

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

ISBN 5 - 7213 - 0173 - 2

© П. Ф. Забродский, 1998

© Саратовский медицинский

университет, 1998

Глава 4

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА МЕТАЛЛОВ

Практически все иммунные процессы в организме реализуются с участием минералов и редкоземельных металлов. Целый ряд иммунопатологий может быть связан с нарушением их баланса в организме. При оптимальных концентрациях позитивное воздействие на иммунные реакции оказывают бор, цинк, железо, литий, молибден, негативное воздействие наблюдается при повышении концентрации свинца, ванадия, вольфрама, кадмия, золота, кобальта, платины, серебра, олова и других элементов. Иммуномодулирующие эффекты отмечаются у марганца, магния, меди, селена, германия [105]. Иммуотропные свойства металлов обусловлены тем обстоятельством, что большинство из них участвуют в энзимных реакциях или способны нарушать функцию многочисленных ферментных систем, куда они входят в качестве коэнзимов.

Реакция иммунной системы на поступление металлов зависит от генотипа. Следует учитывать, что при дефиците металлов, относящихся к микроэлементам (железо, литий, цинк, медь, селен, бор), развиваются различные нарушения иммунного статуса [17]. Многие металлы вызывают аутоиммунные, аллергические и канцерогенные эффекты. В целом реакция иммунной системы на металлы зависит от дозы, экспозиции, вида исследованных в эксперименте животных, пути поступления в организм, использовании моделей *in vivo* или *in vitro*. Высокие дозы (концентрации), как необходимых для организма металлов, так и не участвующих в ферментативных реакциях и токсичных оказывают отрицательное действие на иммунный гомеостаз. Иммуотоксичность в целом прямо связана с токсичностью металлов и их солей. Действие целого ряда металлов на иммунную систему не изучено. При избыточном накоплении в организме практически всех металлов в связи с загрязнением окружающей среды и профессиональными вредностями может отмечаться нарушение всех звеньев иммунной системы.

3.1. Алюминий

В организме человека содержится около 60 мг алюминия, 30% - в костях. С пищей и водой ежедневно в организм поступает около 45 мг алюминия. Для крыс при пероральном введении ЛД₅₀ AlCl₃ составляет 755 мг/кг. Физиологическая потребность в алюминии для различных тканей составляет от 7 до 450 мМ. Токсические эффекты алюминия связаны с его влиянием на метаболизм фосфора и фосфорорганических соединений. Связывание фосфата алюминием приводит к снижению АТФ в тканях, в крови повышается концентрация Ca²⁺, вследствие чего уменьшается уровень паратгормона, при концентрации 200 мкМ ингибируются иммуноглобулиновые рецепторы селезенки.

Алюминий поражает ЦНС, нарушая холинергическую передачу нервного импульса. При этом отмечается неконкурентное ингибирование холинэстеразы, а также нарушение зависящего от трансферрина транспорта железа в организме [8, 193].

Иммуотоксичность алюминия практически не изучена. Гидроокись алюминия используется в качестве иммуноадаьюванта в вакцинах для усиления иммунного ответа. Описано ингибирующее влияние данного соединения на метаболизм лекарственных веществ в печени [55]. Алюминий при концентрации 1 мМ *in vitro* в течении 1 ч в 2 раза уменьшает хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов кролика [205]. Производственные факторы алюминиевого производства вызывают снижение содержания Т-лимфоцитов и увеличение количества В-лимфоцитов в крови рабочих;

аналогичные изменения выявлены у крыс после 9 месяцев воздействия вредных факторов электролизного цеха [5]. При этом отмечалось повышение содержания клеток с фенотипом Т8 и Т4, у части обследованных наблюдали снижение коэффициента Т4/Т8 за счет увеличения Т8 [54].

3.2. Бериллий

Элементный бериллий и его соединения находят прямое применение в атомной, электронной и электрохимической промышленности, различной технике. В организме человека содержится около 40 мкг бериллия. Поступление с пищей бериллия незначительно. Отравления происходят главным образом путем ингаляции промышленных ядов и пыли. О токсичности бериллия известно мало, содержание 20 мкг элемента на 1 кг сухой легочной ткани не является признаком профессионального отравления. У рабочих, подвергающихся действию бериллия в производственных условиях, концентрация его в легких может достигать 100 мкг на 1 кг сухой ткани.

Бериллий является сильнейшим из известных ингибиторов щелочной фосфатазы, кроме того он активирует неспецифические эстеразы гепатоцитов, амилазу поджелудочной железы, 2-фосфоглицератгидролазу, ферменты, катализирующие синтез ДНК. Мишенями бериллия могут быть иммуноглобулиновые рецепторы В-лимфоцитов, что проявляется снижением гуморального иммунного ответа [8].

Бериллиоз является иммунологическим заболеванием. Контакт с бериллием может проявляться реакцией ГЗТ и реализацией аутоиммунных механизмов [55], возникновением рака легких [32]. Растворимые соединения бериллия при внутрижелудочном введении оказывают местное токсическое действие, приводят к образованию тканевых антигенов с последующей продукцией противожелудочных антител. Окись бериллия оказывает кратковременное и слабо выраженное аутоиммунное повреждение преимущественно желез оболочки желудка [20].

Выделяют 3 типа иммунологической реакции на хроническое воздействие бериллия малой интенсивности. Первый тип - состояние адаптации иммунной системы к действию бериллия, стабилизация носит защитный характер, нет существенных изменений в количестве и функциональном состоянии популяций лимфоцитов. Второй тип отражает развитие толерантности к бериллию, встречается редко, при этом несколько активировано Т-звено иммунитета. Третий тип встречается наиболее часто и характеризуется интенсивной сенсибилизацией и активацией В-системы на фоне лимфопении [1]. Контакт с бериллием вызывает угнетение фагоцитарной реакции, выявляются заболевания почек, женских половых органов, у 90% лиц проявляется аутоаллергия [23], в легких и верхних дыхательных путях развивается воспалительная реакция, формируется диффузный фиброз легких [21].

3.3. Ванадий

Ванадий содержится в организме человека в основном в мягких тканях (около 18 мг). Суточное потребление ванадия составляет 2 мг. Ванадий применяется в различных сплавах, используемых в авиационной, ракетной, автомобильной, текстильной и лакокрасочной промышленности, в производстве стекла и глазурей.

Первое сообщение о роли ванадия, как необходимого элемента, появилось в 1971 г. Ванадий принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях в мембранах клеток. Соединения ванадия издавна использовались как стимуляторы при анемии, для лечения сифилиса, туберкулеза, неврастении, ревматизма [197].

Отравления ванадием могут происходить в производственных условиях или при избыточном приеме химиотерапевтических средств, употреблении пищевых продуктов с высоким содержанием данного элемента.

Токсичность ванадия низкая, кумулятивный эффект отсутствует. Механизмы токсического эффекта связаны с ингибированием 13 ферментативных систем [11], с нарушением жирового обмена, снижением синтеза фосфолипидов, холестерина. Ванадиевые соединения подобно инсулину катализируют окисление глюкозы [8]. Подобно арсенату ванадий замещает фосфат в реакции с глицеральдегид-3-фосфатом, нарушая фосфорилирование и синтез АТФ, ингибирует различные АТФазы. Токсичность ванадия снижается аскорбиновой кислотой.

Хроническое отравление ванадием может вызывать раздражение дыхательных путей, бронхиты и пневмонию [204].

Ванадий снижает фагоцитарную активность макрофагов кроликов при концентрации 5 и 10 мкг/мл *in vivo* при экспозиции 20 ч соответственно на 45 и 85% [204]. Аналогичная реакция отмечается со стороны гранулоцитов при поступлении в организм крыс с водой метаванадата аммония в концентрации 0,15 мг/мл [206]. Установлено снижение бласттрансформации лимфоцитов под влиянием ванадия [167]. У мышей следовые количества хлорида ванадия подавляли развитие реакции ГЗТ на нитрилхлорид, не изменяя уровня гуморального иммунного ответа [92].

Бронхиальная астма при действии соединений ванадия сопровождается увеличением концентрации в крови IgE и IgG [110].

Таким образом, ванадий снижает неспецифическую резистентность организма - НРО (показатели врожденного иммунитета) и клеточную иммунную реакцию.

3.4. Вольфрам

Вольфрам встречается в природе в виде минералов вольфрамита и шеелита. Различные ткани организма содержат от 0,25 до 5 мкг/кг вольфрама. Вольфрам не является необходимым элементом для растений и животных. Применяется для изготовления различных сплавов (особенно в атомной и авиационно-космической технике), катодов и антикатодов в электровакуумных и газоразрядных трубках, в качестве нитей ламп накаливания, для приготовления красителей утяжеленных огне- и водоустойчивых тканей. Сплав вольфрама, меди и никеля в полтора раза лучше защищает от ионизирующих излучений.

Отравления вольфрамом обычно происходят при продолжительном воздействии промышленными красителями, парами при его плавлении, случайном заглатывании вольфрамитов.

Пища, содержащая 0,5% вольфрамата или оксида вольфрама, замедляет рост крыс. У кроликов не выявляются сдвиги физиологических параметров при ежедневном введении 12 мг вольфрама в течение 6 нед [102].

Механизмы токсичности вольфрамитов связаны с инактивацией молибденсодержащих ферментов. Вольфрам препятствует включению молибдена в молекулы ферментов. Нарушается функция ферментов цикла Кребса. Острое отравление вольфраматами может приводить к параличу дыхательного центра.

Исследования по иммунотоксичности вольфрама крайне ограничены. Описано двухкратное снижение хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов у кроликов при концентрации вольфрама 1 мМ *in vitro* в течение часа [205]. У морских свинок контактной гиперчувствительности при нанесении на кожу 0,5; 2,5 и 5% растворов вольфрама не установлено [37].

У 45,6% рабочих вольфрамово-молибденового рудника выявлены изменения иммунного статуса, а у 66% - признаки сенсибилизации к металлам [7].

3.5. Железо

В организме человека содержится около 4,5 г железа, ежедневное необходимое потребление составляет около 1 мг [65]. Для женщин в период менопаузы необходимая доза в 2 раза больше. Поскольку из пищи адсорбируется 10-20% железа, его содержание в продуктах питания должно составлять 10-20 мг/сут. В последний месяц беременности ежедневное необходимое потребление железа составляет 7-9 мг [8]. Железо присутствует во всех клетках организма и играет ключевую роль в некоторых биохимических реакциях. Этот элемент входит в состав гемоглобина, миоглобина, ряда ферментов (каталазы, цитохромов цепи дыхательных энзимов, Р-450-зависимых монооксигеназ). Железо является кофактором в негемовых ферментах - альдолазе, триптофаноxygenазе. Около 75% железа плазмы предназначается для образования эритроцитов [65].

Недостаток железа проявляется железодефицитными анемиями. Широкое применение железа и его соединений может приводить к интоксикации при вдыхании паров сплавов, порошка руд и т.п. с его содержанием. ЛД₅₀ для крыс при пероральном введении $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ составляет 418 мг/кг [197]. У детей острое отравление наблюдали через 1-2 ч после случайного приема 0,5 г железа или около 2,5 г сульфата железа [64].

Механизмы токсичности связаны с окислением в крови двухвалентного железа в трехвалентное. Ионы последнего образуют комплексы с белками плазмы (трансферрином, g-глобулином). Это защищает клетки от действия ионов железа. Увеличение концентрации железа, превышающее необходимое для связывания с трансферрином, приводит к осаждению его в виде основных солей, реакции гидролиза снижают рН до 6,7. Малорастворимые коллоидные частицы способствуют возникновению тромбов, увеличивая свертываемость крови. Токсичные дозы железа инактивируют ферменты цикла Кребса, происходит накопление лактата и других кислот в крови и тканях. Установлено ингибирование железом глюкозо-6-фосфатазы, сукцинат-дегидрогеназы и других энзимов [197]. Соединения шестивалентного железа обладают высокой окислительной способностью.

Клиническая картина перорального отравления солями железа характеризуется рвотой, ацидозом, гепатитом, учащением дыхания, параличом, судорогами. У больных гемохроматозом отмечается увеличение опухолеобразования, а передозировка железа при лечении способствует инфекционным осложнениям. Избыток железа приводит к идиопатическому гемохроматозу и b-талассемии [56]. Установлено, что *in vitro* ферритин комплекс, являющийся депо железа в организме, и цитрат железа подавляют функцию аллореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов к культурам клеток, полученным от мышей линии C57, BALB/c и CBA. Ингибирующее действие цитрата железа отмечено в широком диапазоне доз (от 1 до 30 мМ), более высокие концентрации угнетали 60% цитотоксических Т-лимфоцитов. Цитрат железа не оказывал влияния на образование Т-супрессоров и слабо подавлял активность Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-2. Спленоциты мышей, получавших декстран железа, характеризовались повышенной способностью формировать цитотоксические Т-клетки. Этого однако не наблюдалось при добавлении в культуру ИЛ-2, что свидетельствовало о дефиците Т-хелперов при хроническом действии токсических доз железа. Полученные данные [81] позволяют утверждать, что острая интоксикация железом может подавлять функции цитотоксических Т-лимфоцитов, а хроническая передозировка влияет на иммунорегуляцию. Эти эффекты могут иметь этиологическое значение при канцерогенезе и инфекциях, связанных с избытком железа в организме.

Показано, что FeCl_3 , нитрилацетат железа, цитрат железа (в разведении 1:1) на 44-80% подавляли пролиферацию лимфоцитов крови здоровых людей под влиянием ФГА *in vitro*. Цитрат железа (разведение 1:20) и ферриоксамин В обладали слабым ингибирующим влиянием или вообще не подавляли пролиферацию лимфоцитов.

Ферритин ингибировал при концентрации 1мкг/мл данную реакцию на 86%. Именно избыток данного фермента в сыворотке больных серповидноклеточной анемией определяет сниженный ответ лимфоцитов на митогены [181]. У людей с избытком железа снижена фагоцитарная активность макрофагов (в ряде случаев - других фагоцитов), Т-хелперов, естественных киллеров, отмечается супрессия ответа Т-лимфоцитов в смешанной культуре, увеличено число циркулирующих Т-супрессоров. У людей генотипа HLA-A3 снижена секреция ферритина из мононуклеарных клеток крови [56].

Устойчивость мышей к экспериментальной инфекции при поступлении больших количеств железа в организм зависит от дозы и экспозиции. Отмечалось как снижение данного показателя (25 мг/кг цитрата железа в течение 5-20 дней) [108], так и его увеличение (40 мг/кг цитрата или сульфата железа в течение 3 сут) [189].

Таким образом, избыток поступления в организм железа приводит к снижению неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета), антителогенеза вследствие супрессии функции Т-хелперов, пролиферации Т-лимфоцитов. При оптимальных концентрациях железо оказывает позитивное действие на иммунные процессы [105].

3.6. Золото

В организме человека обнаруживается менее 10 мг золота, около 50% которого концентрируется в почках. В настоящее время золото как отражатель ионизирующих излучений, используется для покрытия космических спутников и костюмов космонавтов. В промышленных зонах содержание золота в пыли не превышает 50 нг/г. Соли золота применяют для лечения ревматоидных артритов, а его сплавы - в стоматологии. Отравления золотом редки и обычно связаны с передозировкой терапевтических средств или побочными эффектами при терапии ревматоидных артритов. Показана противораковая активность препаратов золота, связанная, однако, с определенной токсичностью. Комплексные соединения трехвалентного золота токсичны для растений, животных и человека, но случаев тяжелых отравлений не описано [164]. Поступление золота в организм из зубных протезов незначительно при их использовании в течении многих лет. Золото не является необходимым элементом, но может быть стимулятором некоторых биохимических процессов [197]. Коллоидные соединения металла фагоцитируются макрофагами и распределяются по органам в порядке снижения концентрации: печень - селезенка - почки. Задержка золота в тканях вызывает хризиаз - появление темных пятен на коже и в тканях внутренних органов. Хризиаз тканей почек проявляется нефропатическим синдромом. Механизмы токсического действия золота связаны с ингибированием тиоловых ферментов, Р-450-зависимых монооксигеназ. Тиолаты золота в крови взаимодействуют с сывороточным альбумином [164].

