

П.Ф. Забродский

**ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЯДОВ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Издательство

Саратовского медицинского университета

1998

УДК (615. 015. + 615. 91) : 616 - 097.3 (024)

З 12

Забродский П. Ф. Иммуотропные свойства ядов и лекарственных средств. - Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 1998.- 214с.

Монография посвящена изучению иммуотропных свойств токсичных химических веществ (ТХВ) и лекарственных средств. Представлены современные взгляды на механизмы иммуотоксических эффектов ТХВ и ряда фармакологических препаратов. Рассмотрены вопросы фармакологической коррекции постинтоксикационных иммунодефицитных состояний.

Для врачей - токсикологов, иммунологов, терапевтов, гигиенистов, биологов, экологов, студентов медицинских вузов.

Табл. 15. Ил.7. Библиогр. 851 назв.

Рецензенты: доктор медицинских наук профессор В. К. Парфенюк, доктор медицинских наук профессор В.Ф. Спирин, кандидат биологических наук Е. Г. Герштейн, кандидат биологических наук М. В. Накарякова.

4108000000 - 171
3_____

И 49 (03) – 98

© П. Ф. Забродский, 1998

© Саратовский медицинский

ISBN 5 - 7213 - 0173 - 2

университет, 1998

Глава 3

ИММУНОТОКСИКОЛОГИЯ ПЕСТИЦИДОВ

В данной главе представлены экспериментальные и клинические материалы о влиянии на систему иммунитета пестицидов, не относящихся к ФОС. Иммунотоксикологическая характеристика фосфорорганических соединений приведена в первой главе.

Из большой группы пестицидов инсектициды, гербициды и фунгициды (как наиболее обширную ее часть) объединяют в фитосанитарные продукты, широко применяющиеся при выращивании сельскохозяйственной продукции и способные приводить как к острым, так и хроническим отравлениям. Кроме того, ряд из них используется с растворителями, токсичность которых нуждается в особом изучении. Фитосанитарные продукты способны вызывать различные аллергические реакции: экзему, дерматиты, конъюнктивит, астму [27].

При исследовании хлорорганических пестицидов установлено, что при введении внутрь в дозах $1/200$ ЛД₅₀ (соответственно 200 мкг/кг, 15 мкг/кг, 10 мкг/кг гексахлорциклогексана, дихлордифенилтрихлорметилметана и полихлорпинена) у крыс усиливается развитие гуморального иммунного ответа и реакции ГЗТ на эритроциты барана (ЭБ). Усиление иммунных реакций наблюдалось в течение 5 и 30 сут, при более длительном введении стимулирующий эффект пестицидов возрастал [15]. Вероятно, эффект стимуляции характерен для малых доз препаратов, там как в основном обширный массив иммунотоксикологических данных о действии пестицидов свидетельствует о противоположном эффекте.

У мышей BALB/c при применении хлордана в дозе 8 мг/кг ежедневно в течение 19 сут внутримышечно на 60% снижалась реакция ГЗТ. Меньшая доза (0,16 мг/кг) при той же экспозиции не вызывала изменения исследованной реакции, а при дозах 0,16 и 8 мг/кг отсутствовали сдвиги со стороны Т-зависимого гуморального иммунного ответа на ЭБ [60]. Выявлено ослабление клеточной иммунной реакции (ГЗТ к оксазолону), и усиление бластогенного ответа лимфоцитов [22] и снижение клеточноопосредованного иммунитета к вирусу гриппа у мышей [23]. Хлордан *in vitro* в микромолярных концентрациях резко подавляет бласттрансформацию как В-, так и Т-лимфоцитов, а также

продукцию АОК. Слабое проявление иммуносупрессивных свойств хлордана *in vivo* обусловлено активным связыванием его с сывороткой крови [36].

В условиях *in vitro* показано, что γ -хлордан в дозах от 0,1 до 100 мкг/мл вызывает резкое подавление гуморального и клеточного иммунного ответа спленоцитов мышей. Иммунодепрессивное действие носит дозозависимый характер и наиболее выражено при изучении ответа в смешанной культуре. Клеточный ответ по сравнению с антителопродукцией ослаблен в большей степени. Показано, что добавление сыворотки крови человека к культуре клеток костного мозга мышей предотвращает ингибирующее действие γ -хлордана на включение радиоактивной метки в эти клетки. Авторы делают вывод о неспособности яда вызывать иммуносупрессию *in vivo* либо в связи с метаболизмом его в организме, либо вследствие связывания с белками крови [37].

