

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
З

И 49 (03) – 98

© П. Ф. Забродский, 1998

© Саратовский медицинский

ISBN 5 - 7213 - 0173 - 2

университет, 1998

Глава 5

ИММУНОТОКСИКОЛОГИЯ ЯДОВИТЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

5.1. Иммунотоксикологическая характеристика дихлорэтана (ДХЭ)

В промышленности и быту ДХЭ применяется как растворитель лаков и красок, в военном деле – в качестве средства для растворения хлорсодержащих дегазаторов и экстракции отравляющих веществ при их индикации.

Отравление ДХЭ возможно при поступлении яда ингаляционным путем, через кожные покровы и желудочно-кишечный тракт. Смертельные дозы для человека при пероральном приеме находятся в пределах от 20 до 50 мл. Острые отравления ДХЭ возникают, как правило, в результате нарушения техники безопасности при работе с данным соединением или при его ошибочном употреблении внутрь. Данные о токсичности ДХЭ в острых опытах при ингаляционном и пероральном воздействии приведены в монографии [10]. Метаболизм ДХЭ происходит в печени, корковом и мозговом слоях почек, легких, селезенке, эпителии желудочно-кишечного тракта, коже. Основными метаболитами ДХЭ являются хлорэтанол, хлоруксусный альдегид, монохлор-уксусная кислота. Данные соединения значительно токсичнее ДХЭ [9]. Наиболее интенсивно метаболизм ДХЭ происходит в первые 2 часа. Под воздействием глутатион-S-трансфераз проходит реакция конъюгации метаболитов ДХЭ с глутатионом, в результате чего образуются меркаптуровые кислоты, которые и выводятся из организма. В механизме действия ДХЭ на различные ферментные системы имеют значение не только продукты био-трансформации, но и действие молекулы ДХЭ в целом, которая блокирует активные центры многих энзимов и рецепторов или образует соединения, по структуре напоминающие иприты.

Влияние ДХЭ на неспецифическую резистентность организма – НРО (показатели врожденного иммунитета) и систему иммунитета практически не изучено. Актуальность изучения иммунотоксических свойств ДХЭ обусловлена, несмотря на небольшую частоту острых интоксикаций данным соединением (1-5%), высокой смертностью отравленных (32-96%) [18], одной из причин которой может являться постинтоксикационное иммунодефицитное состояние, приводящее к инфекционным осложнениям.

При воздействии паров ДХЭ на кроликов на протяжении 7,5 - 8,0 месяцев в концентрации 100 мг/м³ (3 г/сут, 6 г/нед) наблюдалось снижение на 80% образования антител к брюшнотифозной вакцине. Отмечено также двукратное снижение титра антител к эритроцитам барана. При пероральном хроническом отравлении мышей получены аналогичные результаты [58].

Отмечено уменьшение числа лейкоцитов на 30% у мышей, получавших ДХЭ в дозе 49 мг/кг в течение 14 сут. При этом не наблюдалось изменений в относительной массе органов. При 90-дневном воздействии ДХЭ выявлена тенденция к уменьшению антителообразующих клеток селезенки, уровня сывороточных антител после иммунизации ЭБ. Не отмечено изменений функции В-клеток, индуцированных липополисахаридом. После 14-суточного отравления у животных, получавших ДХЭ в дозах 4,9 и 49,0 мг/кг, наблюдалось уменьшение числа антителопродуцентов в селезенке соответственно на 25% и 40%. После 90-дневного воздействия ДХЭ не выявлено влияния яда на клеточный иммунитет, который оценивали по выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на ЭБ и по ответу клеток селезенки на митоген Т-клеток конканавалин А. После 14-дневной интоксикации зарегистрировано слабовыраженное подавление ГЗТ, но этот эффект не зависел от дозы [58].

Нами изучалось влияние острой интоксикации ДХЭ на НРО и основные гуморальные и клеточные иммунные реакции [12]. Установлено (табл. 5.1.), что при острой интоксикации ДХЭ происходит существенное увеличение летальности крыс, снижение ЕД₅₀ *E.Coli* и среднееффективного времени жизни животных. Число *E.coli* в крови и селезенке возрастало соответственно в 1,8 и 2,2 раза. Полученные данные свидетельствуют о снижении антиинфекционной не-специфической резистентности организма. Следует отметить, что данная экспериментальная модель позволяет судить и о редукции иммунологической резистентности, так как при повторном введении *E.coli* через 3 сут после иммунизации выживаемость животных обеспечивается не только неспецифическими факторами, но и гуморальными и клеточными иммунными реакциями. При острой интоксикации ДХЭ до 3 сут статистически значимо ($p<0,05$) уменьшались бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК) и фагоцитарная активность нейтрофилов, до 6 сут – сывороточное содержание лизоцима и β -лизина. К 12-м сут значения неспецифических факторов резистентности организма практически не отличались от контрольных значений (табл. 5.2.).

Таблица 5.1.

**ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИХЛОРЕТАНОМ (0, 75 ЛД₅₀)
НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ОРГАНИЗМА КРЫС**

ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬ	ДИХЛОРЕТАН
Летальность, %	12,5 $\pm$ 5,1 (40)	32,4 $\pm$ 7,5* (37)
ЛД ₅₀ <i>E.coli</i> 10 ⁹ микробных тел	9,0 $\pm$ 1,0 (40)	7,5 $\pm$ 1,2* (37)
ЕД ₅₀ , ч	50,0 $\pm$ 7,5 (40)	28,2 $\pm$ 6,9* (37)
Обсемененность <i>E.coli</i> периферической крови, число клеток в 0,05 мл	33,0 $\pm$ 9,8 (7)	61,0 $\pm$ 5,9* (6)
Число <i>E.coli</i> в селезенке, 10 ²	50,0 $\pm$ 9,8 (10)	112,0 $\pm$ 8,9* (10)

Примечание: В скобках - число животных; * - различия с контролем достоверны - $p<0,05$.