Данные об иммунотоксичности соединений золота ограничены описанием ингибирующего действия хлорида золота на хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов кроликов (0,23 мМ, *in vitro*, 1 ч) [205]. Соли золота могут вызывать гиперчувствительность или аутоиммунные реакции, при этом формируется мембранный гломерулонефрит, системный васкулит, синдром Sjogren'a, возрастает содержание IgE в сыворотке крови. Чувствительность к металлу обусловлена генетически [60].

3.7. Кадмий

В природе кадмий не встречается в свободном виде и не образует специфических руд. Его получают как сопутствующий продукт при рафинировании цинка и меди. В организме человека содержится около 50 мг кадмия, появляется он к 10 месяцам жизни. Дневное потребление кадмия составляет около 215 мкг. Кадмий не является необходимым элементом для млекопитающих. Широко применяется в качестве

защитных гальванических покрытий, в электротехнической и атомной промышленности. Соли кадмия в некоторых странах используются как антигельминтные и антисептические препараты в ветеринарии [8,197].

Отравление кадмием в основном связано с промышленными загрязнениями. Накопление кадмийсодержащих предметов (батареи, сплавы, краски) загрязняют питьевую воду и воздух. Атмосфера загрязняется в основном выбросами заводов цветной металлургии, при сжигании мусора, и при истирании автомобильных покрышек, поскольку кадмий используется в производстве резины [27]. Кроме того, фосфатные удобрения и навоз также содержат кадмий. Источником отравления кадмием является сигаретный дым (в 20 сигаретах содержится 15-18 мкг кадмия). Кадмиевая интоксикация может наступить при употреблении в пищу продуктов моря, особенно устриц. В Японии заболевание, вызванное отравлением кадмием известно под названием "itai-itai" [8].

Механизм токсичности кадмия связан с нарушением нуклеинового обмена. Кадмий ингибирует ДНК-полимеразу, нарушает синтез ДНК, блокирует присоединение тимидина к ДНК, предотвращая синтез тимидилата и тимидинкиназы, разобщает окислительное фосфорилирование и тканевое дыхание, инактивирует серосодержащие ферменты, Р-450-зависимые монооксигеназы, является антиметаболитом по отношению к цинку, защищая его в щелочной фосфатазе, блокирует синтез метаболитов витамина Д. Поступление кадмия в организм вызывает симптомы, связанные с дефицитом меди, цинка, железа. Хроническая интоксикация кадмием нарушает минерализацию костей и увеличивает содержание кальция в печени. Летальная доза для крысы составляет 3,9 мг/кг при внутривенном введении [8,163].

Кадмий обладает онкогенными свойствами [197]. Содержанию кадмия в табачном дыме приписывается определенная роль в этиологии рака легких. Кадмий вызывает нарушение скелета, поражения почек, тестикулярной формации, имеет значение в развитии рака простаты [27].

Соединения кадмия обладают выраженной иммунотоксичностью [39], однако существуют данные, доказывающие различное действие его солей на Т- и В-звено иммунитета и неспецифическую резистентность организма. Так, ацетат кадмия не влияет на пролиферацию В-лимфоцитов, индуцированную липополисахаридом, и увеличивает на 20-70% пролиферацию под влиянием КонА и ФГА Т-лимфоцитов при пероральной интоксикации мышей (30-600 ppm) в течение 10 недель [144]. Данное соединение *in vitro* при концентрации 0,08-0,8 мМ в течение 30 мин снижает фагоцитоз перитонеальных и альвеолярных макрофагов, а также их киллерную активность 25-75% [128]. В дозе 6 мг/кг (однократно) ацетат кадмия снижает резистентность к бактериальной инфекции, вызванной *S. enteritidis* и *E. coli* [51]. Хлорид кадмия в дозе 50-300 ppm (*per os*) в течение 3-10 недель повышает Т-зависимый иммунный ответ у мышей к эритроцитам барана на 30% [115,134], в дозе 5 мг/кг (7 дней) - к тимуснезависимому антигену на 28% [184]. Доза, равная 7,5 мг/кг при пероральном введении мышам (однократно), снижала Т-зависимое антителообразование на 25% [114]. Функция В-лимфоцитов, оцениваемая по розеткообразованию, снижалась при действии хлорида кадмия на мышей в течение 10 недель в дозе 30 ppm на 30% [111]. Пролиферация Т-лимфоцитов мышей (3 ppm, *per os*, в течение 10 нед) уменьшалась на 47% [116]. Более высокие дозы хлорида кадмия (50-200 ppm в течение 3-9 недель) способны повышать данный показатель [134]. Хлорид кадмия значительно снижает фагоцитарную активность нейтрофилов [28], перитонеальных и альвеолярных макрофагов [128], макрофагов печени [88,200], резистентность к вирусной инфекции [192]. Большие дозы хлорида кадмия (10-250 мг/кг, *per os*, однократно) способны стимулировать фагоцитарную активность макрофагов мышей, не влияя на ГЗТ, естественную цитотоксичность и гуморальный иммунный ответ к эритроцитам барана [192]. В дозе 8 мкМ *in vitro* хлорид кадмия стимулирует тимуснезависимый иммунный ответ, а в дозах 20 и 40 мкМ - снижает [71]. Большая чувствительность системы иммунитета к иммуносупрессивному действию кадмия отмечается у молодых мышей

[74]. У крыс, получавших с водой соли кадмия, отмечалось снижение естественных киллеров в первые 30 сут вдвое, а затем повышалось в 1,5-2 раза в периферической крови и селезенке. После прекращения воздействия активность естественных клеток-киллеров восстанавливалась через 2 мес [47].

Установлено снижение под влиянием хлорида кадмия функциональной активности лимфопоэтических предшественников и числа клеток в костном мозге, антителообразующих клеток в селезенке [184], массы тимуса и продукции антител к тимуснезависимому антигену (300ppm, 14 дней, per os) [79], функции В-клеток (1,8 мг/кг, однократно, внутрибрюшинно) [71], гуморального Т-зависимого иммунного ответа (5-50 мкг/мл, вода, мыши, 3 нед) [35], реакции ГЗТ [201]. У мышей 4-х линий при подкожном введении хлорида кадмия в суточной дозе 0,11; 0,33 и 1 мг/кг в течение 5 дней отмечается торможение генерации аллореактивных Т-лимфоцитов путем активации антигеннеспецифических супрессоров, стимуляция секреции В-клетками IgM и IgG, митогенеза Т-лимфоцитов под влиянием КоА [94]. In vitro под влиянием кадмия (1-100 мкМ) тормозится естественная киллерная активность, АЗКЦ, снижается функция Т-киллеров, стимулированная ИЛ-2 у людей [48]. У рабочих, контактирующих с кадмием, отмечены хромосомные aberrации в лимфоцитах [85], концентрация иммуноглобулинов в крови не изменялась, содержание лимфоцитов было повышено [103]. При совместном действии кадмия (50 мг/л) и цинка (500 мг/л), поступающих в организм мышей с питьевой водой, цинк отменяет вызванную кадмием супрессию активности естественных киллеров [173]. В острых опытах выраженный иммуносупрессивный эффект был временным, через несколько дней все исследуемые показатели восстанавливались до нормы.

Таким образом, соединения кадмия обладая иммунотоксичностью, способны также в диапазоне определенных доз и экспозиций оказывать стимулирующее влияние на Т- и В-звено иммунитета.

3.8. Кобальт

В организме человека содержится 1,2 мг кобальта, из которых 0,1 мг - в виде витамина В12. Кобальт необходим для гемопоэза, его биологическая роль была установлена в 1955 г. Естественное потребление составляет около 300 мкг, из них 40 мкг поступает в виде витамина В12. Широко используется в промышленности. Отравления могут происходить при вдыхании паров сплавов кобальта, терапевтическом применении его соединений, в частности, при использовании радиоактивного кобальта в онкологии. У млекопитающих отмечается толерантность к кобальту. Так, проявления интоксикации не наблюдаются у человека и крыс при поступлении его водорастворимых солей в дозах соответственно 7 и 200 мг/кг в сутки.

Механизм токсического действия связан с блокированием синтеза гемоглобина (ингибирование абсорбции железа), нарушением тканевого дыхания, инактивацией α-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и других оксидаз, взаимодействием с тиоловыми группами липоевой кислоты. При внутривенных инъекциях нерастворимые соединения кобальта фагоцитируются макрофагами [8]. Большие дозы вызывают развитие полицитемии.

При концентрации 10-100 мкМ in vitro в течении 5 сут дихлорид кобальта снижает Т-зависимое антителообразование к ЭБ у мышей на 35-49% [126], доза 1мкМ в течение 1 ч не влияет на хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов [205], снижает НРО к вирусной инфекции [77]. Данное соединение обладает аллергическими свойствами [201]. Концентрация 35 мМ хлорида кобальта угнетает иммунный ответ у тимоцитов человека [148]. Соли кобальта являются контактными аллергенами, у них отмечаются выраженные сенсибилизирующие свойства [95]. При контакте с кобальтом могут развиваться приступы бронхиальной астмы [110].

Таким образом, соли кобальта в больших дозах снижают гуморальный иммунный ответ, клеточные иммунные реакции, неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета), вызывают аллергические реакции.

3.9. Магний

Элементный магний широко применяется в различных областях промышленности и сельском хозяйстве. В организме человека содержится около 19 г магния. Естественная потребность составляет 0,3 г. Является необходимым микроэлементом. Необходим для функционирования клетки, катализирует ряд ферментов, стабилизирует ДНК. Для крыс при внутрибрюшинном введении пороговая токсическая доза хлористого магния составляет 225 мг/кг [197].

Механизм токсического действия магния, как антагониста кальция, при больших дозах связан с подавлением активности ЦНС и нейромышечных синапсов. Снижается выход ацетилхолина из постсинаптической мембраны нервных волокон иннервирующих мышц, а также в синапсах вегетативных ганглиев. При внутривенной инъекции действует, как анестетик общего действия. Сульфат магния, введенный в желудочно-кишечный тракт, оказывает слабительное действие вследствие медленного всасывания и создания высокого осмотического давления. Длительное применение данного соединения может вызывать снижение активности гладких мышц кишечника и внутренних органов вплоть до смертельных отравлений.

Дефицит магния в пище приводит к нарушениям гуморального иммунного ответа, снижению IgG1, IgG2, IgM и IgA у мышей [63]. В дозе 40 мг/кг в течение 3 сут сульфат магния не влиял на летальность при экспериментальной инфекции у мышей [189]. Повышение уровня магния в сыворотке крови приводит к снижению IgG у больных с рецидивирующими бактериальными инфекциями [2].

3.10. Марганец

В организме человека содержится около 12 мг марганца. Марганец является необходимым элементом для роста, сохранения репродуктивной функции, образования костей, метаболизма глюкозы и липидов, для активации пируватдегидрогеназы, аргеназы, фосфотаз, биосинтетических ферментов. Биологическая роль марганца была установлена в 1931 году. Необходимая доза для человека - 2-9 мг/сут [107].

Отравление металлическим марганцем и его солями происходит при вдыхании воздуха вблизи промышленных предприятий. Содержание этого элемента в пыли городских автомагистралей достигает 243 мг/кг.

Марганец наименее токсичный элемент из необходимых металлов. Перманганаты марганца обладают более высокой токсичностью по сравнению с ионами марганца вследствие их хорошей растворимости и высокой окисляющей способности. ЛД₅₀ перманганата калия для крыс составляет 7 мМ/кг. Перманганаты особенно токсичны при внутривенном введении (ЛД₁₀₀ - 0,99 мМ/кг для кролика). На пероральную токсичность влияет анион. Цитрат в связи с высокой комплексообразующей способностью (лучшей всасываемостью) более токсичен, чем хлорид или сульфат. Механизмы токсичности связаны

с потерей конкурента кальция, уменьшением абсорбции и метаболизма железа (марганец антогонист железа), что приводит к снижению синтеза гемоглобина. Марганец в больших дозах изменяет метаболизм глюкозы. Однократное внутрибрюшинное введение в дозе 4 мг/кг приводит к снижению активности гликогенфосфорилазы, лактатдегидрогеназы, гексокиназы, что свидетельствует о прямом влиянии на гликолиз. Ферменты, контролирующие этот процесс, активируются марганцем в малых концентрациях и

инактивируются в больших. Марганец ингибирует дыхательные ферменты в митохондриях [8].

Марганец при концентрациях 1 мкМ и 0,1 Мм (in vitro в течении 5 сут) снижает у мышей Т-зависимый гуморальный иммунный ответ на ЭБ на 53% и 84% [125]. У морских свинок при концентрации хлорида марганца 13 мМ (in vitro, 18 ч) отмечается снижение в 2 раза продукции макрофагами фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов [86]. При концентрации в воздухе оксида марганца, составляющей 109 мг/м² (экспозиция - 3 ч в день, 3-4 сут), значительно снижается устойчивость у мышей к экспериментальной инфекции [133]. Однократное поступление в организм мышей хлорида марганца в дозе 40 -120 мг/кг вызывает увеличение активности естественных киллеров на 20-100% [159]. Свойств контактных аллергенов у солей марганца не выявлено [95].

Таким образом, соли марганца в дозах значительно превышающих суточную потребность (до 500 раз), снижая гуморальные и клеточные иммунные реакции, способны повышать активность естественных клеток-киллеров.

3.11. Медь

Медь в больших количествах присутствует в животных и растительных тканях: в растениях - до 20 мг/кг сухой массы, в водорослях - до 68, рыбе - до 15, в мышечной ткани млекопитающих - до 10, в костях - до 26 мг/кг. Особенно богаты медью печень, какао и красное вино. Ежедневная потребность человека в меди составляет 2-5 мг. В организме человека содержится до 100 мг меди. Медь необходима для функционирования ряда ферментов: тирозиназы, моноаминоксидазы, церуллоплазмينا, цитохрома а3 и др. Недостаток меди вызывает анемию, атаксию, замедление роста, нарушения в костной ткани, сердечно-сосудистую недостаточность, патологию желудочно-кишечного тракта.

У человека с генетически детерминированным дефицитом меди (болезнь Меннесса) и у экспериментальных животных при недостаточности меди в пищевом рационе выявлены существенные иммунные изменения, а также повышенная частота инфекционных процессов [154]. Человек легко переносит концентрации меди до 250 ppm. Только очень высокие дозы (более 0,02 г/кг) вызывают у людей тошноту, понос, рвоту, а в тяжелых случаях - судороги и смерть. Пыль меди вызывает отек слизистых оболочек носа [162]. При хроническом воздействии меди возможно ее отложение в легких, вызывающее фиброз и малигнизацию. ЛД₅₀ при пероральном введении составляет (мМ/кг) для Cu₂O - 6,6; CuO-8,9; CuCl₂ - 10,4; Cu(NO₃)₂ 2H₂O - 3,9; Cu(CH₃COO)₂ H₂O - 3,5; CuSO₄ 5H₂O - 3,8. Соединения меди применяют как фунгициды и инсектициды. Отравления связаны с их попаданием в организм через рот, путем вдыхания порошка металла, заглатывания медьсодержащих растворов, в результате употребления кислотных химикатов, хранящихся в медной таре или протекающих по трубам из медьсодержащего материала. ВОЗ рекомендует содержание меди в воде 0,05 ppm. Твердые оксиды (Cu₂O₄ и CuO) менее токсичны, чем растворимые соли [197].