Обширные исследования иммунотоксичности ДДТ показали, что данное соединение способно значительно снижать массы тимуса и селезенки у кур (100 ppm, перорально в течение 40 сут) соответственно на 35 и 45%. При этом масса сумки Фабрициуса увеличивалась на 20% [52]. Антителообразование под влиянием ДДТ (200 ppm, внутрь, в течение 35 дней), оцениваемое по Т-зависимому антителообразованию к овоальбумину, снижалось на 30% [66]. При использовании других антигенов, доз яда, видов животных либо не отмечали эффекта [52], либо регистрировали эффект супрессии [66], либо констатировали увеличение гуморального иммунного ответа (крысы Wistar,

40 мг/кг ежедневно в течение 60 сут, перорально). В отношении клеточного иммунитета отмечалось как увеличение реакции ГЗТ у крыс Wistar на бычий сывороточный альбумин (40 мг/кг ежедневно, перорально, в течение 60 дней) [44], так и снижение исследованной реакции на туберкулин у кроликов

(150 ppm, перорально, в течение 4 недель) на 60-75% [21]. Отмечали снижение хемотаксиса лейкоцитов у людей (10 мкМ, *in vitro*) на 23% под влиянием ДДТ [42]. Аналогичные данные отмечались в отношении НРО, оцениваемой по течению экспериментальной инфекции у мышей [25]. ДДТ способен индуцировать аллергический контактный дерматит у людей [63]. Описано усиление иммунотоксичности данного пестицида, связанного с липопротеином, при переработке его макрофагами по сравнению с использованием интактного ДДТ [39].

Дильдрин в дозе 50 ppm при пероральном введении вызывал у кроликов снижение Т-зависимого гуморального иммунного ответа [67] и изменение устойчивости к экспериментальной инфекции у уток [32]. При инкубации перитонеальных нейтрофилов крыс с дильдрином при 37°C при концентрации 10 мкМ существенно увеличивалось высвобождение перекисей. При концентрации 35 мкМ этот эффект достигал максимума, причем в данном процессе активации нейтрофилов существенную роль играет Са [34]. Установлено транзитное торможение реактивности лимфоцитов в смешанной культуре у мышей, вызванное дильдрином, причем инсектицид влияет на способность Т-клеток распознавать чужеродный антиген, но не влияет на процессы клеточной пролиферации [35]. Дильдрин снижал у мышей процессирование антигена, фагоцитарную активность макрофагов, гуморальный иммунный ответ на ЭБ [30]. В сублетальной дозе данный препарат подавлял активность фагоцитоза, бактерицидные свойства макрофагов, их способность к переработке антигена, уменьшал внутриклеточную резистентность к индуцированному вирусом цитолизу. В то же время дильдрин мало или вообще не влиял на жизнеспособность клеток, генерацию ими супероксидного аниона и увеличение их количества в брюшной полости после химической или иммунологической активации [40]. Эндрин в опытах *in vitro* на лейкоцитах человека при концентрации 10 мкМ снижал хемотаксис на 23% [42].

В экспериментах на мышах гептахлор приводил к увеличению лимфоидного индекса сумки Фабрициуса на 28% при пероральном введении яда в дозе 1 ppm в течение 3-8 недель [53].

Линдан (γ -гексахлорциклогексан) первоначально стимулировал иммунореактивность, повышая синтез Ig M (150 ppm, перорально в течение месяца) [21], но затем вызывал иммунодепрессию. При этом blastogenesis лимфоцитов тормозился ингибитором кальциевых каналов верапамилом и ингибитором кальмодулина трифторперазином [48]. Дозозависимое изменение клеточного и гуморального иммунитета (ГЗТ, реакции бласттрансформации тимоцитов, связывания комплемента, синтеза Ig M), выражающееся в первоначальной стимуляции и последующей супрессии иммунного ответа, сопровождается отсутствием изменения функциональной активности макрофагов [47]. Линдан снижал Т-зависимый гуморальный иммунный ответ (12

мг/кг ежедневно, перорально, 5 дней в неделю в течение 5-6 недель) [38], ингибировал пролиферацию Т-лимфоцитов на ФГА при концентрациях 0,1 и 0,3 мМ (in vitro, 3 сут) соответственно на 12 и 50% [54].

Мирекс в опытах на курах (100 ppm, перорально, в течение 40 дней) существенно снижал массы тимуса, селезенки и сумки Фабрициуса [52], а при дозе 500 ppm в течение 5 недель вызывал супрессию Т-зависимого гуморального иммунного ответа [54]. Под влиянием токсафена у мышей при пероральном и внутриматочном введении (100, 200 ppm, в течение 8 недель) снижался Т-зависимый гуморальный иммунный ответ на бычий сывороточный альбумин. Эти же дозы при пероральном введении в той же концентрации не влияли на формирование ГЗТ. Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов у мышей под влиянием токсафена (10, 100, 200 ppm, перорально, 8 недель) снижалась соответственно на 30, 80 и 66% [20].

При интоксикации карбаматами (150 ppm, перорально, в течение 1 мес) отмечалось увеличение содержания в сыворотке крови мышей IgG1 на 300% и IgG2в на 250% [21]. На наш взгляд, данный феномен может быть обусловлен активирующим влиянием на антителообразование ацетилхолина, концентрация которого в крови и лимфоидных органах возрастает вследствие антихолинэстеразного эффекта производных карбаминовой кислоты. На формирование ГЗТ у кроликов карбарил (4-150 ppm, перорально, в течение 4 недель) влияния не оказывал [61]. In vitro (0,5 мкМ, трехдневная инкубация) данное соединение на 50% уменьшало пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную фитогемагглютинином [42]. Карбофуран, не влияя на Т-зависимый гуморальный иммунный ответ у кроликов в дозах 0,5-20 ppm (перорально в течение 4 недель), на 60-75% снижал реакцию ГЗТ на туберкулин при введении в тех же дозах [61].

