияние хронической интоксикации трихлорэтиленом в течение 30 сут (ежесуточная доза - 0,05 DL₅₀) на гуморальные и клеточные иммунные реакции у крыс (M $\pm$ m, n = 7-11)

Показатели	Контроль	ТХЭ
АОК к ЭБ (IgM), 10 ³	44,3 $\pm$ 4,5	29,1 $\pm$ 3,1*
АОК к Vi-Ag (IgM), 10 ³	31,3 $\pm$ 3,2	18,8 $\pm$ 2,0*
Активность ЕКК, %	25,5 $\pm$ 2,7	19,2 $\pm$ 1,8*
АЗКЦ, %	13,0 $\pm$ 1,4	9,2 $\pm$ 1,0*

* -p<0,05 по сравнению с контролем.

После хронической интоксикации ТХЭ (табл. 2) отмечалась редукция функции Th1- и Th2-лимфоцитов, оцениваемой соответственно по реакции ГЗТ и гуморальному иммунному ответу (числу АОК к ЭБ, IgG) в 1,47 и 1,79 раза (p<0,05). Это позволяет полагать, что под влиянием ТХЭ в большей степени поражается функция Th2-лимфоцитов (а также связанная с ней продукция плазмócитами IgG) по сравнению действием ТХЭ на Th1-лимфоциты.

Хроническое отравление ТХЭ вызывало существенное уменьшение (p<0,05) в крови крыс концентрации ИФН- γ (иммунорегуляторного цитокина) и ИЛ-4 (иммунорегуляторного и, в определенных случаях, противовоспалительного цитокина) [14] соответственно в 1,95 и 2,74 раза (p<0,05) раза (табл. 3). При этом соотношение ИФН γ /ИЛ-4 в контроле составляло 7,8 $\pm$ 0,6, а после действия ТХЭ - 10,9 $\pm$ 0,7. Увеличение этого соотношения [1] подтверждает супрессию активности Th2-лимфоцитов в большей степени, чем Th2-клеток при воздействии ТХЭ.

Таблица 2

Влияние хронической интоксикации трихлорэтиленом в течение 30 сут (ежесуточная доза - 0,05 DL₅₀) на функцию Th1- и Th2- лимфоцитов у крыс (M $\pm$ m, n = 7-11)

Группа	Функция Th1-лимфоцитов	Функция Th2-лимфоцитов
	ГЗТ, %	АОК к ЭБ (IgG), 10 ³
Контроль	37,0 $\pm$ 3,5	54,3 $\pm$ 5,6
Трихлорэтилен	25,1 $\pm$ 2,6*	30,3 $\pm$ 3,3

* -p<0,05 по сравнению с контролем.

После хронической интоксикации ТХЭ (табл. 3) уменьшалась концентрация в крови ИЛ-2 (иммунорегуляторного цитокина) в 1,89 раза ($p<0,05$), увеличивалось содержание ИЛ-6 (провоспалительного цитокина) ИЛ-10 и ИЛ-13 (антивоспалительных цитокинов) соответственно в 1,38 ($p<0,05$), 1,29 ($p>0,05$) и 1,34 раза ($p>0,05$).

Таблица 3

Влияние хронической интоксикации трихлорэтиленом в течение 30 сут (ежесуточная доза - 0,05 DL₅₀) на содержание цитокинов в крови крыс, пг/мл (M $\pm$ m, n=8)

Цитокины	Контроль	ТХЭ
ИФН- γ	917 $\pm$ 98	470 $\pm$ 50*
ИЛ-2	1100 $\pm$ 115	582 $\pm$ 65*
ИЛ-4	118 $\pm$ 12	43 $\pm$ 6*
ИФН γ /ИЛ-4	7,8 $\pm$ 0,6	10,9 $\pm$ 0,7*
ИЛ-6	74 $\pm$ 8	102 $\pm$ 10*
ИЛ-10	468 $\pm$ 48	603 $\pm$ 62
ИЛ-13	125 $\pm$ 13	167 $\pm$ 17

*- $p<0,05$ по сравнению с контролем.