Механизмы токсичности связаны с повышением клеточной проницаемости эритроцитов вследствие взаимодействия с их сульфгидрильными группами, ингибированием глутатионредуктазы, снижением восстановленного глутатиона, агрегацией эритроцитов, избыточным стимулированием гексозомонофосфатного шунта. Медь обладает селенанантагонистическими свойствами (вызывает дефицит селена в больших дозах).

Как уже отмечалось, недостаток меди в рационе грызунов приводит к снижению гуморального и клеточного иммунных ответов [154]. При этом возникает существенное снижение Т-хелперов, функциональной активности Т- и В-клеток [129]. При концентрациях хлорида меди 1-100 мкМ (in vitro, 5 суток) происходит снижение Т-зависимого гуморального иммунного ответа на 34-63% [126], концентрация 1мМ данного

соединения снижает хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов в 2 раза [205]. Соли меди проявляют себя как контактные аллергены [95,124]. Показано, что сульфат меди в концентрации 1мМ подавляет пролиферацию Т-клеток под влиянием ФГА, при концентрации 10 мкМ - данная реакция усиливается, а при концентрациях 0,1-0,001 мкМ эффект отсутствовал. Синтез ИЛ-2 в Т-клетках человека ингибировался всеми исследованными дозами. Полученные данные свидетельствуют о прямом токсическом эффекте меди на активацию Т-клеток [120]. Установлено ингибирование солями меди секреции ИЛ-1b лейкоцитами крови у здоровых доноров и увеличение мРНК фактора некроза опухоли [169]. Избыток меди в сыворотке крови приводит к снижению содержания IgA и IgG в слюне у часто болеющих детей [2].

Таким образом, медь принимает участие в обеспечении иммунного гомеостаза, большие дозы супрессируют Т-зависимый иммунный ответ, снижают синтез ИЛ-1, ИЛ-2 и хемотаксис лейкоцитов.

3.12. Мышьяк

Отравление мышьяком происходит при применении медикаментов, употреблении пищи и воды, содержащих данный элемент, вдыхании его соединений в производственных условиях, действии отравляющих веществ, содержащих As (люизит, адасит) и продуктов образующихся при их уничтожении. В большинстве продуктов присутствие мышьяка объясняется широким использованием его в сельскохозяйственной химии в качестве родентицидов, инсектицидов, фунгицидов, древесных консервантов, стерилизаторов почвы. Мышьяк применяют в производстве стекла, красителей, полупроводников. Как лекарственное средство соединения As известны в течение 2000 лет. На Тайване описано эндемическое поражение сосудов нижних конечностей, связанное с повышенным содержанием мышьяка в питьевой воде. В этой же популяции отмечается генерализованный атеросклероз, увеличение частоты опухолей легких, кожи, печени, мочевого пузыря и почек [127]. Доза мышьяка, составляющая 1 мг/кг, является минимальной смертельной для человека.

Арсениты являются тиоловыми ядами, ингибируют дегидролипоевую кислоту, кофермент А, нарушая цикл трикарбоновых кислот. Инактивация кетоглутаратдегидрогеназы приводит к нарушению синтеза лимонной и щавелевоуксусной кислот, а блокирование ДНК-полимеразы - к изменению синтеза и распариванию ДНК. Токсичные эффекты соединений мышьяка связаны также с ингибированием моноаминоксидазы, уреазы, пируватоксидазы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, фумаразы. Мышьяк контактирует с фосфатами в процессе окислительного фосфорилирования, нарушает образование АТФ из АДФ, являясь разобщителем фосфорилирования и окисления [8].

Очевидно, что описанные механизмы токсичности способны вызывать выраженные иммунотоксические эффекты. Вероятно, эти эффекты определяют канцерогенные свойства соединений мышьяка [137]. В опытах на мышах установлено снижение Т-зависимого первичного и вторичного иммунных ответов в 2-5 раз к эритроцитам барана при хронической пероральной интоксикации мышьяком (поступление мышьяковистого натрия в течение трех недель в дозах от 0,5 до 10 ppm) [36]. Арсениты при концентрации 2-4 мМ увеличивают пролиферацию Т-клеток теленка под влиянием ФГА (инкубация 3 сут) и снижают данную реакцию при концентрациях 8 и 10 мМ. Аналогичные данные получены и на Т-лимфоцитах человека [137]. Установлено снижение антиинфекционной и противоопухолевой резистентности при острой и хронической интоксикации соединениями мышьяка мышей различных линий [76]. Мышьяковистый галлий (2,5-200 мг/кг, однократно) уменьшает число антителообразующих клеток (АОК) к эритроцитам барана в селезенке мышей [42,43], ослабляется способность к презентации антигена премированными эритроцитами барана макрофагами популяции Т-клеток. При этом

супрессия антителообразования не связана с процессингом антигена макрофагами и продукцией этими клетками ИЛ-1 [179]. Снижение АОК к тимуснезависимому антигену динитрофенил-фиоллу наблюдали при введении мышьяковистого галлия в дозах 100-200 мг/кг. При этом максимальная доза снижала число АОК в селезенке на 54%, а также число Т-клеток, В-лимфоцитов и макрофагов. Супрессия антителообразования была прямо связана с уменьшением количества макрофагов в селезенке мышей [178].

3.13. Никель

В организме взрослого человека содержится около 10 мг никеля, причем 18% от этого количества находится в коже. Накопления никеля в организме с возрастом не наблюдается. Ежедневное потребление составляет 0,3-0,6 мг в основном с растительной пищей. Биологическая роль никеля установлена в 1974 г. Молекула уреазы, катализирующая гидролитическое расщепление мочевины на аммиак и углекислый газ, содержит два атома никеля.

Индустриализация приводит к загрязнению атмосферы никелем, повышает вероятность отравления им. В атмосфере больших городов содержание никеля в несколько раз превышает таковое в сельской местности и составляет 0,15-0,16 мкг/м³. Концентрация данного элемента в пыли дорог равна 19,9 мг/кг [8].

При подкожном введении кроликам сульфата никеля ЛД₅₀ составляет 1,9 мМ/кг. Никель - канцерогенный элемент, обладающий выраженными аллергическими свойствами, обуславливающими, в частности, контактный дерматит [190]. Канцерогенный эффект никеля связан с изменением свойств ДНК и РНК при комплексообразовании. Механизм токсичности обусловлен ингибированием окислительных ферментов вследствие переменной степени окисления у этого элемента, а также ацетилхолинэстеразы [194].

Никель проявляет кардиотоксический эффект, нарушает функцию почек, обладает иммунотоксичностью [19]. Хлорид никеля в однократной дозе 27,5 мг/кг снижает массу тимуса и селезенки, причем снижение массы тимуса отмечается и при дозе, составляющей 18,3 мг/кг. При этом отмечается уменьшение Т-зависимого гуморального иммунного ответа к ЭБ на 60-80% [176]. Аналогичные результаты получены и при меньших однократных дозах (8-12 мг/кг), которые вызывали супрессию иммунной реакции на 15-20%, при исследовании иммунотоксичности сульфата никеля (мышь, 3-12 мг/кг, однократно) [82]. Исследованные дозы не влияли на Т-независимый гуморальный иммунный ответ и пролиферацию В-лимфоцитов [175]. Повышение гуморального иммунного ответа в 2,2 раза хлорид никеля вызывал при концентрации 0,1 мМ *in vitro* при инкубации клеток мышей в течение 5 сут [175], а также при вдыхании мышами аэрозоля данного соединения 2 ч в концентрации 200-500 мг/м³ [82]. В то же время сульфат никеля при поступлении в течение 6 месяцев с питьевой водой в организм мышей ослабляет бласттрансформацию В-клеток, уменьшает численность клеток в костном мозге и супрессирует пролиферацию клеток-предшественников гранулоцитов и макрофагов [57].

При изучении действия хлорида никеля (9-36 мг/кг) на клеточные иммунные реакции установлено снижение пролиферации Т-лимфоцитов мышей на 20-75% под влиянием ФГА и КоА в острых опытах [176]. При этом митоген лаконоса при действии хлорида никеля в дозе 7,3 мг/кг (однократно) увеличивал пролиферацию Т-клеток на 30%. Никель *in vitro* при концентрации 10⁻⁶-10⁻⁸ М стимулировал бласттрансформацию Т-лимфоцитов человека, а при концентрации 10⁻⁴-10⁻⁶ М подавлял ее. Металл обладал способностью проникать в клетку, либо прикрепляться к ее мембране [38]. Стимуляция синтеза ДНК обнаружена при использовании тимоцитов детей, полученных при операциях на сердце [146].

На фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов мышей хлорид никеля при концентрации 20 мг/мл *in vitro* в течение 20 ч оказывал супрессирующее действие, снижая их функцию в 2 раза [191]. В дозе 18,3 мг/кг (однократно) у мышей изменение данной реакции не отмечалось [176]. Не установлено снижение хемотаксиса лейкоцитов при концентрации хлорида никеля 1 мМ *in vitro* (инкубация - 1 ч) [205]. В дозе 18 мг/кг при острой интоксикации данное соединение снижало резистентность к развитию клеток меланомы у мышей, а в дозах 9-27 мг/кг - активность естественных киллеров [172].

Установлены выраженные свойства контактного аллергена у сульфата никеля в опытах на морских свинках [136].

У людей соли никеля вызывают аллергическую экзему, сопровождающуюся изменением реакции торможения миграции лейкоцитов [44] и бронхиальной астме [110]. Интересно отметить, что увеличение количества случаев контактной аллергии к никелю в последнее десятилетие связано с использованием девушками сережек из этого металла. Контакт кожи с детергентами усиливает проникновение ионов [69]. Никель может вызывать нарушения в хромосомах лимфоцитов наряду с другими тяжелыми металлами [15].

Таким образом, соли никеля в больших дозах снижают неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета), функцию Т-клеток и естественных киллеров, Т-зависимое антителообразование. Металл вызывает аллергические реакции (контактный дерматит), обладает канцерогенным эффектом. В меньшей степени выражено снижение функции В-клеток, возможна при малых концентрациях (дозах) стимуляция Т-лимфоцитов.

3.14. Олово

В организме взрослого человека содержится 17 мг олова. Оно является примесным микроэлементом. Поступление олова в организм человека колеблется в пределах 0,2-17 мг; при этом всасывается из желудочно-кишечного тракта 0,02-0,2 мг [18]. Физиологическая норма в разных тканях составляет 1-10 мкМ. Элементное олово и его соединения широко используются в промышленности и сельском хозяйстве. Отравления оловом носят случайный характер. Трибутилолово вошло в мировую практику с 1960 г в красителях для парусов судов против их поражения возбудителями, что привело к увеличению его содержания в воде, донных отложениях и морских организмах в концентрациях более 100 мг/л, при этом у рыб и беспозвоночных накопление олова в 3000 раз превышает его содержание в воде. Многие европейские страны и США законодательно ограничили содержание трибутилолова в красителях [45].

При поступлении соединений олова с фруктами в концентрации 1,4 г/л возникают желудочно-кишечные расстройства. ЛД₅₀ дихлорида и тетрахлорида олова для мышей при внутрибрюшинном введении приблизительно одинаковы и составляют 20-26 мг/кг.

Механизмы токсичности соединений олова связаны с ингибированием ферментов синтеза гема, вследствие взаимодействия с сульфгидрильными группами аминолевулинатдегидрогеназы. Кроме того, ингибируются глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа и сукцинатдегидрогеназа [8].

Отравление оловом сопровождается анемией вследствие снижения эритропоэза.

Соединения олова обладают выраженными иммуноотоксичными свойствами. Снижение массы тимуса, селезенки и лимфоузлов у крыс и мышей при остром хроническом воздействии вызывают диэтилдихлорид, дипентилдихлорид, дипропилдихлорид, дигептилдихлорид, трибутилолово и другие соли этого металла [85,118,171].

Супрессия фагоцитарной активности нейтрофилов и перитонеальных макрофагов мышей *in vitro* отмечалась у диэтилдихлорида (6 мкг/мл), диметилдихлорида (50 мкг/мл), диметилдихлорида (0,12 мкг/мл), диоэтилдихлорида (2,2 мкг/мл), дипропилдихлорида

(0,09 мкг/мл) и других солей этого металла [89,191]. Соединения олова снижают Т-зависимый гуморальный иммунный ответ у мышей при острой и хронической интоксикации [59,170], пролиферацию Т-лимфоцитов крыс под влиянием митогенов [89,141,174,199], реакцию ГЗТ на туберкулин и овоальбумин у крыс [134,141], лимфоцитов в крови [139], пролиферации В-лимфоцитов крыс под влиянием липополисахарида [89,199], IgG в сыворотке крови крыс [118], устойчивость животных к экспериментальной инфекции [199].

Различные соли олова увеличивают время отторжения кожного аллотрансплантата, что свидетельствует о снижении клеточного иммунитета [170]. В то же время, диметилдихлорид олова увеличивает реакцию ГЗТ у крыс на ЭБ [59], трибутилоксид олова (80-320 мг/кг, per os, 4 нед) повышает в сыворотке крови крыс содержание IgM [118].

У крыс после однократного внутрижелудочного введения дибутилдихлорида олова в дозах 10-15 мкг/кг через 4-5 дней снижалась масса тимуса, уменьшалось количество малых лимфоцитов коркового вещества. При этом наибольшая антипролиферативная активность данного соединения отмечалась по отношению к клеткам с фенотипом CD4+CD8+, репопуляционные изменения начинались с действия на некоторые незрелые субпопуляции, вероятно, в результате ингибирования тиоловых энзимов тимоцитов [159]. Под влиянием дибутилдихлорида олова происходит усиление захвата кальция малыми тимоцитами и клетками с фенотипом Tc Rab, нарушаются межклеточные взаимодействия и/или процессы трансдукции сигнала опосредуемого этими клетками, снижается количество Т-клеток, связанных с эпителиальными клетками тимуса [158].

В механизме иммунотоксического действия диалкилолова рассматривают селективное действие его на ткань тимуса, опосредованное через эндокринный контроль и ретикулярные эпителиальные клетки и непосредственное действие на быстроделющиеся тимоциты. Инактивация дитиоловых энзимов приводит к нарушению клеточной пролиферации [150].

При остром действии на крыс диоктилдихлорида олова изменения в селезенке и снижение синтеза IgM и IgG отмечалось при дозе более высокой, чем доза, вызывающая атрофию тимуса [83]. In vitro и in vivo трибутилоксид олова вызывал торможение пролиферации Т-клеток под влиянием ФГА, связанные с ингибированием экспрессии мРНК ИЛ-1 и рецептора ИЛ-2, отмечалось также торможение экспрессии мРНК сериновой протеазы цитотоксических Т-лимфоцитов [110].

Таким образом, соединения олова снижают неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета), гуморальной и особенно клеточный иммунитет. Некоторые соли способны проявлять стимулирующее действие на синтез IgM (в продукции которых в отличие от синтеза IgG Т-хелперы не играют значительной роли).