При изучении иммуотропных свойств пиретроидных инсектицидов установлено снижение под влиянием этих соединений гуморального и клеточного иммунитета. Так, аллетрин (10 мкМ), циперметрин (50 мкМ, 2 дня), фенпропатрин (30 мкМ) и перметрин (50 мкМ) снижали in vitro (экспозиция 2 сут) пролиферацию В-лимфоцитов под влиянием липополисахарида соответственно на 90, 100 и 100%. Аналогичные данные получены при изучении влияния данных пиретроидов на пролиферацию Т-лимфоцитов конканавалином А [59]. Пиретроидный инсектицид дельтаметрин при введении мышам внутрь в суточ-

ной дозе 6 мг/кг в течение 84 дней либо 15 мг/кг в течение 14 дней вызывал супрессию гуморального иммунного ответа на ЭБ, уменьшение числа Т-лимфоцитов в селезенке и лимфоузлах, подавление ГЗТ, ослабление продукции ИЛ-1 перитонеальными макрофагами [45].

Инсектицид бутоксид (10 мкМ, *in vitro*, экспозиция 3 сут) в опытах на клетках человека на 25% снижал пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную ФГА, а также вызывал уменьшение хемотаксиса лейкоцитов на 42% [42]. Существенное уменьшение неспецифической резистентности организма крыс вызывает дикрезил [50].

Из регуляторов роста растений циклогексимид снижал у мышей Smiss массу тимуса при дозах 25 мг/кг (ежедневно, внутривентрально, дважды в неделю) и 50 мг/кг (условия применения те же) соответственно на 30 и 60%. Установлено также снижение гуморального Т-зависимого иммунного ответа при дозе данного соединения 12,5; 25 и 50 мг/кг (условия применения те же) соответственно на 30, 60 и 70%, который оценивали по числу АОК в селезенке мышей [51]. Аналогичные сдвиги выявлены при исследовании массы тимуса на мышах Swiss у регулятора роста растений maleic hydrazide (125-250 мг/кг, ежедневно, внутривентрально, дважды в неделю в течение 4 недель), при этом титр антител Т-зависимому антигену (ЭБ) возрастал на 250% [51].

Из фунгицидов выраженной иммуноотоксичностью обладает каптан. Выявлено в опытах на крысах Wistar снижение массы тимуса (1 г/кг ежедневно, перорально в течение 3 недель) [33]. Супрессия гуморального Т-зависимого иммунного ответа, уменьшение пролиферации В-лимфоцитов, индуцированной липополисахаридом, пролиферации Т-лимфоцитов под влиянием ФГА и Кона отмечались при использовании каптана в опытах на различных линиях крыс и у мышей BALB/c [41]. Гексахлорбензол и пентахлорфенол в зависимости от доз и вида животных вызывают как увеличение, так и уменьшение синтеза иммуноглобулинов различных классов, а также снижение или увеличение антиинфекционной неспецифической резистентности организма к различным микроорганизмам [43, 46, 64].

Введение фунгицида динокапа мышам в дозе 25 мкг/кг в течение 12 сут приводило к уменьшению массы тела, содержания клеток в тимусе и возрастанию массы селезенки. Происходило торможение бласттрансформации

тимоцитов в ответ на КонА и ФГА, тогда как ответ цитотоксических Т-лимфоцитов на клетки плазмоцитомы Р815 был усилен. Под влиянием динокапа снижалась продукция IgM и IgG при иммунизации мышей ЭБ, что было обусловлено замедлением достижения пика продукции иммуноглобулинов. В условиях *in vitro* динокап (10 мкг/мл, 72 ч) ослаблял пролиферативный ответ мышинных тимоцитов на Т-митогены. При этом депрессивный эффект выявлялся уже через 30 мин после контакта с ядом [58].

Показано, что у животных с иммуносупрессией, обусловленной многократным поступлением пиретроида суми-альфа, тималин оказывает нормализующее воздействие на показатель гуморального и клеточного иммунитета [11]. Это является косвенным свидетельством преимущественного нарушения функции в основном Т-клеток. Пиретроидный инсектицид фенвалерат *in vitro* в дозах 2-50 мкг/мл вызывал появление фигур С-митоза (т.е. тормозил нормальный митоз). Это торможение носило в целом дозозависимый характер. Торможение митоза подтверждало отсутствие фигур анафазы и телофазы [24].