Снижение иммунологической резистентности организма при острой интоксикации ДХЭ связано с супрессией одной из основных реакций индуктивной фазы иммунного ответа - миграцией стволовых кроветворных клеток из костного мозга в селезенку. О реализации данного эффекта свидетельствуют данные табл. 5.3., показывающие, что эндогенное колониеобразование в селезенке у мышей уменьшилось в 1,8 раз. Под влиянием ДХЭ происходило снижение гуморального иммунного ответа к Т-зависимому и тимуснезависимому антигенам. Причем более выраженная супрессия антителообразования отмечалась к тимусзависимому антигену - ЭБ. Так, полученные результаты показывают, что к ЭБ антителопродукция при действии ДХЭ снижена на 42% ($p<0,05$), а к Vi-Ag - только на 23% ($p>0,05$). Острая интоксикация ДХЭ приводит также к существенной редукции АЗКЦ и ГЗТ.

Одним из основных механизмов угнетения тимусзависимого гуморального и клеточного иммунного ответа под влиянием ДХЭ может являться ингибирование ацетилхолинэстеразы и неспецифических эстераз, локализованных преимущественно в Т-клетках [51,52]. О такой возможности свидетельствует установленное нами под влиянием ДХЭ выраженное уменьшение активности α -нафтил-AS-ацетатэстеразы

спленоцитов [12]. Необходимо отметить, что в контрольной группе животных содержание эстеразопозитивных клеток в селезенке соответствует расчетному количеству Т-клеток в данном органе. Нельзя исключить, что в формировании постинтоксикационного иммунодефицитного состояния, вызванного ДХЭ, имеют значение уменьшение количества Т-лимфоцитов в лимфоидных органах, а также инактивация эстераз моноцитов и макрофагов. Эти клетки наряду с Т-лимфоцитами являются эсте-разопозитивными [27].

Таким образом, острая интоксикация ДХЭ приводит к снижению НРО, преимущественно Т-зависимого гуморального ответа и супрессии основных клеточных иммунных реакций. Полученные данные предполагают возможность использования как существующих в настоящее время способов активации Т-звена иммунитета [21] для профилактики Т-зависимого иммунодефицитного состояния при остром отравлении ДХЭ, так и методов, основанных на применении реактиваторов холинэстеразы.

Наряду с фактами, свидетельствующими о супрессии гуморальной иммунной реакции ДХЭ, установлено, что хлорированный углеводород дихлорэтилен при остром воздействии на крыс при концентрации 25 мг/л стимулирует образование клеток, продуцирующих антитела к брюшнотифозному антигену. При хроническом действии яда в концентрации 5 мг/л в течение 3 месяцев выработка антителообразующих клеток угнетается [31].

Таким образом, острые и хронические отравления ДХЭ и дихлорэтиленом приводят к снижению неспецифической резистентности организма (показателей врожденного иммунитета), гуморального и клеточного иммунных ответов в результате ингибирования эстераз иммуноцитов.

5.2. Иммунотоксичность четыреххлористого водорода (тетрахлорметана)

Описано, что под влиянием острого отравления четыреххлористым углеродом *in vitro* при концентрации 3 мМ происходит подавление гуморального иммунного ответа на ЭБ, динитрофилл и липополисахарид [48]. Отмечается снижение активности В-лимфоцитов и угнетение супрессорной функции Т-лимфоцитов [5]. Под влиянием тетрахлорметана (ТХМ) наблюдают угнетение функции В-клеток, особенно в ранние сроки после поражения, вследствие чего снижается их способность к кооперации с Т-клетками. Это приводит к снижению иммунного ответа на тимусзависимый антиген ЭБ [3].

Изменение гуморального иммунитета на ЭБ у кроликов и мышей в условиях острого поражения печени ТХМ в значительной степени обусловлено активностью иммунорегуляторных клеток - антигеннеспецифических хелперов и супрессоров. Активность клеток-супрессоров проявляется вследствие того, что они вырабатывают супрессорный фактор, который неспецифически подавляет тимусзависимый иммунный ответ [2,22,23]. При остром отравлении ТХМ усиление хелперной активности характерно для периодов большего повреждения печени и менее выраженной регенерации, а усиление супрессорной - для периодов интенсивной регенерации и меньшего повреждения печени [20]. По всей вероятности, поражение печени, с одной стороны, создает предпосылки для активации иммунного ответа на различные антигены, с другой - активация иммунного ответа может свидетельствовать о запуске аутоиммунных механизмов повреждения печени. У потомства крыс с хроническим аутоиммунным поражением печени отмечалось повышение иммунологической резистентности, о чем свидетельствовало увеличение в их селезенках антителообразующих клеток, продуцирующих IgM [7].

При хроническом действии ТХМ нарушение функции иммунной системы связывают с изменениями содержания фосфолипидов (ФЛ), гликолипидов (ГЛ) в тканях печени и органах системы иммунитета, при этом регистрировалось изменение фракций

ФЛ и ГЛ на мембранах гепатоцитов, клеток селезенки, тимуса и костного мозга [28]. Потомство крыс с хроническим поражением печени ТХМ характеризовалось депрессией клеточного иммунитета, проявлявшейся уменьшением количества Т-клеток ГЗТ [8]. Введение крысам ТХМ вызывало снижение функциональной активности Т-лимфоцитов крови в реакции бласттрансформации в ответ на ФГА, особенно в ранние сроки исследования [4]. Более поздние эксперименты показали, что под влиянием ТХМ наблюдается увеличение активности как Т-хелперов, так Т-супрессоров, причем активность последних была выше [6].