3.15. Ртуть

В организме человека содержится около 13 мг ртути, причем около 70% - в жировой и мышечной тканях. Ртуть не является необходимым элементом для человека. Вместе с тем показано, что при низких концентрация (1 мкг/г) в питьевой воде она стимулирует, а при высоких (3 мкг/г) - задерживает рост мышей [163].

Основной источник поступления ртути в окружающую среду - испарения из земной коры в количестве 25-125 тыс. тонн ежегодно. Ртуть широко используется в химическом производстве для получения хлора, щелочей, в амальгамной металлургии, электротехнической промышленности, медицине (производство фармацевтических препаратов) и стоматологии. Каломель (Hg_2Cl_2) применяется в качестве антисептика, раствор сулемы (ртути дихлорид) - для дезинфекции. Ртутная серная мазь (содержит 30% металлической ртути) применяется для лечения кожных заболеваний и сифилиса,

оксицианид, амидохлорид, белая ртутная мазь (ртути амидохлорид) - в качестве антисептических и противовоспалительных средств.

Для человека представляет опасность потребление в пищу некоторых видов рыб и моллюсков вследствие высокого содержания в них метилртути, образующейся в результате жизнедеятельности бактерий [197]. Фунгициды, изготовленные на основе алкилированных соединений ртути, используемые для протравливания семян, является источником поступления ртути в организм с пищей. Токсичность соединений ртути зависит от степени ионности химических связей. Для сульфата ртути ЛД₅₀ для крыс при пероральном введении составляет 192 М/кг, а для дихлорида ртути - 136 М/кг [197]. Каломель - наиболее известная соль ртути, ее низкая токсичность обусловлена малой растворимостью в воде.

Механизмы токсичности ртути связаны с инактивацией тиоловых ферментов и нарушением транспорта натрия и калия через мембраны.

Ртуть является нейротоксикантом, ее соли могут вызывать гломерулонефрит в механизме развития которого существенную роль играет образование аутоиммунных комплексов [66].

Хлорид ртути в дозах 3-75 ppm при пероральном поступлении в течение 7 нед вызывает у мышей снижение массы тимуса и селезенки, уменьшение содержания в крови лимфоцитов (минимальная доза этот показатель увеличивает на 57%) [58]. Гуморальный иммунный ответ к эритроцитам барана при поступлении в организм цыплят хлорида ртути перорально в течение 11 недель в дозе 300 мкг/кг уменьшался при исследовании содержания IgG на 22% и IgM - на 40% [41]. Т-независимый иммунный ответ у мышей (75 ppm, per os, 7 нед) не изменялся, пролиферация В-лимфоцитов под влиянием липополисахарида уменьшалась на 89%, а Т-лимфоцитов (ФГА, КоА) на 51-53% [58]. Установлено образование у мышей (0,5 мг/кг, подкожно, 5 сут) антиядерных аутоантител [158], антител к тканям базальной мембраны ренальных клубочков, иммуноглобулинам, ДНК, миелопероксидазе, отложение IgG вдоль сосудов клубочков, повышение содержания IgE в сыворотке крови [93]. У морских свинок отмечались проявления контактной аллергической реакции [132]. Метилртуть (10 ppm, per os, 10 нед) вызывает у кроликов снижение в 2 раза первичного и вторичного Т-зависимых иммунных ответов [11], такие же результаты получены в опытах на мышах [36]. Следует отметить возможность повышения первичного [117] и вторичного [113] гуморальных иммунных ответов под влиянием метилртути (5 ppm, per os, 10 нед). Ртуть вызывает снижение НРО [109]. Добавление хлорида ртути в культуральную среду со спленоцитами мышей приводило к усилению экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости класса I, причем этот эффект был значительно ниже после удаления Т-лимфоцитов. Блокирующие антитела к ИЛ-4 полностью ингибировали действие хлорида ртути на спленоциты, что доказывает возможность реализации аутоиммунного и аллергенного эффектов данного соединения через индукцию синтеза ИЛ-4 Т-лимфоцитами селезенки [198]. Установлено, что аутоиммунный гломерулонефрит у крыс возникает в результате поликлональной Т-зависимой активации В-лимфоцитов [93]. У разных линий мышей хлорид ртути вызывает предпочтительную активацию Т-хелперов первого (линия DBA12) или второго типов (линия ASW). При этом Т-хелперы-1 вызывают усиление реакции гиперчувствительности IV типа (контактный дерматит), а Т-хелперы-2 индуцируют продукцию IgE и IgG1, опосредуемую ИЛ-4 [187] и участвуют в формировании гиперчувствительности I типа (анафилактические и аллергические реакции). Иммунная система наиболее сильно подвержена влиянию ртути у мышей C57BL/6, что проявляется увеличением числа ядродержащих клеток в селезенке, повышением в сыворотке крови IgE, образованием антиядерных антител, двухфазной модуляцией гуморального ответа к ЭБ. Частично восприимчивость мышей к ртути связана с токсикокинетикой этого элемента. Так, у мышей C57BL/6 концентрация ртути в крови, печени и почках была в 3 раза ниже, чем у мышей резистентной линии DBA/2

[186]. Показано, что у крыс, получавших хлорид ртути (1 мг/кг, 3 раза в неделю, подкожно) увеличивается сывороточная концентрация IgM, IgG1, IgG2b, IgG2c, IgA и особенно IgE, что связано с поликлональной активацией В-клеток. С 7-го по 14-й день отмечалось временное возрастание в селезенке числа В-клеток, Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров. Эти изменения сопровождались атрофией тимуса и аутоиммунными расстройствами [149]. У чувствительных линий мышей и крыс ртуть вызывает аутоиммунные заболевания: гломерулонефрит, системный васкулит, синдром Sjogren'a [60]. Установлена роль генотипа в развитии аутоиммунных эффектов у крыс [117].

Морфологические изменения лимфоцитов под влиянием метилртути (мыши, 10 мг/кг, однократно, внутрибрюшинно) заключались в повреждениях системы микротрубочек (фрагментация, а затем исчезновение), которые были особенно выражены у лимфоцитов, нестимулированных митогеном [156]. Гепатотоксический эффект в лимфоцитах человека выражается в возникновении хромосомных aberrаций.

При исследовании активности некоторых иммунологических показателей у крысят, матери которых в период беременности и/или вскармливая получали вместе с пищей метилртуть в дозе 3,9 мкг/кг корма, у потомства выявлено усиление пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на митоген в клетках тимуса и особенно в спленоцитах. Снижение активности данной реакции наблюдали только среди животных, чьи матери подвергались воздействию метилртути в период кормления. Естественная киллерная активность была снижена в группе крысят, чьи матери подвергались контакту с ртутью в период беременности и последующего кормления [96].

Под влиянием хлорида ртути (*in vitro*, 10-5 М) отмечалось подавление миграции полиморфонуклеаров человека и супрессия миграции мононуклеаров (6,6710-5 М), уменьшение числа клеток в среде не 15% [147]. Установлено стимулирующее влияние паров ртути на гуморальный иммунный ответ (IgM, IgA, 2-2 макроглобулин, церуллоплазмин) у лиц, связанных с профессиональным воздействием данного элемента [30]. Увеличение содержания IgA и IgG в сыворотке крови наблюдали у лиц со стажем работы более 20 лет [29].

Установлено связывание ртути с ядерными белками Т-лимфоцитов периферической крови человека [90]. Описано также подавление соединениями ртути В-звена иммунитета. Так, изменение функции и жизнеспособности В-клеток человека под влиянием хлорида ртути и хлорида метилртути сопровождается снижением их бластогенной активности, подавлением экспрессии рецептора трансферрина и низкоаффинного рецептора IgE, гибели клеток при инкубации с ядами в течение 24 ч, увеличением содержания хроматина в ядрах, их фрагментации и конденсации нуклеоплазмы, повышением концентрации кальция в клетках. При этом иммунотоксический эффект хлорида метилртути был 5-10 раз более выражен, чем у хлорида ртути [165].

При обследовании 70 рабочих, подверженных воздействию паров металлической ртути, установлено увеличение массы тела за счет увеличения массы подкожной жировой клетчатки (в среднем на 21,6 кг), возрастание уровня заболеваемости по сравнению с интактными лицами [157]. Воздействие ртути может приводить у людей к контактному дерматиту, мембранному гломерулонефриту [60]. У лиц сенсibilизированных к ртути, отмечается ослабление продукции макрофагами ИЛ-1 и а-фактора некроза опухоли [121].

Токсическая предрасположенность к аутоиммунным реакциям при действии ртути обусловлена особенностями строения молекулы ГКГС и Т-клеточных рецепторов [117].

Таким образом, соединения ртути снижают неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета), функцию Т-клеток, макрофагов, Т-зависимый гуморальный иммунный ответ. Аутоиммунные и аллергические реакции зависят от генотипа и обусловлены активацией Т-хелперов-1 (усиление ГЗТ) или Т-хелперов-2, В-лимфоцитов, в результате чего вырастает концентрация иммуноглобулинов, в частности IgE.

3.16. Свинец

В организме человека содержится 120 мг свинца. Это примесный токсичный элемент. Элементный свинец и его соединения широко применяются в промышленности и в повседневной жизни человека. Тетраэтилсвинец широко используется для увеличения октанового числа бензинов. Отравления происходят как в процессе профессиональной деятельности, так и в быту. Основные пути поступления - дыхательный тракт и кожа.

Токсикометрические характеристики соединений свинца для человека мало изучены. ЛД₅₀ ацетата свинца при внутрибрюшинном и внутривенном введении крысам составляет 145 мг/кг. Механизмы токсического действия свинца связаны с блокированием тиоловых ферментов, лактатдегидрогеназы, взаимодействием с карбоксильными и фосфатными группами биополимеров, нуклеотидами, особенно цитидином, инактивацией эстераз. Свинец ингибирует в костном мозге ряд ферментов, определяющих синтез гема. В результате возникает снижение его синтеза, формируется свинцовая анемия (плумбизм). Гепатотоксичность свинца связана с накоплением его в митохондриях (85%), эндоплазматическом ретикулуме, лизосомах, ядре (5%), 8% связано с фосфолипидами, белками, АТФ и другими компонентами цитозоля [8,197]. Свинец изменяет проницаемость мембран, блокируя кальциевые каналы. Связь свинца с сульфгидрильными, фосфатными и карбоксильными группами мембраны увеличивает ее жесткость и снижает устойчивость к осмотическому шоку [197].

Аномальные изменения эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта вызывают гастро-интестинальный синдром свинцовой интоксикации. Повреждая мембраны, свинец вызывает энцефалопатию, судороги. Метаболизм свинца в организме в значительной степени определяется взаимодействием его с костной тканью. Уровень свинца в костях коррелирует с частотой развития нефропатии. Свинец изменяет эритропоэтические клетки, увеличивая продукцию аномальных эритроцитов [8].

Влияние ацетата свинца на гуморальный и клеточный иммунные ответы определяется снижением синтеза IgG (25-50 ppm, per os, 10 недель в пре- и постнатальном периодах у крыс) [131,160], Т-зависимого иммунного ответа к ЭБ у мышей и крыс [34,131,133] увеличением функции В-клеток в реакции розеткообразования (130, 130 ppm, per os, 10 лет) у мышей [112], реакции ГЗТ (1,25-10 мг/кг, внутрибрюшинно, 30 сут) у мышей [143], пролиферации Т-лимфоцитов (9,68 мМ, per os, 30 сут, ФГА, мыши) [80], фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов (500 мг/кг, in vitro, 20 ч) мышей [191], снижением устойчивости крыс к инфекции (*S. enteritidis*) [123], развитием анафилактической реакции на овоальбумин (0,5-2 мг/кг, подкожно, 3 сут) [123]. Супрессия ГЗТ у мышей (6 мг/кг, внутрибрюшинно, 5 сут) отмечалась при воздействии нитрата, карбоната и оксида свинца [55]. Хлорид свинца (1 мкМ, in vitro, 1 сут) снижает у макрофагов морских свинок фактор, ингибирующий миграцию лейкоцитов [107]. Тетраэтилсвинец у мышей (0,5-2 ppm, per os, 3 недели) снижал первичный и вторичный Т-зависимый гуморальный иммунные ответы к ЭБ у мышей [36]. Нитрат свинца (мыши, 50 мг/кг, 6 сут, внутрибрюшинно) вызывал снижение антителопродукции к ЭБ при повторной иммунизации [195].

В ряде экспериментов отмечалось под влиянием ацетата свинца увеличение Т-зависимого гуморального иммунного ответа к ЭБ (10 мкМ, in vitro, 5 сут) у мышей [125], пролиферации В-лимфоцитов под влиянием липополисахарида (0,1-100 мкМ, in vitro, 2-3 сут) у мышей [125,166], реакции ГЗТ (мыши, 6 мг/кг, внутрибрюшинно, 5 сут) [55], пролиферации Т-лимфоцитов (мыши, ФГА, 10-100 мкМ, in vitro, 2 сут; 0,08-0,4 ppm, per os, 4 нед) [125], фагоцитарной активности макрофагов (мыши, 10-1000 мкг/кг, per os, 10 сут; 25-100 мкг/кг, однократно, per os) [168]. Следует отметить, что активация Т-лимфоцитов и макрофагов происходили при концентрациях и дозах ацетата свинца

приблизительно в 5 раз меньших, чем содержание данного соединения, вызывающее супрессию иммунных реакций.

Повышение митогенного ответа мононуклеаров, освобождения метаболитов кислорода из нейтрофилов, усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II на B₀1.1-клетках при хронической свинцовой интоксикации до 3 мес с формированием супрессии антителопродукции и митогениндуцированной клеточной цитотоксичности через 3 мес позволяет рассматривать свинец, скорее как иммуномодулирующий, чем иммунотоксичный элемент [61]. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о том, что у лиц перенесших отравления свинцом, при повторных случаях интоксикации отмечали подавление клеточного иммунитета и стимуляцию гуморальных иммунных реакций [155]. Кроме того, установлено, что свинец проявляет активность В-клеточного стимулирующего типа путем усиления экспрессии Ia и дифференцировки В-клеток (замещение хелперного эффекта) [138]. При использовании клеточных клонов показано, что свинец усиливает активацию клона Т-хелперы-2 и тормозит активацию клона Т-хелперы-1, при этом проявляется стимулирующее действие свинца на дифференцировку мышиных В-клеток [139].

Оксид свинца (*in vitro*, 72 ч) дозозависимо ослабляет секрецию фактора некроза опухоли (и его активность в отношении опухолевых клеток) альвеолярными макрофагами кролика, а также их жизнеспособность [49]. Ацетат свинца (2710-4 М, *in vitro*) блокировал синтез РНК спленоцитов крыс [14].

У лиц, связанных с производственным воздействием свинца, отмечалось торможение миграции лейкоцитов, реакции розеткообразования и бласттрансформации лимфоцитов [99], повышение супрессорной активности Т-клеток, индуцированных КоА [50], снижение В-лимфоцитов, концентрации IgM и IgG в крови, ослабление противотифозной вакцинации [100]. Ультраструктурный облик нейтрофилов при воздействии свинца напоминает строение этих клеток при острой лейкемии [180]. Свинец вызывает аллергические изменения слизистой оболочки верхних дыхательных путей у работающих, уменьшение Т-лимфоцитов (у 80%), Т-хелперов, увеличение В-лимфоцитов, IgA и IgM и снижение иммунных комплексов [24], способствует развитию новообразований [91].

Умеренную стимуляцию продукции IgA, IgG, IgM и снижение Т-клеток и их бласттрансформации отмечают также другие авторы [13].