Гербицид атразин при введении мышам внутрижелудочно в дозах от 0,50 до 1,64 ЛД₅₀ не изменял число клеток в селезенке и их жизнеспособность, не влиял на содержание Т-лимфоцитов с фенотипами L3T4⁺ и Lyt-2⁺ и на активность пролиферации лимфоцитов, стимулированных ФГА, Кон А и митогеном лаконоса, а также на продукцию спленocyтaми ИЛ-2. Атразин вызывал умеренное снижение первичного гуморального иммунного ответа на ЭБ и ослаблял ответ Т-клеток на аллоантиген в смешанной культуре. В дозе 1/2 и 1/16 ЛД₅₀ атразин стимулировал фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов. Нормализация иммунологических показателей наступала через 14-40 сут после введения исследованного гербицида [31].

Установлено, что воздействие гербицида прометрина на лимфоциты человека повышало частоту сестринских хроматидных обменов, при этом частота хромосомных aberrаций достоверно возрастала с повышением концентрации прометрина. В целом данный гербицид обуславливает генетический риск для здоровья человека [62].

При действии гербицида ликурона в течение 6 мес ежедневно перорально в дозе 10 МДУ повышался уровень лизоцима в сыворотке крови, снижалось содержание комплемента и циркулирующих иммунных комплексов, количество

катионных белков лейкоцитов, угнетался фагоцитоз, индуцировался Т-иммунодефицит. В тимусе наблюдались признаки акцидентальной инволюции, а в лимфоузлах, селезенке и пейеровых бляшках - плазматизация. Тимогемин (5 подкожных инъекций по 0,2 мг) оказывал репарационно-регуляторный эффект [17].

Наиболее распространенный в сельском хозяйстве гербицид 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4 Д) у крыс линии Y59 угнетал ранний первичный гуморальный ответ (на 15-й день) и вторичный иммунный ответ (на 21-й день). Гербицид снижал и клеточный иммунный ответ: отмечался значительно меньший прирост массы подколенных лимфоузлов по сравнению с контролем после инъекций облученных аллогенных лимфоцитов [55]. В экспериментах на животных показано, что 2,4 Д уменьшает реакцию трансплантат против хозяина, функцию естественных киллеров, макрофагов, гуморальный иммунный ответ [9].

Под влиянием гербицида 2,4 Д (аминной соли) происходит образование противотканевых антител в сыворотке крови крыс при воздействии данного соединения, конъюгированного с альбумином. Причем наибольший иммунный ответ наблюдался к 15-24-му дню введения гербицида. Аномальный антиген обнаружен в области преципитации γ -глобулинов, он способен взаимодействовать и с антителами к 2,4 Д. Сывороточный альбумин при действии данного гербицида представляет собой комплекс 2,4Д - белок [8].

Гербицид толуин, растворенный в диметилсульфоксиде в виде 2,5% раствора, при подкожном введении в течение 5 дней морским свинкам в дозах 1,2 и 2,5 мг/кг уменьшал относительное и абсолютное число Т-лимфоцитов соответственно в 2,0 и 1,5 раза без существенного изменения В-лимфоцитов только при максимальной дозе. При этом функция Т-лимфоцитов уменьшалась в 1,3 раза.

Малая доза гербицида симазана у крыс Wistar (0,001 ЛД₅₀) через 1 мес увеличивала сывороточную активность лизоцима, снижала титр гемагглютининов, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс и бактерицидную активность сыворотки крови. При этом относительное содержание Т-лимфоцитов уменьшалось, а В-клеток и нулевых лимфоцитов - увеличивалось [6].

Гербицид лассо, активным началом которого является алахлор, *in vitro* при концентрациях от 0,1 мкМ до 1 мкМ не влиял на пролиферацию лимфо-цитов, индуцированную митогенами и антигенами, на синтез антител, на пролиферацию цитотоксических Т-клеток, а также на активность интактных активированных лимфокином естественных киллеров [29].

Хлорталонил, применяемый в сельском хозяйстве, обладает аллергизирующими свойствами, способен вызывать кожные реакции гиперчувствительности, изменения в респираторной системе по типу феномена Артюса. Аллергическую реакцию возможно пассивно перенести сенсibilизированными лимфоцитами [65].

Пестицид цитраль при хроническом воздействии в экспериментах на мышах вызывал снижение ядродержащих клеток в тимусе и лимфоузлах, у некоторых животных отмечали дегенеративные изменения клеток костного мозга. Содержание клеток в селезенке не изменялось [55].

При исследовании групп населения хлопкосеющих районов Узбекистана установлено, что интоксикация пестицидами сопровождается резким угнетением продукции Т-ростовых факторов (ИЛ-2), причем наиболее выраженное угнетение регистрируется у подростков. При интоксикациях пестицидами у человека отмечается преимущественное угнетение активности естественных клеток-киллеров (ЕКК), которое регистрируется во всех возрастных группах. Супрессия активности ЕКК обусловлена как уменьшением функционально зрелых клеток, так и уменьшением абсолютного количества их предшественников [2]. Хлорсодержащие пестициды вызывают угнетение ИЛ-2 у мышей. При этом супрессия выработки ИЛ-2 у мышей проявляется независимо от H-2 генотипа и носит транзиторный характер [3].