Кратковременное действие ТХМ оказывало стимулирующий эффект на фагоцитоз лейкоцитов и активацию естественных клеток-киллеров, тогда как продолжительное введение обуславливало противоположное действие [43].

Показано, что при действии ТХМ и высокой внешней температуры (40°C по 40 мин ежедневно в течение 3 сут) отмечается выраженное снижение Т-зависимого иммунного ответа [14].

Интересно отметить, что витамин С предохраняет от действия ТХМ [32], а витамин А вызывает усиление его токсического эффекта [41]. Однако имеются данные, вызывающие сомнение в таком выводе. Так, экстракт из моркови обладает гепатопротективными свойствами при окислительном стрессе, вызванном ТХМ [35]. Вероятно, у β -каротина и витамина А при поражении ТХМ реализуются противоположные эффекты. При острых интоксикациях ТХМ в опытах на мышах показано иммуностимулирующее действие лейкинферона [16].

Таким образом, острое и хроническое отравление ТХМ вызывает снижение функции Т- и В-системы иммунитета, а также кооперации Т- и В-лимфоцитов. В зависимости от степени поражения печени может проявляться усиление активности Т-хелперов или Т-супрессоров.

5.3. Иммунотоксические эффекты бензола и его производных

Основными ароматическими углеводородами, отравления которыми встречается наиболее часто, является бензол, толуол, ксилол и стирол. Применяются данные соединения в основном в качестве растворителей жиров, каучука, лаков и пр., используются также как сырье в химическом синтезе. Данные токсичные вещества угнетают центральную нервную систему, вызывая наркотическое и в некоторых случаях судорожное действие. Кроме того, токсичность проявляется нарушением кроветворения, раздражающим действием, гастроинтестинальным (при приеме внутрь), кардиальным, психотическим синдромами и поражением печени. Механизм действия связан с наркотическим, раздражающим эффектами, ингибированием многочисленных ферментных систем (в частности, эстераз) [34], а также действием метаболитов бензола - хинонов, вызывающих иммунотоксические эффекты и нерасхождение ДНК [73]. В механизме действия бензола существенное значение имеет перекисное окисление липидов мембран.

В экспериментах *in vitro* на клетках крови человека установлено, что бензол при концентрациях 2,2 и 4,4 мг/мл в течение 3 суток не влияет на пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную ФГА и конканавалином А. При этой же экспозиции увеличение пролиферации Т-клеток на 3,3%, вызванное ФГА, отмечалось при концентрации 8,8 мг/мл. При ее повышении до 22 мг/мл исследованный эффект при использовании обоих митогенов угнетался на 99,1-99,6% [74].

У людей, связанных с действием растворителей, содержащих бензол, отмечалось снижение содержания Т-лимфоцитов и О-лимфоцитов (клеток, определяющих естественную и антителозависимую цитотоксичность), увеличилось содержание моноцитов в крови работающих более 55 месяцев. Установлена отрицательная корреляция между количеством Т-лимфоцитов и временем экспозиции [55]. В результате

хронической интоксикации бензолом выявлены ферментные изменения в нейтрофилах и лимфоцитах, а также сдвиги в содержании IgA, IgD, IgG, IgM, лизоцима и субпопуляций Т-лимфоцитов [56]. При воздействии бензола увеличивается риск развития гемобластозов, лейкоза и лимфом [61]. При низких концентрациях бензол не оказывал действия на бласттрансформацию лимфоцитов [78].

В экспериментах на мышах-самцах установлено, что бензол в дозе 2 мл/кг при подкожном введении через день в течение 20 недель вызывает снижение концентрации гемоглобина, количества гранулоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Через 5 недель после воздействия бензола эти показатели восстанавливались. Бензол индуцировал персистирующие изменения селезенки, характеризующиеся уменьшением количества клеток, особенно в области пульпы. Панцитопения при интоксикации бензолом связана с поражением клеток костного мозга [64].

При введении мышам C57BL/J в течение 2 дней 2 раза в день внутрибрюшинно бензола в дозе 600 мг/кг в костном мозге на 3-и сут снижается число клеток, особенно лимфоцитарного и эритроцитарного ростков кроветворения, а число предшественников и зрелых клеток гранулоцитарного ряда возрастает. Это происходит вследствие неспособности стромальных фибробластов синтезировать колониестимулирующий фактор необходимый для стволовых клеток и клеток-предшественников. Основную роль в этом процессе играет метаболит бензола гидрохинон, ингибирующий преобразование преинтерлейкина-1 α в цитокин. Рекомбинантный интерлейкин-1 α предотвращает депрессию кроветворения в костном мозге [60]. Снижение числа эритроидных колоний в костном мозге мышей под влиянием бензола отмечали у спленэктомированных и ложнооперированных мышей, при этом удаление селезенки отражалось на супрессии эритропоэза более выражено [75]. Концентрации бензола 100, 300 и 900 мг/л по 6 ч в день в течение 5 сут в неделю на протяжении 1–16 недель дозозависимо увеличивали количество и размеры фибробластных колониеобразующих единиц в костном мозге и снижали содержание гемопоэтических стволовых клеток [46]. Кратковременное воздействие бензола (10, 30, 100 ppm, 6 ч в день, 5 сут) обеспечивало преимущественный рост гранулоцитарных клеток–предшественников в сравнении с эритроидными [68]. Хиноны в костном мозге образуются в результате действия пероксидазы в гемопоэтических клетках–предшественниках, что имеет значение в патогенезе вызываемого бензолом лейкоза [66].