Полученные данные позволяют полагать, что снижение активности Th2-клеток по сравнению с Th1- лимфоцитами может приводить к развитию микробной инфекции (основная защитная роль выполняется Th2-лимфоцитами и связанными с ними плазмócитами, синтезирующими IgG) с большей вероятностью, чем вирусной инфекции (основная защитная роль наряду с другими клетками, ЕКК и К-клетками принадлежит Th1-лимфоцитам) [1,13,15].

Редукция концентрации в крови ИФН- γ обусловлена поражением ТХЭ Th1-лимфоцитов, а также ЕКК, К-клеток, осуществляющих АЗКЦ, цитотоксических Т-лимфоцитов [16]. Уменьшение в крови после хронической интоксикации ТХЭ ИЛ-2 свидетельствует о супрессии его продукции Т-клетками, в том числе, и лимфоцитами Th0- и Th1-типа, снижении пролиферации Т- и В-клеток, активности ЕКК и АЗКЦ [17]. Снижение в крови ИЛ-4 обусловлено поражением ТХЭ преимущественно Th2-лимфоцитов [1,13,14], а увеличение ИЛ-6 характеризует активацию его синтеза макрофагами, моноцитами [18], связанного с воспалительными изменениями в печени и почках вследствие поражения их ТХЭ и продуктами его метаболизма [4,5,8,9], многие из которых токсичнее ТХЭ (дихлорацетилхлорида, дихлоруксусной кислоты, трихлорацетальдегида, трихлоруксусной кислоты, трихлорэтанола, N-(гидроксиацетил)этаноламина, трихлорэтандиола, щавелевой кислоты) [1,6].

Статистически незначимое повышение в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и ИЛ-13 под влиянием ТХЭ, по-видимому, обусловлено компенсаторной реакцией CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ регуляторных Т-клеток, на поражение ТХЭ лимфоцитов, моноцитов и макрофагов [19,20,21]. Увеличение ИЛ-13 может нарушать модуляция данным цитокином аллергических реакций, а также апоптоза или роста опухолевых клеток [21].

Таким образом, иммунотоксическое действие ТХЭ сопровождается снижением гуморальных и клеточных иммунных реакций, нарушением продукции цитокинов лимфоцитами и другими клетками крови. Эти изменения обусловлены иммунотоксическим действием яда и его метаболитов. Механизмами нарушения функции клеток системы иммунитета после хронической интоксикации ТХЭ могут являться инициация перекисного окисления липидов мембран иммуноцитов, повреждение генома и ингибирование их различных энзимов, протоноформное разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования и др. [1,10,22].

Выводы. 1. Хроническая интоксикация трихлорэтиленом в течение 30 сут при ежедневной дозе, составляющей 0,05 DL₅₀, в большей степени уменьшает активность Th2-клеток по сравнению с Th1-лимфоцитами, а также гуморальные иммунные реакции по сравнению с клеточным иммунным ответом.

2. После хронического отравления трихлорэтиленом уменьшалось содержание в крови цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, увеличивалась концентрация ИЛ-6, незначительно повышалось содержание в крови ИЛ-10, ИЛ-13.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (для русскоязычной части статьи)

1. *Забродский П.Ф., Мандыч В.Г.* Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов: СВИБХБ; 2007.
2. *Rusyn I., Chiu W.A., Lash L.H., Kromhout H., Hansen J., Guyton K.Z.* Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. *Pharmacol. Ther.* 2014;141(1):55-68.
3. *Yoo H.S., Bradford B.U., Kosyk O., Uehara T., Shymonyak S., Collins L.B. et al.* Comparative analysis of the relationship between trichloroethylene metabolism and tissue-specific toxicity among inbred mouse strains: kidney effects. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2015;78(1):32-49.
4. *Zhang J., Zha W., Wang F., Jiang T., Xu S., Yu J. et al.* Complement activation and liver impairment in trichloroethylene-sensitized BALB/c mice. *Int. J. Toxicol.* 2013;32(6):431-441.