Хлорорганические пестициды (трихлорфенол, хлорфеноксиринколин) подавляют продукцию IgE к овоальбумину у мышей с максимальным эффектом в костном мозге. У рабочих, контактирующих с данными соединениями менее 1 года, наблюдается снижение процента лиц с повышенной IgE -продукцией. Длительный (более 1 года) производственный контакт с изученными веществами приводит к гипериммуноглобулинемии по классу IgE [14]. У мышей самцов при внутрижелудочном введении инсектицида банкола однократно в дозе 0,5 ЛД₅₀ (250 мг/кг) и 0,1 ЛД₅₀ (50 мг/кг) в течение 10 сут отмечено снижение

пролиферативной активности клеток костного мозга и тимуса, свидетельствующее об ослаблении функционального состояния иммунной системы [5].

В опытах на мышах пестицид альдикарб (0,1-100 мг/кг, внутрибрюшинно в течение 7 дней ежедневно) подавлял антителозависимую опосредованную макрофагами цитотоксичность в отношении опухолевых клеток, причем эта супрессия зависела от дозы яда [57]. Однократное введение мышам альди-карба внутрибрюшинно (10^{-1} - 10^{-9} М) приводило к снижению функции макрофагов. Они теряли способность стимулировать аутореактивные Т-клетки. Это влияние не было связано со снижением экспрессии Ia антигенов. Экзогенный ИЛ-1 полностью восстанавливал стимулирующую функцию макрофагов, обработанных альдикарбом. Вероятно, данное соединение способно селективно супрессировать стимулирующую активность макрофагов, ингибируя опосредованный ИЛ-1 сигнал для Т-клеток без прямого влияния на их функцию [26].

Пестицид фазолон у крыс самцов в дозе 80 мг/кг в течение 10 сут вызывал повышение количества Т-клеток, кроме того активировалась реакция розеткообразования [4].

У рабочих-овощеводов установлено увеличение частоты аберрантных метафаз у лиц, имеющих прямой контакт с пестицидами. Абберрации имели высокую частоту у людей, живущих на территории овощеводческих хозяйств, но не имеющих прямого контакта с пестицидами [19].

Пероральное воздействие на организм крыс в течение длительного времени малых доз гербицидов (дивата, симазина и линурана) приводило к существенному подавлению факторов неспецифической защиты, наряду со стимуляцией некоторых из них, формированию Т-зависимого иммунодефицита с проявлением аутоенсибилизации в сочетании с гиперчувствительностью немедленного и замедленного типов [16].

Пестицид сульфазин подавлял первичный иммунный ответ, незначительно усиливал ГЗТ, нарушал кооперацию Т- и В-клеточного звена иммунитета [1].

При остром отравлении морских свинок децисом, фозалоном и изофеном отмечено относительное и абсолютное уменьшение количества Т-розеткообразующих лимфоцитов и бласттрансформации лимфоцитов. Децис и фо-

залон активировали В-систему иммунитета, повышая количество в периферической крови В-розеткообразующих лимфоцитов и содержание IgG и IgA. Концентрация IgM не изменялась [10].

При остром, подостром и субхроническом воздействии пестицида мекапропа (феноксиалкановой кислоты) установлены дегенеративные изменения в тимусе, селезенке и лимфатических узлах. Предполагают, что это результат химического стрессорного воздействия. При этом усиление эритропоэза рассматривается, как реакция на вызванную ядом анемию [49].

Показано, что двух- и четырехмесячное введение морским свинкам ценеба (12,5 мг/кг), трибуфона (5 мг/кг) и севина (1,5 или 15 мг/кг) способствовало удлинению скорости отторжения трансплантата и торможению анафилактической реакции. При шестимесячном введении эти показатели нормализовались [28].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что у лиц связанных с действием пестицидов нарушается функция системы иммунитета, возможно отрицательное влияние ядов на плод и потомство [7, 13, 18].

Анализ показателей иммуотоксичности различных пестицидов свидетельствуют о том, что большая часть из них обладает супрессирующим влиянием на НРО, показатели гуморального и клеточного иммунитета. Некоторые пестициды обладают способностью либо активировать некоторые гуморальные и клеточные иммунные реакции, либо не оказывают на них существенного влияния в опытах *in vivo* и *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Н.Г., Казарян К.А., Татьян М.В. Алексанян Ю.Е. Влияние сульфазина на формирование гуморального и клеточного иммунного ответа //Ред. журн. "Иммунология." М., 1987.-Деп. в ВИНТИ 14.10.87, N 7119-B87.
2. Алимова М. Т., Маджидов А. В., Камалов З.С. Естественные киллеры у лиц, длительно контактировавших с пестицидами //Иммунология.-1989.-N 6.-С. 68-70.
3. Арипова Т. У., Маджидов А. В., Алибекова М. Г., Камалов З.С. Влияние пестицидов на продукцию интерлейкина-2 // Иммунология.-1991.-N 2.-С. 67-68.
4. Бабаева Р.Ю., Полищук Э.Л. Изменение количества Т-лимфоцитов после введения пестицида "Фазалон" у животных. //Биол. клетки: Тез. респ. конф. мол. ученых, Баку, 11-13 мая, 1989: Посвящается 70-летию образ. Азерб. гос. ун-та.-Баку, 1989.-С.13.