Вероятно, умеренная стимуляция В-системы отмечается при действии малых доз свинца и коррелирует с формированием аллергических и аутоиммунных реакций.

Таким образом, соединения свинца в токсичных дозах снижают неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета), функцию Т- и В-клеток. В ряде случаев свинец проявляет иммуномодулирующие свойства, которые при относительно невысоких дозах проявляются усилением функции прежде всего В-клеток, а также Т-лимфоцитов, в частности клона Т-хелперов-2.

3.17. Селен

Элементный селен и его соединения находят широкое применение в электронной промышленности, множительной технике, оптике, химической промышленности. В организме содержится 13 мг селена, ежедневное потребление этого элемента составляет от 60 до 330 мкг в зависимости от состава пищи и места жительства. Селен является существенным компонентом глутатионпероксидазы, являющейся антиоксидантным ферментом. Его действие реализуется совместно с витаминами, в частности, с витамином Е, предотвращающим свободнорадикальное окисление липидов мембран [122].

Из пищевых продуктов человек утилизирует около 80% селена. В производственных условиях летучие соединения селена могут всасываться через кожу.

Токсикометрические параметры соединений селена для человека не установлены. Селениты находят применение в химиотерапии рака. Селениты и селенаты наиболее токсичны по сравнению с другими неорганическими солями. Для крыс ЛД₅₀ Na₂SeO₃ (селенит натрия) перорально и внутрибрюшинно составляют 7 мг/кг. ЛД₅₀ Na₂SeO₄ (селенат натрия) при внутрибрюшинном введении - 13,8 мг/кг [8].

Механизмы токсичности селена связаны с нарушением обмена серы в организме. Так, замещение сульфгидрильных групп селенгидрильными (SeH) в ряде ферментов приводит к ингибированию клеточного дыхания, снижению активности дегидрогеназ, блокированию цикла трикарбоновых кислот (взаимодействие селена с цистеином и коэнзимом А с образованием селентрисульфидных комплексов), метаболизма глутатиона. Образование селентрисульфидных комплексов приводит к изменению третичной структуры ферментов и нарушению их функционирования.

Описаны данные, свидетельствующие о том, что поступление селена с пищей предупреждает развитие опухолевых клеток [84]. Не выявлено влияние селена на содержание IgA, IgG, IgM в крови людей (200 мкг, per os, в течение 11 недель), изменения пролиферации В-лимфоцитов под влиянием липополисахарида, Т-лимфоцитов под влиянием ФГА и КоА, фагоцитарной активности и переваривающей способности полиморфноядерных лейкоцитов [26]. У мышей селен (1-3 ppm, per os, 10 недель и 0,5 мг/кг однократно) вызывал увеличение Т-зависимого гуморального иммунного ответа на ЭБ [182]. У крыс в дозах 0,5 и 20 ppm при пероральном поступлении в течение 10 недель отмечалось увеличение в обратной зависимости от дозы активности естественных киллеров (соответственно на 42 и 21%). В дозе 5 ppm (экспозиция та же) активность этих клеток не изменялась [75]. У морских свинок селен (17 мкМ, in vitro, 18 ч) снижал продукцию макрофагами фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов [85]. Поступление в организм человека в течение 56 дней 100 мкг селенита натрия сопровождалось увеличением уровня Т-супрессоров и концентрации IgA в крови [87]. Анализ данных литературы показывает, что дефицит селена снижает устойчивость к бактериям и вирусам, ослабляет функциональную активность нейтрофилов, продукцию антител, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов при их митогенной стимуляции, а также функцию цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Умеренный избыток селена стимулирует функции нейтрофилов, продукцию иммуноглобулинов и лимфокинов, пролиферацию Т- и В-клеток в ответ на митогены, активность естественных киллеров, реакцию ГЗТ, отторжение трансплантатов, в том числе перевитых опухолей. Механизм иммунорегуляторного действия селена не ясен. Вероятно, иммунорегуляторные свойства селена связаны с его способностью оказывать влияние на активность глутатионпероксидазы, содержание в тканях восстановленного глутатиона, состояние мембран клеток [122]. Ционат и тиоционат селена в дозах соответственно 4 мкг/кг и 96 мг/кг у морских свинок стимулировали антителообразование. Увеличение поступления данных соединений (тиоционата селена до 24 мкг/кг) вызывали снижение гуморального иммунного ответа к ЭБ [119].

Способность селена усиливать пролиферацию Т-лимфоцитов на митогены, повышать пролиферацию ИЛ-2 лимфоцитами и ИЛ-1 макрофагами, ответ Т-лимфобластов на ИЛ-2 и тимоцитов на ИЛ-1 позволяет рассматривать его, как иммуностимулятор [202]. Селен повышает устойчивость животных к различным инфекциям [203].

На морских свинках показано, что при поступлении селена с питьевой водой в дозах более 3 мг/л отмечается усиление реакции ГЗТ на бихромат калия, миграционных свойств спленоцитов, ослабление пролиферации Т-лимфоцитов под влиянием ФГА [101].

Таким образом, повышая неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета), стимулируя гуморальные и клеточные иммунные реакции, соединениями селена в больших дозах способны снижать показатели системы иммунитета. Иммуностимулирующие свойства селена могут рассматриваться, как

проявление его иммунотоксических свойств [54,188]. Селен с цинком, железом, медью и германием относят к иммуномодулирующим элементам [105].

3.18. Хром

Хром присутствует во всех почвах и растениях. Содержание хрома в пыли городских дорог составляет около 39 мг/кг, а в воздухе промышленных предприятий - 0,01 мкг/м³. В организме человека содержится около 6 мг хрома с концентрацией в тканях 0,02-0,04 мг/кг в расчете на сухую массу. С возрастом хром аккумулируется в легких, но в количествах не опасных для здоровья. Концентрация хрома в пище очень низкая, не более 50 мкг/кг [8]. В промышленности хром применяется для получения высокопрочных сталей, гальванических покрытий. Соли хрома используются в художественной промышленности и текстильной печати.

Отравления хромом у людей происходят при попадании в организм хроматов через рот. Данные о токсичности хрома ограничены. На крыс при пероральном поступлении не действует лактат хрома в дозе 100 г/кг, кошки переносят комплексы трехвалентного хрома в дозе 0,2 г/кг. Хромкалиевые квасцы очень токсичны при инъекции, но мало токсичны при пероральном введении. Соединения шестивалентного хрома (хроматы, дихроматы) более токсичны, чем трехвалентные соединения. У мышей, получавших с водой 5 мг/л хроматов, наблюдалось замедление роста и образование множественных опухолей. У кошек при внутрижелудочном введении бихромата натрия (5 мг/кг в течение 1 мес, 1г/кг - однократно) отмечались воспалительные, склеротические изменения слизистой с нарушением лимфоциркуляции [16]. ПДК для CrO₃ в воздухе промышленных помещений - 0,1 мг/м³.

Механизмы токсичности хроматов связаны с их проникновением внутрь клетки через мембрану и взаимодействием с нуклеиновыми кислотами. Трехвалентный хром через клеточные мембраны не проникает. Хроматы внутри клетки превращаются в трехвалентный хром, вызывая хромосомные аномалии [15]. Нарушения нуклеинового обмена, под влиянием хрома приводят к канцерогенным эффектам, наибольшей активностью при этом обладают хроматы и дихроматы. Хром необходим для процессов метаболизма углеводов с участием инсулина.

Хром, особенно дихромат натрия, является вторым после никеля элементом, вызывающим контактную гиперчувствительность [3,55,147,188]. При этом реализуются механизмы, связанные как с действием самого хрома, так и с его конъюгатами с протеинами. Хром *in vitro* (мыши) при концентрации 10 мкМ в течение 5 суток на 48% уменьшает Т-зависимый иммунный ответ к эритроцитам барана [125], концентрации 0,1 мкМ - 1мМ в 2-4 раза повышают пролиферацию В-лимфоцитов мышей под влиянием липополисахарида [166].

Бласттрансформация лимфоцитов крови человека при концентрации шестивалентного хрома (H₂CrO₇) 10 мкМ усиливалась, а при 1мМ - подавлялась. Влияние на данную реакцию трехвалентного хрома не выявлено [38]. Отмечено снижение у макрофагов морских свинок продукции фактора, ингибирующего миграцию лимфоцитов (27 мкМ дихромата натрия и 39 мкМ трихлорида хрома), в 2 раза [86]. Трихлорид хрома уменьшает фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов у мышей (*in vitro*, 450 мг/мл, 20 г) в 2 раза [19], хемотаксис полиморфноядерных лимфоцитов у кроликов (*in vitro*, 0,3мМ, 1ч) на 50% [205]. Данное соединение вызывает выраженную аллергическую реакцию при подкожном введении (0,1%) у морских свинок [86]. Свойства контактного аллергена выявлены на мышах [95]. На морских свинках установлено, что сенсибилизация к хрому способствует увеличению продолжительности острого периода формирования язвы желудка, при этом определенное значение имеют цитотропные антитела [10]. У мышей при поступлении треххлористого хрома (10-100 ПДК) с водой не наблюдали утяжеления вирусной инфекции [12].

Соединения хрома при внутрижелудочном введении вызывают уменьшение массы тимуса, общего белка, РНК и ДНК и повышение активности аденилатдезаминазы и щелочной фосфатазы в данном органе [6]. В комплексе со свинцом, медью, серебром поражающее действие хрома на лимфоидную ткань наиболее выражено. В лимфоцитах при интратрахеальном введении накапливаются соединения шестивалентного хрома (гидроксид ацетат хрома), а не трехвалентного (бихромат натрия) [78].

У лиц, работавших в условиях воздействия хрома более 10 лет, выявлено увеличение В- и О-лимфоцитов, усиление продукции аутоантител, особенно к тканям печени и легких, усиление продукции фактора торможения миграции лимфоцитов [4]. Соединения хрома могут вызвать бронхиальную астму [110].

Таким образом, хром обладает выраженным аллергическим и аутоиммунным эффектами, повышает функциональную активность В-лимфоцитов, снижает Т-зависимый гуморальный иммунный ответ и неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета).

3.19. Цинк

Цинк присутствует во всех растительных и животных тканях. В организме человека содержится 1,4-2,3 г цинка. Цинк - один из наиболее распространенных необходимых металлов в организме человека. Его содержание в организме в 10-15 раз выше меди и в 100 раз выше марганца. Цинк присутствует во всех видах пищи. Необходимая суточная доза для человека составляет около 0,3 мг/кг. Цинк является кофактором 80 ферментов.

Цинк широко применяется в промышленности в виде сплавов с другими металлами. Стеарат цинка и хлорид цинка используются в качестве антисептика, фосфорнокислый цинк - как фермент, гидроокись цинка - для приготовления препаратов инсулина.

Отравления цинком в основном происходят при использовании пестицидов, употреблении напитков, хранящихся в посуде с цинковым гальваническим покрытием. Цинк присутствует в токсинах многих ядовитых змей.

ЛД₅₀ для хлорида цинка и сульфата цинка составляют соответственно 2,6 и 7,6 мМ/кг при пероральном поступлении. При внутривенном введении данный токсикометрический параметр снижается более чем в 5 раз. Водорастворимые соли цинка малотоксичны [197]. Токсичность фосфида цинка обусловлена не катионом цинка, а образующимся фосфином (PH₃).

Токсичность цинка обусловлена нарушением функции железо- и медьсодержащих ферментов, синтеза ДНК, белков, металлотионеинов, лактатдегидрогеназы и других энзимов.

Недостаток цинка в пище приводит к супрессии гуморальных и клеточных иммунных реакций [73], а также к снижению фагоцитоза и комплементарной активности сыворотки крови [151]. Назначение сульфата цинка в дозе 200 мг ежедневно в течение месяца людям старше 70 лет вызывало увеличение в крови числа лимфоцитов, реакции ГЗТ и IgG к антигенам столбнячного токсина. При этом митогениндуцированная бласттрансформация лимфоцитов не изменялась [62]. В дозах 4 и 12 мг/кг (мыши, однократно) цинк увеличивал в костном мозге число гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц [145]. Ионы цинка активируют цитозольную протеинкиназу С в Т-лимфоцитах. Данный энзим представляет собой смесь ферментов с различным аффинитетом к цинку. После связывания с клеточной мембраной протеинкиназа С становится нечувствительной к действию ионов цинка. Предполагают, что цинк может принимать участие в передаче активирующих сигналов в Т-лимфоцитах в качестве вторичного медиатора и при ауторегуляции ферментов внутриклеточных систем [52].

Следовые количества цинка могут играть роль в регуляции секреции важных цитокинов типа фактора некроза опухоли, ИЛ-1b и ИЛ-6 [169]. Установлена стимуляция соединениями цинка иммунных реакций у экспериментальных животных [9]. Ацетат

цинка при внутрибрюшинном введении в дозе 3 мг/кг повышал активность Т-клеток, макрофагов, резистентность мышей к экспериментальному кандидозу, вирусной инфекции, асцитной опухоли Эрлиха и эндотоксическому шоку [177]. Хлорид цинка (1 мМ, *in vitro*) повышал синтез ДНК в активированных КонА Т-клетках на 50% и в аутореактивных Т-клетках - в 5 раз, вызывал экспрессию рецепторов к ИЛ-2 и трансферрину [135]. Несмотря на позитивное воздействие цинка на иммунные процессы в оптимальных дозах [105], его высокие концентрации способны снижать гуморальные и клеточные иммунные реакции. Так, сульфат цинка (0,1 мМ, *in vitro*, клетки мышей) приводит к снижению Т-зависимого гуморального иммунного ответа к ЭБ через 5 сут [125]. Однократное внутрибрюшинное введение сульфата цинка в дозах 0,7; 4; 12 мг/кг приводит к редукции индуцированной липополисахаридом пролиферации В-лимфоцитов у мышей на 30-80%. Пролиферация Т-лимфоцитов у мышей под влиянием ФГА и митогена лаконоса при однократном поступлении сульфата цинка в дозах 1;3;4;12 мг/кг снижалась на 15-80%. Продукция фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов, при действии цинка (*in vitro*, 0,1 мкМ, 1 сут) снижалась на 35% у морских свинок [107]. Концентрации сульфата цинка, составляющие 50-100 мкМ, снижали *in vitro* при экспозиции 4 ч у мышей различных линий активность естественных клеток-киллеров в 6-20 раз как в интактных, так и активированных интерфероном клетках [67]. Данный эффект отмечается при обработке цинком клеток-эффекторов, но не клеток-мишеней [72].

У детей с атопическим дерматитом, сочетающимся с рецидивирующими инфекциями, избыток цинка в сыворотке крови сопровождается снижением содержания IgG [2]. В опытах на мышах отмечено подавление гуморального иммунного ответа при содержании в рационе цинка в дозах, превышающих нормальные (50 ppm в 40 раз) на определенных стадиях онтогенеза [112].

Таким образом, цинк, являясь необходимым элементом для обеспечения иммунного гомеостаза, при поступлении в организм в больших дозах может вызывать снижение неспецифической резистентности организма (показателей врожденного иммунитета), гуморальных и клеточных иммунных реакций.