5. Kim I., Ha J., Lee J.H., Yoo K.M., Rho J. The relationship between the occupational exposure of trichloroethylene and kidney cancer. *Ann. Occup. Environ. Med.* 2014;26:12.
6. Lash L.H., Chiu W.A., Guyton K.Z., Rusyn I. Trichloroethylene biotransformation and its role in mutagenicity, carcinogenicity and target organ toxicity. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2014;762:22-36.
7. McNeil C. TCE, designated a known carcinogen, now the focus of ongoing research. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013;105(20):1518-9.
8. Gilbert K.M., Reisfeld B., Zurlinden T.J., Kreps M.N., Erickson S.W., Blossom S.J. Modeling toxicodynamic effects of trichloroethylene on liver in mouse model of autoimmune hepatitis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014;279(3):284-93.
9. Yaqoob N., Evans A., Foster J.R., Lock E.A. Trichloroethylene and trichloroethanol-induced formic aciduria and renal injury in male F-344 rats following 12 weeks exposure. *Toxicology.* 2014;323:70-7.
10. Gilbert K.M., Nelson A.R., Cooney C.A., Reisfeld B., Blossom S.J. Epigenetic alterations may regulate temporary reversal of CD4(+) T cell activation caused by trichloroethylene exposure. *Toxicol. Sci.* 2012;127(1):169-78.
11. Boverhof D.R., Krieger S.M., Hotchkiss J.A., Stebbins K.E., Thomas J., Woolhiser M.R. Assessment of the immunotoxic potential of trichloroethylene and perchloroethylene in rats following inhalation exposure. *J. Immunotoxicol.* 2013;10(3):311-20.
12. Wang F., Zha W.S., Zhang J.X., Li S.L., Wang H., Ye L.P. *et al.* Complement C3a binding to its receptor as a negative modulator of Th2 response in liver injury in trichloroethylene-sensitized mice. *Toxicol. Lett.* 2014;229(1):229-39.
13. Roitt I., Brostoff J., Male D. *Immunology.* Moscow: Mir; 2000 (in Russian).
14. Becker K.L., Nysten E.S., White J.C., Muller B., Snider R.H. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(4):1512-25.
15. Asquith B., Zhang Y., Mosley A.J., Lara C.M. Wallace DL, Worth A. *et al.* In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(19):8035-40
16. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv. Immunol.* 2007;96:41-101.
17. Nelson B.H. Interleukin-2 signaling and the maintenance of self-tolerance. *Curr. Dir. Autoimmun.* 2002;5:92-112.

18. Hashmi AM, Butt Z, Umair M. Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence. J. Pak. Med. Assoc. 2013; 63 (7): 899-906.
19. Said E.A., Trautmann L., Dupuy F. , Zhang Y., Shi Y., El-Far M., Hill B.J. et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+ T cell activation during HIV infection. Nat. Med. 2010; 16(4): 452-59.
20. Smith A.J., Humphries S.E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. Cytokine Growth Factor Rev. 2009;20(1):43-59.
21. Wynn T.A. IL-13 effector functions. Annu. Rev. Immunol. 2003;21:425-56.
22. Курляндский Б.А., Филов В.А., ред. Общая токсикология. М.: Медицина; 2002.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (для англоязычного блока статьи)