5. Бардик Ю.В. Влияние банкола на пролиферативные процессы в органах иммунной системы мышей /Химия, применение и механизм действия инсектицидов и акарицидов: Тез. докл. Всес. совещ. [Москва], 3-5 дек., 1990.-М., 1990.-С. 70.
6. Барштейн Ю.А., Палий Г.К., Персидский Ю.В. и др. Иммунофармакологический анализ длительной интоксикации малыми дозами гербицида симазана //Бюл. эксперим. биол.-1991.-N 12.-С. 657-659.
7. Джаббаров Р.Д., Тухтаев Ф.К. Иммунологический статус у лиц, контактирующих с пестицидами //Актуал. вопр. аллергол. и иммунол. в арид. зоне: Тез. докл. конф. аллергол. и иммунол. /Туркм. науч. о-во аллергол. и иммунол.-Ашхабад, 1991.-С 15.
8. Жамсаранова С.Д., Бадмаева Д.Б., Сперанская Т.Д. Действие гербицида 2,4-Д (аминной соли) на иммунологическую реактивность животных //Гиг. и сан.-1983.-N 5.-С. 73-74.
9. Жамсаранова С.Д., Лебедева С.Н. Подходы к выявлению иммунотоксикологических свойств пестицидов //Тез. докл. 1 Съезда иммунологов России, Новосибирск, 23-25 июня, 1992.-Новосибирск, 1992.-С. 160-161.
10. Искандаров А.И., Садыкова Н.Д., Сирота А.Р. Состояние некоторых показателей иммунологического статуса экспериментальных животных при остром отравлении пестицидами //Докл АН Уз ССР.-1989.-N 11.-С. 59-60.
11. Кузьминский С.Н. Нарушения иммунной реактивности при интоксикации пиретрои-дом суми-альфа //Врачебное дело.-1992.-N 9.-С. 88-90.
12. Николаев А.И., Туляганов С.Р., Султанкулов А., Рихсиева С.И. Изменение клеточных и гуморальных факторов иммунитета у морских свинок под влиянием нового гербицида толуина //Докл. АН Уз ССР.-1988.-N 12.-С. 54-55.
13. Павлов А.В., Борисенко Н.Ф., Гулянный В.С., Григорьев В.А. К проблеме влияния пестицидов на здоровье (обзор) //Гигиена и сан.-1991.-N 4.-С. 60-63.
14. Польшнер А. А., Власов Л. А., Сюсюнин М. Ю. и др. Изучение действия хлор- и фосфорорганических соединений на продукцию IgE в эксперименте и при иммуноэпидемиологических исследованиях //Иммунология.-1991.-N 4.-С. 31-34.
15. Прокопенко Л.Г., Курцева Т.В., Конопля А.И. и др. Влияние хлорорганических пестицидов на развитие гуморального иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа у крыс //Курский ордена Трудового Красного Знамени гос. мед. ин-т. М-ва здравоохранения РСФСР, Курск, 1987.-Деп. в ВИНТИ N 5232-B87.
16. Пушкарь М.С. Профилактический эффект применения цитомединов в условиях длительной интоксикации малыми дозами пестицидов //Иммунная дисфункция /Алма-Атинский ин-т усовершенств. врачей.-Алма-Ата, 1990.-С. 20-26.
17. Пушкарь М.С., Якубовский М.М. Иммуномодуляторы в коррекции систем защиты при интоксикации гербицидом линуроном //1-й Всес. иммунол. съезд, Сочи, 15-17 нояб., 1989: Тез. секц. и стенд. сообщ. Т. 1.-М., 1989.-С. 360.