Заключение

Иммунотоксичность металлов обусловлена, как правило, нарушением функции ферментных систем, в которых металлы являются коэнзимами. Многие металлы способны действовать на ДНК и РНК. Токсичные дозы (концентрации) металлов снижают НРО, гуморальные и клеточные иммунные реакции. Большинство металлов и их солей обладают аутоиммунными и аллергическими свойствами, вызывают канцерогенные эффекты. В ряде экспериментов установлены иммуномодулирующие свойства металлов, то есть повышение одних иммунных реакций и снижение других или изменение направленности той, или иной иммунной реакции от дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.Г., Волкова А.П., Гришина Т.И. и др. Иммунологические механизмы адаптации к профессиональному воздействию бериллия на уровне ПДК для воздуха рабочей зоны // Эргон: Гигиена труда и охрана окружающей среды, токсикол. и профпатол. при работе с бериллием и его соед.:Тез. докл. 4 Всес. симп., Ленинград, 3-5 июня, 1990 [и] Тез. докл. и сообщ. междунар. семина. "Бериллий-92", Санкт-Петербург, 2-4 июня, 1992.-СПб; М., 1992.-С. 67-68.
2. Булатова И.В., Хакимова А.М., Цибулькина В.Н. и др. Влияние металлов на состояние иммунитета и развитие атопического дерматита у детей //Казан. мед. ж.-1994.-75, N 1.-С. 52-55.
3. Варзина Н.Б., Тяшнянова Н.В., Зимин Д.М. Иммунологическая реактивность рабочих хромового производства //Гигиена труда и проф. забол.-1983.-N 5.-С. 53-55.
4. Варзина Н.В., Филатова Р.И., Тюшнякова Н.В. Изменения нервной и иммунной системы в начальной стадии хромовой интоксикации у рабочих производства хромовых солей //Алма-Ат. гос. мед. ин-т. /Смагулов А.С. -Актюбинск, 1990.-С. 149-296.
5. Гулямова Ш.Х., Шарипов Ф.Х., Сергеев Ф.Ю. и др. Влияние специфических факторов таджикского алюминиевого завода на содержание Т- и В-лимфоцитов периферической крови рабочих и экспериментальных животных //I Респ. съезд иммунологов и аллергологов, Душанбе, 5-7 июня, 1991: Тез. докл.-Душанбе, 1991.-С. 19-20
6. Дворянинович Л.Н., Лукашик Н.К., Сачек В.И. Влияние соединений хрома и других химических компонентов, содержащихся в цементах и клинкерной пыли, на показатели метаболической реакции лимфоидных органов крыс //Мед. труда и пром. экол. [Гигиена труда и проф. заболеваний].-1993.-N 1.-С. 17-20.
7. Дугева Л.А., Милишникова В.В., Павлова А.Т. //Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и проф. заболеваний. АМН СССР.-1987.-N 31.-С. 88-92.
8. Ершов Ю.А., Пастнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений //М., Медицина, 1989.-272 с.
9. Закиров Н.А., Мухаммаджанов Х.Р., Умарова П.Т. и др. Стимуляция некоторых факторов иммунитета комплексными соединениями цинка у экспериментальных животных //Микробиол., иммунол., эпидемиол., профилактик. инфекц. заболеваний. /Ташк. НИИ вакцин и сывороток НПО "Вакцины".-Ташкент, 1991.-С. 104-105.
10. Засорин Б.В., Кисманова Г.Н., Насиров И.Н. //Гигиена труда и проф. заболеваний.-1992.-N 4.-С. 35-36.
11. Киквидзе З.Л., Чиквашвили Д.В., Кометиани З.П. Роль ванадия в регуляции окислительно-восстановительных реакций в мембранах //Биохимия.-1982.-Т. 47, N 11.-С. 1814-1817.
12. Климова Д.М., Кузнецова К.К., Дмитриева Р.А. и др. Влияние хрома на сопротивляемость организма животных //Клин. и гигиен. аспекты влияния на организм хрома и др. хим. веществ. Ч. 1 /Алма-ат. гос. мед ин-т.-Актюбинск, 1990.-С. 109-110.
13. Конксиди А.К. Клеточные формы иммунитета при хронической свинцовой интоксикации //Здравоохранение Казахстана, 1983.-N 7.-С. 34-37.
14. Латушко Т.В., Барковский Е.В. Влияние ацетата свинца на синтез РНК в спленоцитах крыс /Влияние хим. и медикаментоз. препаратов на структур.-функц. системы организма /Мин. гос. мед. ин-т.-Минск,1992.-С. 107-114.
15. Леонард Алан. Нарушения в хромосомах под действием тяжелых металлов //Некот. вопр. токсич. ионов мет.-М.,1993.- С. 190-212.
16. Мельникова К.В., Умбетов Т.Ж., Адайбаев Т.А. Реакция лимфатического русла тонкой кишки на воздействие бихромата натрия /Клин. и гигиен. аспекты влияния на

организм хрома и др. хим. веществ. Ч. 1 /Алма-ат. гос. мед ин-т.-Актюбинск, 1990.-С. 111-113.

17. Минаева А. Микроэлементы и иммунитет //Педиатрия (НРБ), 1985.-24.-N 3.-С.1-7.

18. Москалев Ю.И. Минеральный обмен //М.: Медицина, 1985.-288 с.

19. Нибоер Э., Россетто Ф.Э., Мекон К.Р. Токсичность соединений никеля //Некотор. вопр. токсич. ионов мет.-М., 1993.-С. 270-303.

20. Попов Б.А. Иммуноморфологические эффекты при воздействии бериллия /Эргон.: Гигиена труда и охрана окруж. среды, токсикол. и профпатол. при работе с бериллием и его соед.:Тез.

докл. 4 Всес. симп., Ленинград, 3-5 июня, 1990 [и] Тез. докл. и

сообщ. междунар. семин. "Бериллий-92", Санкт-Петербург, 2-4 июня, 1992.-СПб; М., 1992.-С. 36.

21. Попов В.А., Шальнова Г.А., Кузьмина Т.Д., Уланова А.М. Иммуноморфологические эффекты при воздействии бериллия и его соединений (Экспериментальное исследование) //Сб. научн. тр. НИИ гигиены труда и проф. заболеваний АМН СССР, 1987.-N 31.-С. 184-188.

22. Ривз Э.Л. Иммунологическая диагностика хронического бериллиевого заболевания /Эргон.: Гигиена труда и охрана окруж. среды, токсикол. и профпатол. при работе с бериллием и его соед.:Тез. докл. 4 Всес. симп., Ленинград, 3-5 июня, 1990 [и] Тез. докл. и сообщ. междунар. семин. "Бериллий-92", Санкт-Петербург, 2-4 июня, 1992.-СПб; М., 1992.-С. 119.

23. Сагайдак-Черняк Н.Д., Балашова Л.Г., Стенин А.Н. Иммунологическая реактивность и заболеваемость при контакте с бериллием /Эргон.: Гигиена труда и охрана окруж. среды, токсикол. и профпатол. при работе с бериллием и его соед.:Тез. докл. 4 Всес. симп., Ленинград, 3-5 июня, 1990 [и] Тез. докл. и сообщ. междунар. семин. "Бериллий-92", Санкт-Петербург, 2-4 июня, 1992.-СПб; М., 1992.-С. 68-69.

24. Тулебаев Р.К., Асылбекова Ж.З. Патология дыхательного тракта и состояние иммунитета при свинцовой интоксикации /Актуал. вопр. клин. оториноларингол.: Матер. междунар. науч.-практ. конф. оториноларингологов, Иркутск, 24-25 сент., 1992.-М., 1992.-С. 59-60.

25. Alessio L., Apostoli P., Forni A., Toffoletto F. Biological monitoring of cadmium exposure - an Italian experience //Scand.J.Work, Environ and Health.-1993.-Vol. 19, N 1, Suppl.-P. 27-33.

26. Arvilommi H., Poikonen K., Jokinen I. et al. Selenium and immune functions in humans //Infect. Immunity.-1983.-Vol. 41, N 1.-P. 185-189.

27. Ashton J.F., Laura R.S. The cadmium problem //Search.-1992.-Vol. 23, N 1.-P. 31-33.

28. Bagiuski B. Einflub von blei und cadmiun auf die vitalitat und phagozytosefahidkeit humaner polymorphkerniger Zenkoryten //Zbl. Bakteriol.-1985.-Abt 1B.-Bd. 181.-N 6.-С. 461-468.

29. Bartus R., Moszczynski P, Lisiewicz J., Bem S. Stezenie immunoglobulin surowiczycw u osob narazonych rozny czas na paly rtecii //Wiad. lek.-1988.-41, N 12.-С. 778-789.

30. Bencko V., Wagner V., Wagnerova M., Ondrejcek V. Иммунологические профили у рабочих, подвергавшихся профессиональному воздействию неорганической ртути //Ж. гигиены, эпидемиол., микробиол. и иммунол.-1990.-34, N 1.-С. 11-19.

31. Bergeret A., Pouget E., Tedone R., et al. Neutrophil functions in lead-exposed workers //Hum. and Exp. Toxicol. [Hup. Toxicol.]-1990.-Vol. 9, N 4.-P. 231-233.

32. Beryllium //Environ. Health Criteria.-1990.-N 106.-P. 1-210.

33. Betti C., Davini T., Barale R. Genotoxic activity of methyl mercury chloride and dimethyl mercury in human lymphocytes //Mutat. Res. Mutat. Res. Lett.-1992.-Vol. 281, N 4.-P. 255-260.
34. Blakley B.R., Archer D.L. The effect of lead acetate on the immune response in mice //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1981.-Vol. 61, N 1,- P. 18-23.
35. Blakley B.R. The effect of cadmium chloride on the immune response in mice //Can. J. Comp. Med.-1985.-Vol.49, N 1.-P. 104-108.
36. Blackley B.R., Sisodia C.S., Mukkur T.K. The effect of methylmercury, tetraethyllead and sodium arsenite on the humoral immune response in mice //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1980.-Vol. 52, N 1.- P. 245-250.
37. Bomun A., Fischer T., Hagelthorn G. et al. Guinea-pig maximization test with tungstate //Contact Derm.- 1982.- Vol.8, N 2.- P. 344-347.
38. Borella P., Manni S., Giardino A. Cadmium, nickel, chromium and lead accumulate in human lymphocytes and interfere with PHA-induced proliferation //J. Trace Elem. and Electrolytes Health and Diseases.- 1990.-Vol. 4, N 2.-P. 87-95 .
39. Borelka B.E., Salvaggio J.E. Immunomodulation by environmental contaminants: asbestos, cadmium, and halogenated biphenyls //J. Environ. Sci. and Health.-1985.-Vol. 3, N 1.-P. 1-62.
40. Bressa G., Hinton R.H., Price S.C. et al. Immunotoxicity of tri-n-butyltin (TBTO) in rats //Hum. Toxicol.-1989.-Vol. 8, N 1.-P. 73.
41. Bridger M.A., Thaxton I.P. Humoral immunity in the chicken as affected by mercury //Arch. Environ. Contam. Toxicol.- 1983.-Vol. 12, N 2.-P.45-49.
42. Burns L. A., Butterworth L. F., Munson A.R. Reversal of gallium arsenide-induced suppression of the antibody response by a mixed disulfide metabolite of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid //J. Pharmacol. and Exp. Ther.-1993.-Vol. 264, N 2.-P. 695-700.
43. Burns L.A., Sikorski E.E., Saady J.J., Munson A.E. Evidence for arsenic as the immunosuppressive component of gallium arsenide //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1991.-Vol. 110, N 1.-P. 157-169.
44. Cacciuttolo R., Sertoli A., Giorgini S. et al. Il test della inibizione della migrazione dei leucociti nell'eczema allergico da contatto ai sali di nichel //G. ital. dermatol. e venereol.-1985.-Vol. 120, N 5.-P. 317-323.
45. Cardwell R.D., Meador J.S. et al. Tributyltin in the environment: An overview and key issues /Ocean'89: Int. Conf. Address. Meth. Understand. Global Ocean, Seattle, Wash., Sept. 18-21, 1989. Vol. 2.-New York (N.Y.), 1989.-P. 537-544.
46. Chowdhury B.A., Chandra R.K. Effect of zinc administration on cadmium-induced suppression of natural killer cell activity in mice //Immunol. Lett.-1989.-Vol. 22, N 4.-P. 287-291.
47. Cifone M.G., Alesse E., Di E.R. et al. In vivo cadmium treatment alters natural killer activity and large granular lymphocyte number in the rat //Immunopharmacology.-1989.-Vol. 18, N 3.-P. 149-156.
48. Cifone M.G., Procopio A., Napolitano T. et al. Cadmium inhibits spontaneous (NK), antibody-mediated (ADCC) and IL-2-stimulated cytotoxic functions of natural killer cells //Immunopharmacology.-1990.-Vol. 20, N 2.-P. 73-80.
49. Cohen Mitchell D., Yang Z., Zelikoff J.T. Immunotoxicity of particulate lead: in vivo exposure alters pulmonary macrophage tumor necrosis factor production and activity //J. Toxicol. and Environ. Health.-1994.-Vol. 42, N 4.-P. 377-392.
50. Cohen N., Modai D., Golik A. et al. Increased concanavalin A-induced suppressor cell activity in humans with occupational lead exposure //Environ. Res.-1989.-Vol. 48, N 1.-P. 1-6.
51. Cook J.A., Marconi E.A., Piluzio N.R. Lead, cadmium, endotoxin interaction: effect on mortality and hepatic function //Toxicol. Appl. Pharmacol.- 1974.- Vol. 28, N 2.-P. 292-302.

52. Csermely P., Somogyi J. As a possible mediator of signal transduction in T lymphocytes //Acta physiol. Hung.-1989. -Vol. 74, N 2.-P. 195-199 .
53. Davis R.L., Milham S. Altered immune status in aluminum reduction plant workers //Amer. J. Ind. Med.-1990.-Vol. 18, N 1. -P. 79-85.
54. Descotes J. Immunotoxicology of drugs and chemicalis.-Amsterdam - N.Y.- Oxford: Elsevier, 1986.-P. 279-313.
55. Descotes J., Evreux Y.Cl., Laschi-Loquerie A., Tachon P. Comparative effects of various lead salts on delayed hypersensitivity in mice //J. Appl. Toxicol.-1984.-Vol. 4, N 3.-P. 265-269.
56. De S.M. Immune cell Functions in iron overload //Clin. and Exp. Immunol .-1989.-Vol.75, N 1.-P. 1-6.
57. Dieter M.P., Jameson C.W., Tucker A.N. et al. Immunotoxic effects of of nickel sulfate in mice //Toxicologist.-1986.-Vol.6, N 1.-P. 263.
58. Dieter M.P., Luster M.I., Boorman G.A. et al. Immunological and biochemical responses in mice treated with mercuric chloride //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1984.-Vol. 68, N 2.-P. 218-228.
59. Dimitrov N.V., Meyer C., Nahhas F. et al. Effect of tin immune responses of mice //Clin. Immunol. Immunopathol.-1981.-Vol. 20, N 1.-P. 39-45.
60. Druet Ph. Metal-induced autoimmunity //Pharmacol. and Toxicol.-1993.-Vol. 73, Suppl. II.-P. 22.
61. Dubowy M., Lutkes S., Barthel-Oelze H. et al. Indications for a modulatory effect of lead on immune mechanisms //Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.-1989.- N 340, Suppl.-P. 69.
62. Duchateau J., Delepesse G., Vijens R., Collet H. Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people //Amer. J. Med.-1981.-Vol. 70, N 3.-P. 1001-1005.
63. Elin R.J. The effect of magnesium deficiency in mice on serum immunoglobulin concentrations and antibody - plaque forming cells //Proc. Soc. Exp. Biol. Med.-1975.-Vol. 148, N 3.-P. 620-624.
64. Elinder C.G., Piscator M. Iron //Handbook on the toxicology of metals /Ed. L. Friberg.-Elsevier.-1979.-P. 435-450.
65. Emery T. Iron metabolism in humans and plants. //Amer. Sci.-1982.-Vol. 70, N 4.-P. 626-632.
66. Enestrom S., Hultman P. Immune-mediated glomerulonephritis induced by mercuric chloride in mice //Experientia.-1984.-Vol. 40, N 3.-P. 1234-1236.
67. Ferry F., Donner M. In vitro modulation of murine natural killer cytotoxicity by zinc //Scand. J. Immunol.-1984.-Vol. 19, N 5.-P. 435-445.
68. Flynn A. Effects of trace elements on immunoregulation /Reticuloendothel. Syst.: Compr. Treatise.-Vol. 8. New York; London, 1985.-P. 411-432.
69. Forslind B., Lindberg M., Emilson A. et al. Nickel penetration through skin. Particle probe analyses //12th Int. Congr. X-Ray Opt. and Microanal., Cracow, 28 Aug.-1 Sept., 1989: 12 ICXOM.-Vol. 2.-Krakow, 1990.-P. 587-591.
70. Fujimaki H. In vitro effect of cadmium on primary antibody response to T-cell independent antigen (DNP-Ficell) //Toxicol. lett.-1985.-Vol. 24, N 1.-P. 21-24.
71. Fujimaki H. Suppression of primary antibody response by a single exposure to cadmium in mice //Toxicol. lett.-1985.-Vol. 25, N 1.-P. 69-74.
72. Ferry F., Donner M. In vitro modulation of murine natural killer cytotoxicity by zinc //Scand. J. Immunol.-1984.-Vol. 29, N 5.-P. 435-445.
73. Fraker P.J., Hildebrandt K., Luecke R.W. Alteration of antibody mediated responses of suckling mice to T-cell-dependent and independent antigens by maternal marginal zinc

deficiency: restoration of responsivity by nutritional resletion //J. Nutr.-1984.-Vol. 114, N 2.-P. 170-176.