1. Zabrodskii P.F., Mandych V.G. Immunotoxicology of xenobiotics. Saratov; 2007 (in Russian).
2. Rusyn I., Chiu W.A., Lash L.H., Kromhout H., Hansen J., Guyton K.Z. Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. Pharmacol. Ther. 2014;141(1):55-68.
3. Yoo H.S., Bradford B.U., Kosyk O., Uehara T., Shymonyak S., Collins L.B. et al. Comparative analysis of the relationship between trichloroethylene metabolism and tissue-specific toxicity among inbred mouse strains: kidney effects. J. Toxicol. Environ. Health A. 2015;78(1):32-49.
4. Zhang J., Zha W., Wang F., Jiang T., Xu S., Yu J. et al. Complement activation and liver impairment in trichloroethylene-sensitized BALB/c mice. Int. J. Toxicol. 2013;32(6):431-41.
5. Kim I., Ha J., Lee J.H., Yoo K.M., Rho J. The relationship between the occupational exposure of trichloroethylene and kidney cancer. Ann. Occup. Environ. Med. 2014;26:12.
6. Lash L.H., Chiu W.A., Guyton K.Z., Rusyn I. Trichloroethylene biotransformation and its role in mutagenicity, carcinogenicity and target organ toxicity. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2014;762:22-36.
7. McNeil C. TCE, designated a known carcinogen, now the focus of ongoing research. J. Natl. Cancer Inst. 2013;105(20):1518-9.
8. Gilbert K.M., Reisfeld B., Zurlinden T.J., Kreps M.N., Erickson S.W., Blossom S.J. Modeling toxicodynamic effects of trichloroethylene on liver in mouse model of autoimmune hepatitis. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2014;279(3):284-93.

9. *Yaqoob N., Evans A., Foster J.R., Lock E.A.* Trichloroethylene and trichloroethanol-induced formic aciduria and renal injury in male F-344 rats following 12 weeks exposure. *Toxicology*. 2014;323:70-7.
10. *Gilbert K.M., Nelson A.R., Cooney C.A., Reisfeld B., Blossom S.J.* Epigenetic alterations may regulate temporary reversal of CD4(+) T cell activation caused by trichloroethylene exposure. *Toxicol. Sci.* 2012;127(1):169-78.
11. *Boverhof D.R., Krieger S.M., Hotchkiss J.A., Stebbins K.E., Thomas J., Woolhiser M.R.* Assessment of the immunotoxic potential of trichloroethylene and perchloroethylene in rats following inhalation exposure. *J. Immunotoxicol.* 2013;10(3):311-20.
12. *Wang F., Zha W.S., Zhang J.X., Li S.L., Wang H., Ye L.P. et al.* Complement C3a binding to its receptor as a negative modulator of Th2 response in liver injury in trichloroethylene-sensitized mice. *Toxicol. Lett.* 2014;229(1):229-39.
13. *Roitt I., Brostoff J., Male D.* Immunology. Moscow: Mir; 2000 (in Russian).
14. *Becker K.L., Nylen E.S., White J.C., Muller B., Snider R.H.* Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(4):1512-25.
15. *Asquith B., Zhang Y., Mosley A.J., Lara C.M. Wallace DL, Worth A. et al.* In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(19):8035-40
16. *Schoenborn J.R., Wilson C.B.* Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv. Immunol.* 2007;96:41-101.
17. *Nelson B.H.* Interleukin-2 signaling and the maintenance of self-tolerance. *Curr. Dir. Autoimmun.* 2002;5:92-112.
18. *Hashmi AM, Butt Z, Umair M.* Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence. *J. Pak. Med. Assoc.* 2013; 63 (7): 899-906.
19. *Said E.A., Trautmann L., Dupuy F., Zhang Y., Shi Y., El-Far M., Hill B.J. et al.* Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+ T cell activation during HIV infection. *Nat. Med.* 2010; 16(4): 452-59.
20. *Smith A.J., Humphries S.E.* Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(1):43-59.
21. *Wynn T.A.* IL-13 effector functions. *Annu. Rev. Immunol.* 2003;21:425-56.
22. *Kurliandskiĭ B.A. Filov V.A., eds.* General Toxicology. Moscow: Medicina; 2002 (in Russian).