18. Саидов М.Э., Орадовская И.В., Мартынов А.И. Клинико-иммунологическая оценка состояния иммунной системы у рабочих химического производства //Иммунология.-1990.-N 5.-С. 38-41.
19. Фаттаев М.Д. Хромосомные aberrации в лимфоцитах у рабочих-овощеводов //Гигиена труда и проф. заболеваний.-1991.-Т. 11, С. 42.
20. Allen A. L., Koller L. D., Pollock I. A. Effect of toxaphene exposure on immune responses in mice //J. Toxicol and Environ. Health.-1983.-Vol. 11, N 1.-P. 61-69.
21. Andre F., Gillon F., Andre C. et al. Pesticide-containing diets augments anti-sheep red blood cell non reaginic antibody responses in mice but may prolong murine infection with *Giardia muris* //Environ. Res.-1983.-Vol. 32.-P. 145.
22. Barnett J.B., Holcomb D., Menna J.H., Soderberg L.S.F. The effect of prenatal chlordane exposure on specific anti-influtnza cell-mediated immunity //Toxicol. lett.-1985.-Vol. 25, N 3.-P. 229-238.
23. Barneff J.B., Soderberg L.S.F., Menna J.H. The effect of prenatal chlordane exposure on the delayed hypersensitivity response of BALB/c mice //Toxicol. lett.-1985.-Vol. 25, N 2.-P. 173-183.
24. Carbonell e., Puig M., Xamena N. et al. Mitotic arrest induced by fenvalerate in human lymphocyte cultures //Toxicol. lett.-1989.-Vol. 48, N 1.-P. 45-48.
25. Crocker G.F.S., Ozere R.L., Safe H.S. et al. Letal interaction of ubiquitous insecticide carriers with virus //Science.-1976.-Vol. 192.-P. 1251-1253.
26. Dean T.N., Selvan R.S., Misra H.P. et al. Aldicarb treatment inhibits the stimulatory activity of macrophages without affecting the T-cell responses in the syngeneic mixed lymphocyte reaction //Int. J. Immunopharmacol.-1990.-Vol. 12, N 3.-P. 337-348.
27. Demarest Y., Lienard M., Grillet J.P., Leger J. Les produits phytosanitaires-I //Concours med.-1989.-Vol 111, N 18.-C. 1540-1543.
28. Dinoeva S. Restoration of the immune reactivity in guinea pigs after a continuous intoxication with pesticides //Докл. Болг. АН.-1990.-Т. 43, N 7.-С. 111-113.
29. Flaherty D.K., Winzenburger P.A., Gross C.J. et al. The effect of lasso herbicide on human immune function as measured by in vitro assays //Immunopharmacol. and immunotoxicol.-1992.-Vol. 14, N 4.-P. 955-979.
30. Flipo D., Bernier J., Krzystyniak K., Fournier M. Evaluation of immunotoxicity of combined pesticides in mice: Abstr. Sth. Int. Conf. Immunopharmacol.-1991.-Vol. 13, N 6.-P. 772.
31. Fournier M., Friborg J., Girard D. et al. Limited immunotoxic potential of technical formulation of the herbicide atrazine (AAtrex) in mice //Toxicol. Lett.-1992.-Vol. 60, N 3.-P. 263-274.
32. Friend M., Trainer D.O. Experimental dieldrin-duck hepatitis virus interaction studies //J. Wildl. Monag.-1974.-Vol. 38, N 2.-P. 896-903.

33. Hayes A.W., Schnell R.C., Miga N.S. Developments in the science and practice of toxicology /Proceedings of the Third international congress of toxicology held in San Diego, California USA, August-2,2,-September 3-1983.-Editors: Hayes A.W. Schnell R.C.-1983.-P. 229-240.
34. Hewett J.A., Roth R.A. Dieldrin activates rat neutrophils in vitro //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1988.-Vol. 96, N 2.-P. 269-278.
35. Hugo P., Bernier J., Krzystyniak K., Fournier M. Transient inhibition of mixed lymphocyte reactivity by dieldrin in mice //Toxicol. Lett.-1988.-Vol. 41, N 1.-P. 1-9.
36. Johnson K.W., Kaminski N.E., Munson A.E. Direct suppression of cultured spleen cell responses by chlordane and the basis for differential effects on in vivo and in vitro immunocompetence //Toxicol. and Environ. Health.-1987.-Vol. 22, N 4.-P. 497-515.
37. Johnson K.W., Kaminski N.E., Munson A.E. In vitro immunosuppression by Gamma-Chlordane //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 170.
38. Kaliser L.A. An in vitro and in vivo study of the effect of DDT on the phagocytic activity of rat white blood cells //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1968.-Vol. 13, N 2.-P. 253-257.
39. Kaminski M.E., Wells D.S., Dauterman W.C. et al. Macrophage uptake of a lipoprotein-sequestered toxicant: a potential route of immunotoxicity //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1986.-Vol. 82, N 3.-P. 474-480.
40. Krzystyniak K., Jolicoeur P., Samson M. et al. Macrophage functional activities versus cellular parameters upon sublethal pesticide exposure //Toxicologist.-1996.-Vol. 6, N 1.-P. 65.
41. Lafarge-Frayssinet C., Decloitre F. Modulatory effect of the immune system in rats and mice. //J. Immunopharm.-1982.-Vol. 4, N 3.-P. 43-54.
42. Lee T.P., Moscati R., Park B.H. Effects of pesticides on human leukocyte functions . Res. Comm //Chem. Pathol. Pharmacol.-1979.-Vol. 23, N 3.-P. 597-603.
43. Loose L.D., Silkworth J.B., Mudzinski S.P. et al. Modification of the immune response by organochlorine xenobiotics //Drug. Chem. Toxicol.-1979.-Vol. 2, N 3.-P. 11-18.
44. Lukic M.L., Popeskovic L., Iankovic B.D. Potentiation of immune responsiveness in rats treated with DDT //Fed. Proceed.-1973.-Vol. 32, N 4.-P. 1037-1042.
45. Lukowicz-Ratajczak J., Krechniak J. Effects of deltamethrin on the immune system in mice //Environ. Res.-1992.-Vol. 59, N 2.-P. 467-475.
46. McConnell E.E., Moore I.A., Gupta B.N. et al. The chronic toxicity of technical and analytical pentachlorophenyl in cattle. I. Clinicopathology //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1980.-Vol. 52, N 2.-P. 468-479.
47. Meera P., Rao P.R., Shanker R., Tripathi O. Immunomodulatory effects of γ -HCH (Lindane) in mice //Immunopharmacol and Immunotoxicol.-1992.-Vol. 14, N 1-2.-P. 261-282.
48. Meera P., Tripathi O., Kamboj K.K., Rao P.R. Role of calcium in biphasic immunomodulation by γ -HCH (lindane) in mice //Immunopharmacol. and immunotoxicol.-1993.-Vol. 15, N 1.-P. 113-129.