Метаболиты бензола - фенол, катехол, гидрохинон, парабензохинон и транстрансмуконовый альдегид в концентрациях $4 \cdot 10^{-8}$ - $4 \cdot 10^{-3}$ М вызывают дозозависимое снижение эритроидных (бурсто- и колониеобразующих) и гранулоцитарных (колониеобразующих) клеток-предшественников. Фенол является наименее активным метаболитом. Комбинация его с катехолом и гидрохиноном оказывает аддитивный эффект на рост исследованных клеток [67]. Ингибирование метаболитами бензола гидрохиноном и образующимся из него в организме парабензохиноном бласттрансформации лимфоцитов селезенки связано с торможением ими полимеризации микроканальцев в лимфоцитах [47].

При ингаляционном воздействии бензол при концентрациях 14 мг/м³ и 30 мг/м³ снижал число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке соответственно на 36 и 72% через 7 сут. При этом на 120-е сут снижение АОК достигало уже 91-93%. При максимальной дозе через 7 сут отмечали снижение массы тимуса и селезенки, причем атрофия тимуса сопровождалась исчезновением границы между корковым и мозговым веществом, деструкцией ретикулярных клеток и телец Гассала, увеличением числа базофилов. В селезенке отмечали опустошение Т-зависимых зон, возрастание содержания лимфоцитов с высокой активностью кислотной фосфатазы. Наиболее чувствительным к бензолу органом был тимус [17]. Аналогичный вывод был сделан в опытах на хомяках, которым вводили бензол внутрибрюшинно в дозе 100 и 1000 мг/кг в течение 3 сут [53]. Существуют, однако, данные, опровергающие эту точку зрения. При

ингаляционном воздействии на мышей бензола (50-200 мг/кг, 6 ч в течение 7 и 14 сут) выявлено снижение Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и селезенке (В-лимфоцитов - более выраженное), уменьшение гуморального иммунного ответа к эритроцитам барана. Установлена избирательная токсичность в отношении В-лимфоцитов и Т-супрессоров [50]. Трудно решить, насколько соответствуют истине эти два противоречивых взгляда на избирательную иммунотоксичность бензола, так как решение данного вопроса усложняется экспериментальными результатами, свидетельствующими, что наибольшей чувствительностью к бензолу обладают В-клетки памяти и тимоциты корковой зоны. Специфические Т-супрессоры, эффекторы ГЗТ и реакции трансплантат против хозяина, а также клеточные элементы, обуславливающие антигензависимую гиперплазию региональных узлов, относительно резистентны к действию бензола [29].

Концентрация бензола 30 мг/л в течение 2 ч в день на протяжении 14 сут снижала гуморальный иммунный ответ (более низкие концентрации - 4 и 10 мг/л - таким действием не обладали). При концентрациях 10 и 30 мг/л бензол уменьшал количество Т-лимфоцитов в периферической крови [77].

При остром действии паров бензола (10, 30, 100 и 300 мг/л) на фоне заражения мышей листериями через 1, 4 и 7 сут увеличивалось количество бактерий в селезенке при концентрации яда более 30 мг/л. Данная концентрация и более высокие вызывали гибель в селезенке Т- и В-лимфоцитов. При этом эстеразопозитивные клетки (преимущественно Т-хелперы) были устойчивы к действию бензола [63]. На наш взгляд, при взаимодействии бензола с эстеразами клеток, вероятно, не реализуется его повреждающее действие на эстеразопозитивные иммунocyты. Однако это не исключает снижения их функции.

Показано сходство изменений иммуногенеза при стресс-индуцированных, бензольных и тестостероновых иммунодефицитах [24].

Бензол в микродозах ($4,4 \cdot 10^{-10}$ мкг/мышь) способствует увеличению чис-ла Thy-1^+ клеток в костном мозге мышей и усилению тимусзависимого иммунного ответа путем подавления высокочувствительных к нему Т-супрессоров и последующей активацией Т-хелперов. Бензол *in vitro* не способен индуцировать экспрессию Thy-1^+ -антигена на костномозговых Т-предшественниках [1].

Анализируя неоднозначность выводов в отношении избирательной иммунотоксичности бензола, можно предположить, что она зависит от дозы яда.

В опытах на мышах BALB/c показано, что гексахлорбензол при концентрации его в корме 167 ppm (менее 1% от DL_{50}) при потреблении пищи в течение 6 недель усиливал инфекционный процесс, вызванный введением через этот период вируса гепатита, на 4-й и 7-й день болезни и увеличивал частоту повреждений печени с 2,85 (контроль) до 11,7%, а также площадь поражения этого органа с 3,1 до 32,8% [37].

При хроническом действии на мышей паров стирола (330 ppm, 8 недель) отмечали увеличение вариабельности количества эритроидных колоние-образующих клеток с тенденцией к снижению числа колониеобразующих клеток (КОК) в селезенке, при этом число гранулоцитарных КОК не изменялось. Авторы считают маловероятной возможность лейкозогенного эффекта стирола [68]. При хроническом действии стирола на уровне, близком к ПДК, отмечалось снижение бактерицидных свойств кожи и слизистой оболочки ротовой полости, а также фагоцитарной активности нейтрофилов [13].

В опытах на крысах 2,4-дихлортолуол (4,6; 46; 460 мг/кг, 5 раз в неделю в течение 8 недель) вызывал очаги лимфоидных инфильтратов в почках с признаками плазматизации [15].

При производственном действии бензола, толуола и ксилола отмечали снижение количества Т-лимфоцитов без нарушения их функции [57].

Комплекс химических веществ, в состав которых входили этилбензол, бензол, толуол, ацетон, этилацетат, ксилол, стирол, циклогексан, пентан, диметиламин, при ингаляционном поступлении вызывает развитие гиперчувствительности замедленного типа.