74. Fujimaki H. Comparison of the effect of cadmium on lymphocytes of young and adult mice //J. Environ. Pathol., Toxicol., and Oncol.-1987.-Vol. 7, N 4.-P. 39-45.

75. Fujimaki H., Ozawa H., Imai T., Shimaru. Effect of shrt-term exposure to O3 on antibody response in mice //Environ. Res.-1984.-Vol. 35, N 2.-P. 490-496.

76. Gainer I.H. Increased mortaliry in encephalomyocarditis virus - infected mice consuming combalt sulfate: tissue concentrations of cobalt //Amer. J. Vet. Res.-1972.-Vol. 33, N 3.-P. 2067-2070.

77. Cainer I.H., Pry T.W. Effects of arsenical on viral infections in mice //Amer. J. Vet. Res.-1972.-Vol. 33, N 3.-P. 2299-2303.

78. Cao M., Levy L.S., Braithwaite R.A., Brown S.S. Monitoring of total chromium in rat fluids and lymphocytes following intratracheal administration of soluble trivalent or hexavalent chromium compounds //Hum. and Exp. Toxicol.-1993.-Vol. 12, N 5.-P. 377-382.

79. Gatke U., Groth G., Mengel K., Friedberg K.D. Effect of cadmium on the immune system in mice // Pol. J. Pharmacol. and Pharm.-1992.-Vol. 44, Suppl.-P. 131-132.

80. Gaworski C.L., Sharma R.P. The effects of heavy metals on (3H) thymidine uptake in lymphocytes //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1978.-Vol. 46, N 2.-P. 305-313.

81. Good M.F., Chapman D., Halliday J.W., Powell L.W. The effect of iron, iron-proteins and experimental iron-overload on cellular immune function //Austral. and N.Z.J. Med.-1985.-Vol. 15, N 1.-P. 148.

82. Graham I.A., Miller F.I., Payne E.A., Gardner D.E. Influence of cadmium, nichel and chromium on primary immunity in mice //Environ. Res.-1978.-Vol. 16, N 1.-P. 77-87.

83. Grundel M., Grupe R., Gores E. Einflub von Di-n-octylzinndichlorid (DOTC) auf immunkompetente Organe und Immunreaktivitat von Ratten //Pharmazie.-1984.-Vol. 39, N 8.-P. 565-569.

84. Helzsoner K.J. Selenium and cancer prevention //Semin. Oncol.-1983.-Vol. 10, N 2.-P. 305-311.

85. Henninghausen G., Lange P. A simple technique of testing for the influence of metal salts and other chemical on macrophages and thymocytes in vitro //Arch. Toxicol.-1980.-Vol. 4, N 1.-P. 143-147.

86. Henninghausen G., Lange P., Stulpner H., Ambronies H., Karnstedt V. Uber Wirkungen von Dialkylzinsalzen auf das Immunsystem //Acta. Biol. Med. Germ.-1980.-Vol. 39, N 1.-P. 149-155.

87. Herzfeld A., Kuklinski B., Kohler H. Ergebnisse einer Selensupplementation bei Gesunden unter besonderer Berucksichtigung der Immunitat /Mengen - undd Spurenelem: Arbeitstag. Agrarwiss. und Chem. Ges., Jena, 19-20 Dez., 1989.-Zeipzig,1989.-S. 228-232.

88. Hilbertz U. Effects of cadmium and lead on oxidative metabolism and phagocytosis by mouse peritoneal macrophages //Toxicology.-1986.-Vol. 39, N 1.-P. 47-57.

89. Hioe K.H., Jones I.H. Effects of trimethyltin on the immune system of rats //Toxicol. Letters.-1984.-Vol. 20, N 3.-P. 317-323.

90. Holst M., Nordlind K. Binding of mercuric chloride to nuclear proteins in human peripheral blood T lymphocytes //Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.-1988.-Vol. 87, N 4.-C. 381-383.

91. Horiguchi S., Endo G., Fukumoto K., Kiyota I. //Rodo kagaxy = J. Sci. Labour.-1992.-Vol. 68, N 8.-C. 319-330.

92. Hoshishima K., Ito M., Hyodo S. The trace dose of metatal(s) and the immunological reaction in mice //Nutr. Res., 1985, Suppl. N 1. P. 740-744.

93. Hua J., Pelletier L., Berlin M., Druet P. Autoimmune glomerulonephritis induced by mercury vapour exposure in the Brown Norway rat //Toxicology.-1993.-Vol. 79, N 2.-C. 119-129.
94. Hurtenbach U., Oberbarnscheidt J., Gleichmann E. Modulation of murine T and B cell reactivity after shortterm cadmium exposure in vivo //Arch. Toxicol.-1988.-Vol. 62, N 1.-P. 22-28.
95. Ikarashi Y., Tsuchiya T., Nakamura A. Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay //Toxicol. Lett.-1992.-Vol. 62, N 1.-P. 53-61.
96. Ilback Nils-Gunnar, Sundberg J., Oskarsson A. Methyl mercury exposure via placenta and milk impairs natural killer (NK) cell function in newborn rats //Toxicol. Lett.-1991.-Vol. 58, N 2.-P. 149-158.
97. Ines M., Donatella R.T. Altered immune response during cadmium administration in mice //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1984.-Vol. 74, N 1.-P. 46-56.
98. Report I., Iaremin B. Blast lymphocyte transformation (LTT), rosette (E-RFC) and leukocyte migration inhibition (MIF) test in persons exposed to the action of lead during work //Bull. Inst. Marit. and Trop. Med. Gdynia.-1983.-Vol. 34, N 3-4.-P. 189-197.
99. Report I., Iaremin B. The level of some serum proteins and lymphocyte count in persons exposed to the action of lead during work //Bull. Inst. Marit. and Trop. Med. Gdynia.-1983.-Vol. 34, N 3-4.-P. 181-188.
100. Jaremin B. Immunological humoral responsiveness in men occupationally exposed to lead //Bull. Inst. Marit. and Trop. Med. Gdynia.-1990.-Vol. 41, N 1/4.-P. 27-36.
101. Jirova D. Immunotoxicity of selenium /6th Int. Trace Elem. Symp., Leipzig, 1989.-Vol. 3.-Jena, 1989.-P. 922-927.
102. Kazantzis G. Tungsten //Handbook on the toxicology of metals/Ed. L. Friberg.-Elsevier, 1979.-P. 637-646.
103. Karakaya A., Yucesoy B., Sardas O.S. An immunological study on workers occupationally exposed to cadmium //Hum. and Exp. Toxicol.- 1994.- Vol. 13, N 2.- P. 73-75.
104. Kerkvliet N.L., Steppan L.B., Koller L.D. Exon J.H. Immunotoxicology studies of sodium arsenate. Effects of exposure on tumor growth and cell-mediated tumor immunity //J. Environ. Pathol.Toxicol.-1980.-Vol. 4, N 1.-P. 65-67.
105. Kieffer F. Die Bedeutung von Mineralstoffen und Spurenelementen in der Immunologie //Dtsch. Z. Onkol. 1989.-Vol. 21, N 6.-S. 164-169.
106. Kiremindjian-Schumacher L., Stotzky G. Selenium and immune responses //Environ. Res.-1987.-Vol. 42, N 2.-P. 277-303.
107. Kiremidjian-Schumacher L., Stotzky G., Likhite V. et al. Influence of cadmium, lead and zinc on the ability of sensitized guinea-pig lymphocytes to interact with specific antigen and to produce lymphokine //Environ. Res.-1981.-Vol. 24, N 1.-P. 96-105.
108. Kochan I., Wagner S.K., Wasynczyk I. Effect of iron on antibacterial immunity in vaccinated mice //Ynfect. Immunity.-1984.-Vol. 43, N 2.-P. 543-548.
109. Koller L.D. Immunosuppression produced by lead, cadmium, and mercury //Am. J. Vet. Res.-1973.-Vol. 34, N 2.-P. 1457-1458.
110. Koller L.D. Metals and the lung //Lancet, 1984.-N 8408.-P. 903-907.
111. Koller L.D., Brauner I.D. Decreased B-lymphocyte response after exposure to lead and cadmium //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1978.-Vol. 42, N 4.-P. 621-624.
112. Koller L.D., Exon Y.H., Arbogast B. Methylmercury: effect on serum enzymes and humoral antibody //J. Toxicol. Environ. Health.-1977.-Vol. 2, N 3.-P. 1115-1119.
113. Koller L.P., Exon I.H., Brauner I.C. Methylmercury: decreased antibody formation in mice //Proc. Soc. Exp. Biol. Med.-1977.-Vol. 115, N 3.-P. 602-607.

114. Koller L.P., Exon I.H., Roan I.G. Antibody suppression by cadmium //Arch. Environ. Health.-1975.-Vol. 30, N 3.-P. 598- .
115. Koller L.P., Roan I.G. Effect of lead, cadmium and methylmercury on immunological memory //J. Environ. Pathol. Toxicol.-1980.-Vol. 4, N 1.-P. 41-54.
116. Koller L.P., Roan I.G., Kerkvliet N.L. Mitogen stimulation of lymphocytes in CBA mice exposed to lead and cadmium //Environ. Res.-1979.-Vol. 19, N 1.-P. 177-188.
117. Kosuda L.L., Hosseinzadeh H., Greiner D.L., Bigazzi P.E. Role of RT6+ T lymphocytes in mercury-induced renal autoimmunity: Experimental manipulations of "susceptible" and "resistant" rats //G. Toxicol. and Environ. Health.-1994.-Vol. 42, N 3.-P. 303-321.
118. Krajnc E.L., Wester P.W., Loeber I.G. et al. Toxicity of Bis (tri-n-butyltin) oxide in the rat. I. Short-term effects on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1984.-Vol. 75, N 3.-P. 363-389.
119. Kramer A., Weuffen R., Schubbel H. et al. Einflub von Thiocyanat und Selenocyanat auf die Antikörperbildung beim Meerschweinchen unter Verwendung eines korpuskularen Antigens //Wiss. Z.E.M. Arndt-Univ. Greifswald. Med.-1984.-Vol. 33, N 2.-S. 50-52.
120. Kuchars E.T., Sierakowski S.J. Влияние меди на активацию Т-клеток у человека //Ж. гигиены, эпидемиол. микробиол. и иммунол.-1988.-Т. 32, N 2.-С. 155-160.
121. Langworth S., Elinder C.-G., Sundqvist K.-G. Minor effects of low exposure to inorganic mercury on the human immune system //Scand. J. Work, Environ. and Health.-1993.-Vol. 19, N 6.-P. 405-413.
122. Larsen H.J.S. Relations between selenium and immunity //Norw. J. Agr. Sci.-1993.-Suppl. N 11.-P. 105-119.
123. Laschi A., Tachon P. Influence of lead and nichel on passive cutaneous anaphylaxis in the rat //Toxicol. Letters.-1982.-Vol. 13, N 3.-P. 185-187.
124. Laubstein B. Kupferallergie - eine seltene Sensibilisierung //Dermatol. Monatsschr.-1990.-Vol. 176, N 7.-S. 421-425.
125. Lawrence D.A. In vivo and in vitro effects of lead on humoral and cell-mediated immunity //Infect. Immunity.-1981.-Vol. 31, N 1.-P. 136-143.
126. Lawrence D.A. In vitro effects of heavy metals on primary humoral immune responses //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1981.-Vol. 57, N 4.-P. 439-446.
127. Lilienfeld D.E. Arsenic, geographical isolates, environmental epidemiology, and arteriosclerosis //Arteriosclerosis.-1988.-Vol. 8, N 5.-P. 449-451.
128. Loose L.D., Silkworth I.B., Simpson D.W. Influence of cadmium on the phagocytic and microbicidal activity of murine peritoneal macrophages, pulmonary alveolar macrophages and polymorphonuclear neutrophils //Infect. Immunity.-1978.-Vol. 22, N 2.-P. 378-381.
129. Lukasewycz O.F., Prohaska J.R., Meyer S.G. et al. Alterations in lymphocyte subpopulations in copper-deficient mice //Infect. and Immun.-1985.-Vol. 48, N 3.-P. 644-647.
130. Luster M.I., Biank 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.
131. Luster M.I., Faith R.E., Kimmel C.A. Depression of humoral immunity in rats following chronic developmental exposure //I. Environ. Pathol. Toxicol.-1978.-Vol. 1, N 4.-P. 397-402.
132. Magnusson B., Kligman A.M. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea-pig maximization test //J. Infect. Dermatol.-1969.-Vol. 52, N 3.-P. 268-276.
133. Maigetter R.Z., Ehrlich R., Fenters I.D., Garddner D.E. Potentiating effects of manganese dioxide on experimental

respiratory infections //Environ. Res.-1976.-Vol. 11, N 3.-P. 386-391.

134. Malave I., De Ruffino D.T. Altered immune response during cadmium administration in mice //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1984.-Vol. 74, N 3.-P. 46-49.

135. Malave I., Rodriguez J., Araujo Z., Rojas I. Effect of zinc on the proliferative response of human lymphocytes: Mechanism of its mitogenic action //Immunopharmacology.-1990.-Vol. 20, N 1.-P. 1-10.

136. Maurer T., Thomann N., Weinrieb E.G., Hess R. Predictive evaluation in animals of the contact allergenic potential of medically important substances //Comparison of different methods of cutaneous sensitization with "weak" allergens. //Contact Derm.-1979.-Vol. 5, N 3.-P. 1-7.

137. McCabe M.J., Maguire D., Nowak M. The effects of arsenic compounds on human and bovine lymphocyte mitogenesis in vitro //Environ. Res.-1983.-Vol. 31, N 2.-P. 323-331.