49. Moeller T. Morphologische Veranderungen in lymphatischen und hamatopoetischen Organen der Ratte unter Einflub von Phenoxalkansuren //Tugungsber./Acapd. Landwirtschaftswiss. DDR.-1990.-N. 285.-S. 135-138.
50. Olefir A.L. Effect of chronic carbamate pesticide poisoning on immunologic responses and infection resistance //Vrach. Delo.-1973.-Vol. 8, N 1.-P. 137-144.
51. Olson L.I., Hinsdill R.D., Weltman P.I. The immunomodulatory effects of two plant growth regulators cycloheximide and maleic hydrazide in white mice //Drug. Chem. Toxicol.-1983.-Vol. 6, N 6.-P. 341-361.
52. Rao D.S.V., Glick B. Pesticide effects on the immune response and metabolic activity of chicken lymphocytes //Proc. Soc. Exp. Biol. Med.-1977.-Vol. 154.-N 1.-P. 27-29.
53. Rodica G., Stefania M. Effects of some insecticides in the bursa of Fabricius in chicken //Arch. Exp. Veterinarmed.-1973.-Vol. 27, N 4.-P. 723-728.
54. Roux F., Treich I., Brun C., Desoize B., Fournier E. Effect of lindane on human lymphocyte responses to phytohemagglutinin //Biochem. Pharmacol.-1979.-Vol. 28, N 16.-P. 2419-2426.
55. Rozic M., Springer O., Lenicek S. Istraživanje limfotoksičnosti nekih pesticida //Zb. sazet. priopćen. 3 kongr. biol. Hrv. Mali Lasinj, 5-10 okt., 1987.-Zagreb, 1987.-P. 341.
56. Rozic M., Springer O. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on the immune response //Eur. Fed. Immunol. Soc. 10th Meet., Edinburgh, 10-12 Sept., 1990: Abstr.-Edinburgh, 1990.-P. 268.
57. Selvan R.S., Dean T.N., Mica H.P. et al Aldicarb suppresses macrophage but not natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity of tumor cells //Bull. Environ. Contam. and Toxicol.-1989.-Vol. 43, N 5.-P. 676-682.
58. Smialowicz R.J., Luebke R.W., Riddle M.M. Assessment of the immunotoxic potential of the fungicide dinocap in mice //Toxicology.-1992.-Vol. 75, N 3.-P. 235-247.
59. Stelzer K.I., Gordon M.A. Effect of pyrethroids on lymphocyte mitogenic responsiveness //Res. comm. Chem. Pathol. Pharmacol.-1984.-Vol. 46, N 3.-P. 137-146.
60. Spyker-Cranmer I.M., Barnett I.B., Avery D.L., Cranmer M.F. Immunotoxicology of chlordane: cell-mediated and humoral immune responses in adult mice exposed in utero //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1982.-Vol. 62, N 2.-P. 402-407.
61. Street S.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, dieldrin 1254, carbaryl, carbofuran and methylparathion //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1975.-Vol. 32, N 3.-P. 587-602.
62. Topaktas M., Speit G. İnsan lenfositlerinde prometryn herbisidi ile sence ve ca'nin induklenmesi //Turk. Biol. Derg.-1990.-Vol. 14, N 2.-P. 69-78.
63. Vanat S.V., Vanat I.M. Contributions to the toxicallergic reaction induced by DDT //Klin. Med.-1971.-Vol. 49, N 3.-P. 126-130.

64. Vos J.G., Van Logten M.J., Kreftenberg J.G. et al. Effect of hexachlorobenzene on the immune system of rats following combined pre- and post-natal exposure //Drug. Chem. Toxicol.-1979.-Vol. 2, N 1.-P. 61-70.

65. Wang X., Zhong S., Ling Z. Study on allergic effect of chlorothalonil: Abstr. Int. Congr. of Clin. Toxicol., 9-13 Sept., 1993, New York (NY), Hilton Hotel.

66. Wassermann M., Wassermann D., Gershon Z., Xellermayer Z. Effect of organochlorine pesticides on body defense system //Ann. N.Y. Acad. Sci.-1969.-Vol.160, N 1.-P. 393-401.

67. Wassermann M., Wassermann D., Kedar E., Pjavaheerian M. Effect of dieldrin and gamma BHC on serum proteins and PBI //Bull. Environ. Contamin. Toxicol.-1972.-Vol. 8, N 1.-P. 177-183.