Таким образом, бензол и его производные при остром и хроническом действии снижают неспецифическую резистентность организма (показатели врожденного иммунитета), функцию Т- и В-системы иммунитета. Возможно развитие аллергической реакции по типу ГЗТ. Данные об избирательной токсичности бензола в отношении субпопуляций лимфоцитов противоречивы, что, вероятно, связано с использованием различных доз данного соединения.

5.4. Иммуотоксические эффекты спиртов и их производных

К спиртам и их эфирам, отравления которыми наиболее вероятны, относятся этанол, метанол, этиленгликоль, этилцеллозольв (моноэтиловый эфир этиленгликоля), тетрагидрофурфуриловый, бутиловый, пропиловый, изоамиловый спирты и др. Область применения данных соединений весьма обширна, они используются как растворители лаков, красок, дегазирующих веществ, компонентов для тормозных жидкостей, антифризов, в качестве горючего и пр.

Механизм токсического действия спиртов связан с наркотическим эффектом, ингибированием различных ферментных систем как самими спиртами, так и продуктами их биотрансформации. В этом разделе приведены результаты исследований иммуотоксичности тех спиртов, данные о которых в этом отношении описаны.

В опытах на мышах установлено, что моноэтиловый эфир этиленгликоля в дозах 500 и 1000 мкг/кг (внутрь, ежедневно, 5 дней в неделю в течение 2 недель) снижал массу тимуса соответственно на 22 и 28% (масса селезенки не изменялась). В отношении Т-зависимого иммунного ответа, функции В-лимфоцитов (пролиферация, индуцированная мукополисахаридом), функции Т-клеток (пролиферация под влиянием ФГА и КонА), активности естественных клеток-киллеров влияние данного соединения (дозы и экспозиция те же) выявлено не было [45].

Результаты сравнительного изучения влияния эфиров этиленгликоля на морфологический состав периферической крови крыс свидетельствует о том, что токсичность этих соединений возрастает по мере увеличения углеродной цепи алкильного радикала от этилгликоляацетата к бутилцеллозольву [11]. У лиц, связанных с использованием красителей, содержащих эфиры этиленгликоля, отмечались анемия (10%) и гранулоцитопения (в 5%) [76]. Пропилен, используемый в парфюмерной промышленности в качестве растворителя, существенно снижает функцию ЕКК и моноцитов человека [38].

Этанол *in vitro* (10-50 мМ, инкубация 3 сут) уменьшал пролиферацию Т-лимфоцитов человека, индуцированную ФГА и КонА на 25-85% [62]. У крыс Wistar этанол (12 г/кг ежедневно, перорально в течение 6 недель) на 30 % снижал функцию перитонеальных макрофагов [54]. Аналогичные данные получены при однократном внутрижелудочном введении крысам 0,5 мл этилового спирта [33]. Внутриклеточное переваривание полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ) *E.coli* у крыс снижалось при потреблении ими 20% этанола в течение 3 недель [42]. *In vitro* этанол (64 мкг/мл, экспозиция 30 мин) на 80% снижал данный показатель при использовании *S. aureus* [44]. При концентрации этанола, составлявшей 0,8 и 1,6 мкг/мл, *in vitro* (экспозиция 30 мин) хемотаксис ПЯЛ человека увеличивался на 10% , концентрации 3,2 и 6,4 мкг/мл не изменяли данный показатель, а увеличение содержания этанола до 64 мкг/мл снижало хемотаксис ПЯЛ на 99% [44]. Аналогичные результаты получены при использовании этанола при концентрациях 8-20 мг/кг (экспозиция 1 ч) [71].

Показано, что активность ЕКК и К-клеток, определяющих антите-лозависимую цитотоксичность, у человека снижается в прямой зависимости от концентрации этанола (но не его метаболита уксусного альдегида), что не связано с блокированием спиртом интерферона [72]. При иммунизации мышей эритроцитами барана однократная доза этанола, составляющая 7 г/кг, ос-лабляла продукцию антител классов IgM и IgG₁, но не влияла на синтез антител IgG₂ [36]. Однократное введение здоровым испытуемым этанола внутривенно или внутрь в дозе 0,5 г/кг не оказывало влияния на активность естественных киллеров. В то же время, 4-часовая инкубация лимфоцитов человека в присутствии этанола при концентрации, равной или более 80 мг/дл, оказывала дозозависимый эффект, подавляя естественную киллерную активность. Предполагается, что в основе снижения резистентности у больных алкоголизмом к вирусам и опухолям лежит прямое воздействие этанола на ЕКК [59].

Установлено, что ингибирование функциональной активности макрофагов этанолом опосредовано увеличением уровня внутриклеточного цАМФ [25].

Описаны данные, позволяющие полагать, что у потомства алкоголизированных крыс инфекционный процесс может изменять свое течение и будет протекать в хронической рецидивирующей форме в результате нарушения реактивности тимуса [19].

Этанол в концентрациях, сходных с таковыми в сыворотке крови людей, при умеренном употреблении алкоголя подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную митогенами, форболмиристатацетатом и моноцитов, индуцированную митогенами, форболмиристатацетатом и моноклональными антителами к антигену CD3. Этанол не влиял на продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецепторов к ИЛ-2, но обладал способностью блокировать активность экзогенного ИЛ-2 [49].

При введении крысам этанола в дозе 1 мл/кг в течение 15 сут внутрь установлено, что спленоциты выделяют как иммуностимулирующие (2 фактора с молекулярной массой 10-25 и более 100 кД), так и иммуносупрессирующие факторы (2 фактора с молекулярной массой более 100 кД). Отмену иммунодефицитного состояния можно вызвать кроличьей антисывороткой к супрессирующим факторам при ее 5-кратном внутривенном введении [22].