138. McCabe M.J., (Jr), Lawrence D.A. The heavy metal lead exhibits B cell-stimulatory factor activity by enhancing B cell Ia expression and differentiation //J. Immunol.-1990.-Vol. 145, N 2.-P. 671-677.

139. McCabe M.J., (Jr), Lawrence D.A. Lead, a major environmental pollutant, is immunomodulatory by its differential effects on CD4⁺ T cell subsets //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1991.-Vol. 111, N 1.-P. 13-23.

140. Meredith C., Bahra P.S., Gorey J.L. et al. The effect of tributyltin oxide (TBTO) on the expression of rat and murine cytokine mRNA in vitro and ex vivo: Abstr. Symp. Immunotoxicity and Allergy Brit. Toxicol. Soc. Brit. Soc. Immunol. Oxford, 21-22 March, 1991 //Hum. and Exp. Toxicol.-1991.-Vol. 10, N 6.-P. 469.

141. Miller K., Scott M.P., Foster J.R. Thylic involution in rats given diets containing dioctyltin dichloride //Clin. Immunol. Immunopathol.-1984.-Vol. 30, N 3.-P. 62-68.

142. Mulhern S.A., Vessey A.R., Taylor G.L., Magruder L.E. Suppression of antibody response by excess dietary zinc exposure during certain stages of onfogeny //Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.-1985.-Vol. 180, N 3.-P. 453-461.

143. Muller S., Gilbert K.E., Krause C. et al. Suppression of delayed type hypersensitivity of mice by lead //Experientia.-1977.-Vol. 33, N 5.-P. 667-668.

144. Muller S., Gillert K.E., Krause C. et al. Effects of cadmium on the immune system //Experientia.-1979.-Vol. 35, N 7.-P. 909-910.

145. Murray M.Y., Wilson F.D., Fisher G.L., Erikson K.L. Modulation of murine lymphocyte and macrophage proliferation by parenteral zinc //Clin. Exp. Immunol.-1983.-Vol. 53, N 3.-P. 744-749.

146. Nordlind K., Henze A. Investigation of ability of the metal allergens cobalt chloride, nickel sulfate and potassium dichromate to give a mitogenic response in human thymocytes //Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.-1984.-Vol. 75, N 4.-P. 330-332.

147. Nordlind K., Liden S. Mercuric chloride inhibition of leucocyte migration //Immunopharmacol. and Immunotoxicol.-1990.-Vol. 12, N 4.-P. 715-721.

148. Noring R., Stork J. Prospektive Studie zur Entwicklung von Metallallergien und Hautproblemen in der Metallindustrie: Autorenref. "Haut und Beruf - Akt. dermatol. und arbeitsmed. Aspekte, Erlangen, 2-4 Apr., 1992 //Allergologie.-1992.-Vol. 15, N 3.-S. 95.

149. Pelletier L., Pasquier R., Guettier C. et al. HgCl₂ induce T and B cells to proliferate and differentiate in BN rats //Clin. and Exp. Immunol.-1988.-Vol. 71, N 2.-P. 336-342.

150. Penninks A.H., Seinen W. Mechanismms of dialkyltin induced immunopathology //Vet. Quart.-1984.-Vol. 6, N 4.-P. 209-215.

151. Peretz A. Role protecteur de quelques oligo-elements dans l'inflammation et l'immunité //Natura Rerum.-1990.-Vol. 4, N 4.-P. 322-332.

152. Pieters R.H.H., Bol-Schoenmakers M., Lam B. et al. Thymocyte kinetics in organotin-induced thymus atrophy: Abstr. Symp. Immunotoxicity and Allergy Brit. Toxicol. Soc. Brit. Soc. Immunol. Oxford, 21-22 March, 1991 //Hum. and Exp. Toxicol.-1991.-Vol. 10, N 6.-P. 465-466.
153. Pieters R.H.H., Bol M., Punt P. et al. Organotin-induced thymus atrophy: close to the mechanism? //Hum. and Exp. Toxicol.-1993.-Vol. 12, N 1.-P. 73.
154. Pvochaska J.R., Lukasewycz O.A. Copper deficiency suppresses the immune response of mice //Science.-1981.-Vol. 213, N 3.-P. 559-560.
155. Resteksamorzija N., Turk R., Momcilovic B. Lead induced renal impairment: hypertension, anaemia and immunological changes: Absir. Int. Congr. of Clin. Toxicol., 9-13 Sept., 1993, New York, NY., Hilton, Hotel //Vet. and Hum. Toxicol.-1993.-Vol. 35, N 4.-P. 354.
156. Reuhl K. R., Graff R.D., Bormann S., Brown D.L. Effects of methylmercury on lymphocyte microtubules //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 51.
157. Richterova S., Richter J. Hodnoceni stavu vyziwy u souboru osob pracujicich v riziku rtuti. II. Antropometricke udaje //Cs. Hyg.-1990.-Vol. 35, N 10.-P. 595-600.
158. Robinson C.J.G., Abraham A.A., Balacz T. Induction of antinuclear antibodies by mercuric chloride in mice //Clin. Exp. Immunol.-1984.-Vol. 58, N 2.-P. 300-306.
159. Rogers R.R., Garner R.I., Riddle M.M. et al. Augmentation of murine natural killer cell activity by manganese chloride //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1983.-Vol. 70, N 3.-P. 7-10.
160. Rosenberg H., McDonald T.L., Modrak J.B. Influence of chromic lead ingestion on IgG subclass expression of the immune response to bovine serum albumin //Drug and Chem. Toxicol.-1985.-Vol. 8, N 1-2.-P. 57-67.
161. Samochovec L., Wojcicki J., Lekim D., Gieldanowski J. Zur Toxikologie von Germanium-Präparaten //Arztz. Naturheilverfahr.-1993.-Vol. 34, N 4.-S. 268-270.
162. Scheinberg I.H. Copper. /Metals and Their Compounds Environ.: Occurrence, Analysis, and Biol. Relevance.-Weinheim etc, 1991.-P. 893-908.
163. Schroeder H.A. Recondite toxicity of trace elements //Essays in toxicology/Eg. W.Y. Hages.-New York.-1973.-P. 420.
164. Shaw C. Frank III. Gold /Metals and Their Compounds Environ.: Occurrence, Analysis, and Biol. Relevance.-Weinheim etc, 1991.-P. 931-938.
165. Shenker B.J., Berthold P., Rooney C. et al. Immunotoxic effects of mercuric compounds on human lymphocytes and monocytes. III. Alterations in B-cell function and viability //Immunopharmacol. and Immunotoxicol.-1983.-Vol. 15, N 1.-P. 87-112.
166. Shenker B.J., Matarozzo W.I., Hirsch R.C., Grag I. Effect of trace metals in the cultures of in vitro transformation of B-lymphocytes //Cell. Immunol.-1977.-Vol. 34, N 3.-P. 19-25.
167. Shifrine M., Fisher G.Z., Taylor N.J. Effect of trace elements found in coal fly ash, on lymphocyte blastogenesis //J. Environ. Pathol. Toxicol. and Oncol.-1984.-Vol. 5, N 5-4.-P. 15-24.
168. Schlick E., Friedberg K.D. The influence of low lead doses on the reticulo-endothelial system and leukocytes of mice //Arch. Toxicol.-1981.-Vol. 47, N 2.-P. 197-202.
169. Scuderi P. Differential effects of copper and zinc on human peripheral blood monocyte cytokine secretion //Cell. Immunol.-1990.-Vol. 126, N 2.-P. 391-405.
170. Seinen W., Vos I.G., Van Spange I. et al. Toxicity of organotin compounds. II. Comparative in vivo and in vitro studies with various organotin and organolead compounds in different animal species with special emphasis on lymphocyte cytotoxicity //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1977.-Vol. 42, N 2.-P. 197-203.

171. Seinen W., Vos I.G., Van Kriken P. et al. Toxicity of organotin compounds. III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats by di-n-butyltin dichloride and di-n-octyltin dichloride //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1977.-Vol. 42, N 2.-P. 213-217.
172. Smialowicz R.J., Luebke R.W., Rogers R.R. et al. Manganese chloride enhances natural cell-mediated immune effector cell function: effects on macrophages //Immunopharmacology.-1985.-Vol. 9, N 1.-P. 1-11.
173. Smialowicz R.J., Rogers R.R., Riddle M.M. et al. Immunologic effects of nickel. II. Suppression of natural killer activity //Environ. Res.-1985.-Vol. 36, N 1.-P. 56-66.
174. Smialowicz R.J., Riddle M.M., Rogers R.R. et al. Immunotoxicity of tributyltin oxide in rats exposed as adults or pre-weanlings //Toxicology.-1989.-Vol. 57, N [1].-P. 97-111.
175. Smialowicz R.J., Rogers R.R., Riddle M.M. et al. Manganese chloride enhances murine cell-mediated cytotoxicity: effects on natural killer cells //J. Immunopharmacol.-1984.-Vol. 6, N 1-2.-P. 1-23.
176. Smialowicz R.J., Rogers R.R., Riddle M.M., Stott G.A. Immunologic effects of nickel. I. Suppression of cellular and humoral immunity //Environ. Res.-1984.-Vol. 33, N 2.-P. 413-427.
177. Singh K.P., Zaidi S.I.A., Raisuddin S. et al. Effect of zinc on immune functions and host resistance against infection and tumor challenge //J. Immunopharmacol. and Immunotoxicol.-1992.-Vol. 14, N 4.-P. 813-840.
178. Sikorski E.E., Burns L.A., Stern M.L. et al. Splenic cell targets in gallium arsenide-induced suppression of the primary antibody response //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1991.-Vol. 110, N 1.-P. 129-142.
179. Sikorski E.E., Burns L.A., McCoy K.L. et al. Suppression of splenic accessory cell function in mice exposed to gallium arsenide //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1991.-Vol. 110, N 1.-P. 143-156.
180. Sliwa-Tomczok W., Tomczok J., Matysiak N. Effect of acute lead intoxication on the ultrastructure of neutrophils in the peripheral blood of the rat //Exp. Pathol.-1991.-Vol. 43, N 3-4.-P. 149-154.
181. Soyano A., Pons H., Montano R. et al. Effect of iron compounds on the immune response in vitro //Recent Adv. Pharmacol. and Therapeut. Proc. 12 Lat.-Amer. Congr. Pharmacol. and 3 Inter-Amer. Congr. Clin. Pharmacol. and Therapeut., Caracas, 2-7 Oct., 1988.-Amsterdam etc., 1989.-P. 401-404.
182. Spallholz I.E., Martin I.L., Gerlach M.L., Heinzerling R.H. Injectable selenium: effect on the primary immune response of mice //Proc. Soc. Exp. Biol. Med.-1975.-Vol. 148, N 1.-P. 37-40.
183. Srisuchart B., Taylor M.J., Sharma R.P. Alteration of humoral and cellular immunity in manganese chloride-treated mice //J. Toxicol. and Environ. Health.-1987.-Vol. 22, N 1.-P. 91-99.
184. Stelza K.J., Pazdernik T.L. Cadmium-induced immunotoxicity //Int.J. Immunopharmacol.-1983.-Vol. 5, N 6.-P. 541-548.
185. Stephenson R.A., Luft B.J., Pedrotti P.W., Remington J.S. Inhibition of mouse natural killer cell activity by zinc //J. Nat. Cancer Inst.-1985.-Vol. 74, N 5.-P. 1067-1070.
186. Stiller-Winkler R., Zhang S., Idel H. et al. The immune system is a preferential target of HgCl₂ in susceptible mouse strains //Immunobiology.-1988.-Vol. 178, N 1-2.-P. 248.
187. Stinger C.P., Pteinferr C., Gleichmann E. Contact sensitivity to mercury in mice /Eur. Immunol. Soc. 10th Meet. Edinburgh, 10-12 Sept., 1990: Abstr.-Edinburgh, 1990.-P. 169.
188. Sullivan J.B. Immunological alterations and chemical exposure //J. Toxicol.-Clin. Toxicol.-1989.-Vol. 27, N 6.-P. 311-143.

189. Sword C.P. Mechanisms of pathogenesis in *Listeria monocytogenes* infection //Influence of iron. //J. Bacteriol.-1966.-Vol. 92, N 3.-P. 536-542.
190. Szliska C. Nickelallergie //Allergologie.-1991.-Vol. 14, N 2.-S. 82-83.
191. Tam P.A., Hindshill R.D. Evaluation of immunomodulatory chemicals: alteration of macrophage function in vitro //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1984.-Vol. 76, N 1.-P. 183-194.
192. Tomas P.T., Ratajczak H.V., Aranyi C. et al. Evaluation of host resistance and immune function in resistance and immune function in cadmium-exposed mice //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1985.-Vol. 80, N 3.-P. 446-456.
193. Trapp G.A. Plasma Al is bound to trans-ferrin //Life Sci.-1983.-Vol. 33.-P. 311-316.
194. Tomlison G., Mutus B., McLennan I. Activation and inactivation by metal ions //Canad. J. Biochem.-1981.-Vol. 59, N 2.-P. 728-735.
195. Tone K., Suzuki T., Todoroki T., Matsui S. Influence of lead on the host's defence mechanisms. I. Influence of lead on antibody production //Kitasato Arch. Exp. Med.-1991.-Vol. 64, N 1.-P. 65-72.
196. Veerula G.R. Noah P.K. Clinical manifestations of childhood lead poisoning //J. Trop. Med and Hyg.-1990.-Vol. 93, N 3.-P. 170-177.
197. Venugopal B., Luckey T.D. Metal toxicity in mammals.-New York: Plenum press.-1978.-Vol. 2.-409 p.
198. Vliet E., Thissen D., Gleichmann E. Mercuric chloride induces mouse T cells to produce interleukin-4 in vitro //Immunobiology.-1990.-Vol. 181, N 2-3.-P. 161-162.
199. Vos I.G., Van Logten M.I., Kreeftenberg I.G., Kruizinga W. Effect of triphenyltin hydroxide on the immune system //Toxicology.-1984.-Vol. 29, N 4.-P. 325-336.
200. Vredovoe D.L., Levy L. Organ-selective impairment of phagocytosis by cadmium //Microenviron. Lymphoid Syst. Proc. 8th Int. Conf. Lymphatic Tissues and Germin. Cent. Immune React., Cambridge, Aug. 14-17, 1984. New York; London, 1985.-P. 749-755.
201. Vredovoe D., Levy L., Knutson D. et al. Recovery of the murine mononuclear phagocytic system following chronic exposure to cadmium //Environ. Res.-1985.-Vol. 37, N 2.-P. 373-382.
202. Wahlberg I.E., Boman A. Sensitization and testing of guinea-pig with cobalt chloride //Contact Derm.-1978.-Vol. 4, N 4.-P. 128-131.
203. Wang R., Wand C., Fend Z., Luo Y. Investigation on the effect of selenium on T lymphocyte proliferation and its mechanisms //Tongji yike daxue xuebao = J. Tongji Med. Univ.-1992.-Vol. 12, N 1.-P. 33-38.
204. Waters M.P., Gardner D.E., Coffin D.L. Cytotoxic effect of vanadium on rabbit alveolar macrophages in vitro //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1974.-Vol. 28, N 2.-P. 253-263.
205. Ward P.A. Goldschmidt T.P., Greene N.D. Suppressive effect of metal salts on leukocyte and fibroblast functions //I. Reticuloendoth. Soc.-1975.-Vol. 18, N 2.-P. 313-320.
206. Zaporowska H., Wasilewski W. Haematological results of vanadium intoxication in Wistar rats //Compar. Biochem. and Physiol. C.-1992.-Vol. 101, N 1.-P. 57-61.