Этиловый спирт *in vitro* снижал активность ЕКК мышей при концентрациях 0,5; 1 и 2% (экспозиция 4 ч) соответственно на 30, 60 и 90 % [65]. При введении крысам этанола внутривенно (первичная доза 1,75 г/кг, затем в течение 7 дней в дозе 0,3 г/кг) или внутрь (12-14 нед, 36% от общей калорийности рациона) установлено, что острое введение спирта подавляет вы-званную липополисахаридом (ЛПС) секрецию макрофагами α -фактора некроза опухоли (ФНО), усиливая продукцию O_2^- , индуцированную форболмиристатацетатом (ФМА) и опсонизированным зимозаном. Хроническое воздействие этанола подавляло как спонтанное, так и продуцированное ЛПС выделение ФНО. При этом также отмечали ослабление секреции O_2^- клетками, стимулированными ФМА [39].

При введении крысам метоксиэтанола внутрибрюшинно ежедневно на протяжении 10 сут в дозах 50-200 мг/кг наблюдали снижение массы тимуса, подавление бласттрансформации Т-лимфоцитов (индуцированной ФГА и КонА) и продукции ИЛ-2. Продукция АОК к эритроцитам барана увеличилась при дозе метоксиэтанола 50 мг/кг, 2-метоксиуксусная кислота (метаболит метоксиэтанола) подавляла гуморальный иммунный ответ. Ингибитор алкогольдегидрогеназы 4-метилпиразол снижал иммунодепрессивные свойства метоксиэтанола [69]. Мыши в отличие от крыс нечувствительны к иммуносупрессивному действию метоксиэтанола и 2-метоксиуксусной кислоты. Это обусловлено иммунологическими, фармакокинетическими или метаболическими различиями между двумя видами грызунов [70].

Таким образом, исследованные в настоящее время иммунотоксические свойства пропиленгликоля, этанола, метоксиэтанола и их метаболитов, эфиров этиленгликоля

позволяют заключить, что данные соединения снижают показатели неспецифической резистентности организма (врожденного иммунитета), функцию Т- и В-систем иммунитета. Одним из основных механизмов иммунотоксичности спиртов, вероятно, является снижение ими продукции ИЛ-2 Т-клетками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокрылов Г.А., Деревнина О.Н., Поповва О.Я. Иммуно-, фагоцитозмодулирующие свойства малых доз В1-афлатоксина и бензола //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1994.-N 2.-С. 158-160.
2. Борисов В.А. Влияние антигениндуцированного супрессорного фактора селезенки на иммунный ответ к различным антигенам //Физиол. журнал.-Киев, 1990.-Т. 36, N 4.-С. 48-51.
3. Брызгина Т.М. Изменение кооперации Т- и В-лимфоцитов при иммунном ответе на эритроциты барана на фоне поражения печени четыреххлористым углеродом //Физиол. журнал.-Киев, 1989.-Т. 35, N 1.-С. 25-30.
4. Брызгина Т.М., Мартынова Т.В. Изменение бласттрансформации лимфоцитов крови крыс в условиях экспериментального воздействия на печень //Физиол. журнал.-Киев, 1985.-Т. 31, N 3.-С. 278-281.
5. Брызгина Т.М., Мартынова Т.В., Алексеева И.И. Роль нарушения процессов кооперации Т- и В-лимфоцитов и активности антигеннеспецифических супрессоров в изменении иммунного ответа на тимусзависимый антиген при токсическом поражении печени //Иммунология и аллергия.-1990.-N 24.-С. 111-113.
6. Брызгина Т.М., Мартынова Т.В., Алексеева И.И. Активность антигеннеспецифических хелперов и супрессоров у кроликов в динамике первичного и вторичного иммунного ответа на эритроциты барана в условиях применения четыреххлористого углерода //Иммунология.-1992.-N 1.-С. 43-45.
7. Брюхин Г.В., Михайлова Г.И. Антителообразующая способность клеток селезенки потомства крыс с хроническим поражением печени //Физиол. журн.-Киев, 1989.-Т. 35.-N 2.-С. 97-99.
8. Брюхин Г.В., Михайлова Г.И. Интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа у потомства крыс с хроническим поражением печени //Физиол. журн.-Киев, 1990.-Т. 36.-N 6.-С. 94-100.
9. Гембицкий Е.В., Бонитенко Ю.Ю. О механизме токсического действия дихлорэтана //Военно-медицинский журнал.-1983.-N 9.-С. 17-20.
10. Гигиенические критерии окружающей среды. Вып. 62. 1,2-дихлорэтан.-Женева, ВОЗ.-1990.-С. 58-59.
11. Гудзь О.В. Сравнительное изучение влияния эфиров этиленгликоля на морфологический состав и функциональное состояние клеток периферической крови белых крыс //Фармакол. и токсикол.-1988.-N 23.-С. 110-115.
12. Забродский П.Ф., Киричук В.Ф., Грызунов А.В. Изменение неспецифической и иммунологической резистентности организма при остром отравлении дихлорэтаном //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1997.-Т. 123, N 1.-С. 51-53.
13. Казакова В.В. Влияние стирола на некоторые показатели естественного иммунитета у лабораторных животных //Гигиена труда.-1971.-N 2.-С. 53-54.
14. Конопля Е.Н., Прокопенко Л.Г. Развитие иммунного ответа при сочетанном действии на организм гепатотропных ядов и высокой внешней температуры //Пат. физиол. и эксперим. терапия.-1994.-N 12.-С. 27-31.
15. Коркач В.И., Гупало Ю.М., Спитковская Л.Д. и др. Иммуноморфологические проявления нефротоксического действия 2,4-дихлортолуола //Урология (Киев).-1989.-N 23.-С. 127-131.

16. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Сливинская Ю.Г. Коррекция лейкоинфероном иммуно-дефицитных состояний при экспериментальных токсических и медикаментозных гепатитах //Тез. докл. I Съезда иммунологов России, Новосибирск, 23-25 июня, 1992.-Новосибирск, 1992.-С. 259.
17. Кумиса Н. Б., Данилова Т. И. Ингаляционное воздействие бензола на лимфоидную систему //Охрана окруж. среды и здоровье населения: Матер. конф., посвящ. 95-летию каф. гигиены Тартус. ун-та.- Тарту, 1990.-С. 40-41.
18. Курашов О.В., Троцевич В.А. Применение ацетилцистеина в комплексном лечении больных с острым отравлением 1,2-дихлорэтаном //Врачебное дело.-1992.-N 10.-С. 109-111.
19. Куркин А.В. Надыров Э.А., Джамабаева С.К. Реактивность тимуса при антигенной стимуляции у потомства алкоголизированных крыс //Иммунные дисфункции /Алма-Атинский ин-т. усоверш. врачей.-Алма-Ата, 1990.-С. 132-134.
20. Мартынова Т.В., Брызгина Т.М., Павлович С.И. Алексеева И.Н. Изменение активности антигеннеспецифических Т-хелперов и Т-супрессоров у кроликов в условиях поражения печени 4-хлористым углеродом //Физиол. журн.-К., 1991.-Т. 37.-N 1.-С. 74-80.
21. Плещитый К.Д., Сухих Г.Г. Витамин А стимулирует иммунный ответ к тимус-зависимым антигенам и повышает активность естественных киллеров //Докл. АН СССР.-1984.-Т. 278, N 4.-С. 1017-1019.
22. Смахтин М.Ю., Горяинов И.И., Конопля А.И. Иммуномодулирующие факторы спленоцитов в условиях воздействия этанола и тетрахлорметана //Научн. конф. мол. ученых России, посвящ. 50-летию АМН: Тез. докл. /РАМН: Москва, 1994.-С. 425-426.
23. Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Чалый Г.А. Влияние тетрахлорметана и этанола на выделение спленоцитами крыс иммуномодулирующих факторов. //Эксперим. и клин. фармакол.-1995.-N 4.-С. 48-50.
24. Тартаковский В.Л., Клименко О.А. Сравнительная характеристика стресс-индуцированных бензольных и тестостероновых иммунодефицитов //Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всес. конф. "Стресс и иммунитет (психонейроиммунол.)", Ростов н/Д, 31 авг - 1 сент., 1989.-Л., 1989.-С. 47-48.
25. Токмаков А.А., Денисенко В.Ю. Влияние этанола на функциональную активность макрофагов //Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всес. конф. "Стресс и иммунитет (психонейроиммунол.)", Ростов н/Д, 31 авг - 1 сент., 1989.-Л., 1989.-С. 249.
26. Турдумамбетова М.А. Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при действии комплекса химических загрязнителей жилой среды //Актуал. вопр. токсикол.: Тез. докл. пленума секц. мол. ученых и спец. проблем. комис. "Науч. основы гигиены труда и профпатол.", сент., 1989.-Пермь. 1989.-С. 44-45.
27. Хейхоу Ф.Г.Дж., Кваглино Д. Иммунологическая цитохимия.-М.: Медицина, 1983.-С. 154-173.
28. Холмухамедова Н.М., Николаев А.И., Зиямутдинова З.К. Фосфо- и гликолипидный спектр органов иммунной системы при экспериментальном хроническом токсическом гепатите //Мед. журн. Узбекистана.-1991.-N 3.-С. 56-61.
29. Шарецкий А.Н., Данилова М.К. Иммуномодулирующее действие бензола // I Всес. иммунол. съезд, Сочи, 15-17 нояб., 1989: Тез. секц. и стенд. сообщ. Т. 1.-М., 1989.-С. 401.
30. Ширинский В.С., Жук Е.А. Проблемы фармакодинамики и фармакокинетики иммуностимулирующих препаратов //Иммунология.-1994.-N 6.-С. 27-29.
31. Шмутер Л.М. Влияние хронического воздействия низких концентраций хлориро-ванных углеводородов ряда этана на специфическую и неспецифическую реактивность животных in vivo //Гигиена труда и проф. заболевания.-1977.-N 8.-С. 38-42.

32. Ademuyiva O., Adesanya O., Ainwon O.R. Vitamin C in CCl₄ hepatotoxicity //Hum. and Exp. Toxicol.-1994.-Vol. 13, N 2.-P. 107-109.
33. Ali M.V., Nolan J.P. Alcolgol unduced depression of reticuloendothelial function in the rat //J. Lab. Clin. Med.-1967.-Vol. 70, N 2.-P. 295-300.
34. Benzene. //Environ. Health Criteria.-1993.-N 150.-P. 1-156.
35. Bishayee A., Chatterjee M. Carrot aqueous extract protectijn against hepatic oxidative stress and lipid peroxidation induced by acute carbon tetrachloride intoxication in mice //Fitoterapia.-1993.-Vol. 64, N 3.-P. 261-265.
36. Carson E.J., Pruett S.B. Development and charactesization of a binge drinking model in mice for evaluation of the immunological effects of ethanol //Alcoholism.-1996.-Vol. 20, N 1.-P. 132-138.
37. Carthew P., Edwards R.E., Smith A.G. Immunotoxic effects of hexachlorobenzene on the pathogenesis of systemic, pneumonic and hepatic virus infections in the mouse //Hum. and Toxicol.-1990.-Vol. 9, N 6.-P. 403-411.
38. Denning D. W., Webster A., David B. Detrimental effect of propylene glycol on natural killer cell and neutrophil function //J. Pharm. and Pharmacol.-1987.-Vol. 39, N 3.-P. 236-238.
39. D'Souza N.B., Nelson S., Summez W.R., Deaciuc I.V. Alcohol modulates alveolar macrophage tumor necrosis factor-d, superoxide anion in the rat //Alcoholism.-1996.-Vol. 20, N 1.-P. 156-163.
40. Dempster A.M., Snyder C.A. Short term benzene exposure provides a growth advantage for granulopoietic progenitor cells over erythroid progenitor cells //Arch. Toxicol.-1990.-Vol. 64, N 7.-P. 539-544.
41. Elsisi A.E., Earnest D., Sipes I.G. Vitamin A potentiates the hepatotoxicity of carbon tetrachloride and allyl alcohol //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 111-118.
42. Galante P., Ardreana A., Perna P. et al. Decreased phagocytic and bactericidal activity of the hepatic reticuloendothelial system during chronic ethanol treatment and its restoration by levamisole //J. Reticuloendoth. Soc.-1982.-Vol. 32, N 2.-P. 179-186.
43. Halaskova M., Jirova D., Sperlirgova I. et al. Immunotoxic effects of carbonium tetrachloride-morphological and functional changes in mice: [Pap.] 34th Congr. Czechosl. Anatom. Soc., olomouc, Sept. 9-12, 1992 //Funct. and Dev. Morphol.-1993.-Vol. 3, N 1.-P. 37.
44. Hallengren B., Forsgren A. Effect of alcohol on chemotaxis adherence and phagocytosis of human polymorphonuclear leukocytes //Acta. Med. Scaud.-1978.-Vol. 204, N 1.-P. 43-48.
45. House R.V., Lauer L.D., Murray M.J. et al. Immunological studies in BGC3F mice following expsure toethylene glycol monoethyl ether and its principal metabolite methoxyacetic acid //Toxicol. Appl. Pharmacoi.-1985.-Vol. 77., N 3.-P. 358-367.
46. Ingendaay A., Siedel H. J. Effect of benzene on fibroblastoid colony-forming units in mice //Acta Haematol.-1991.-Vol. 86, N 4.-P. 169-173.
47. Irons R.D., Pfeifer R.W. Benzene-induced immunotoxicity: the lymphocyte as a fool for studying subcellular mechanism of toxicity //Immunotoxicol. Curr. Perspect. Princ. and Pract. Proc. NATO. Adv. Study Inst., Wolfuille, 14-23 July.-1982:-Berlin e.a., 1984.-P. 27-35.
48. Kaminski N.E., Stevens W.D. The role of metabolism in carbon tetrachloridemediated immunosuppression. In vitro studies //Toxicology.-1992.-Vol. 75, N 2.-P. 175-188.
49. Kaplan D.R. A novel mechanism of immunosuppression mediated by ethanol //Cell. Immunol.-1986.-Vol. 102, N 1.-P. 1-9.
50. Kohii A. Effects of benzene inhalatio, on lymphocyte subpopulations and immune response in mice //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1986.-Vol. 85, N 1.-P. 92-102.
51. Kullenkampff J., Janossy G., Greanes M.F. Acid esterase in human lymphoid cells and leukaemic blasts: a marker for T-lymphocytes //Brit. J. Haemat.-1977.-Vol. 36, N 2.-P. 231-240.

52. Kutty K.M., Chandra R.K., Chandra S. Acetylcholinesterase in erythrocytes and lymphocytes: its contribution to cell membrane structure and function //Experientia.-1976.-Vol. 32, N 3.-P. 289.
53. McMurry S.T., Lochmiller R.L., Vestey M.R., Qualls C.W. Immunological responses of weanling cotton rats (*Sigmodon hispidus*) to acute benzene and cyclophosphamide exposure //Bull. Environ. Contam. and Toxicol.-1994.-Vol. 52, N 1.-P. 155-162.
54. Morland B., Morland I. Effects of longterm ethanol consumption on rat peritoneal macrophages //Acta. Pharmacol. Toxicol.-1982.-Vol. 50, N 4.-P. 221-227.
55. Moszczynsky P. Wpływ skażenia środowiska pracy rozpuszczalnikami organicznymi zawierającymi benzen i jego homology na układ biologiczny i płytki krwi //Wiad. lek.-1983.-Vol. 36, N 10.-P. 837-842.
56. Moszczynsky P. Haematological and immunological disturbances induced by occupational exposure to organic solvents /Dir. On-Going Res. Cancer Epidemiol. 1991 /IARC DKFZ.-Lyon, 1991.-P. 250.
57. Moszczynsky P., Lisiewicz J. Occupational exposure to benzene, toluene and xylene and the T-lymphocyte functions //Haematologia.-1984.-Vol. 17, N 4.-P. 449-453.
58. Munson A.E., Sanders V.M., Douglas K.A. et al. In vivo assessment of immunotoxicity //Environ. Health Perspect.-1982.-Vol. 43, N 1.-P. 41-52.
59. Oschshorn-Adelson M., Bodner G., Toraker P. et al. Effects of ethanol on human natural killer cell activity: In vitro and acute, low-dose in vivo studies //Alcoholism.-1994.-Vol. 18, N 6.-P. 1361-1367.
60. Niculescu R., Kalf G.F. A morphological analysis of the short-term effects of benzene on the development of the hematological cells in the bone marrow mice and the effects of IL-1a on the process //Arch Toxicol.-1995.-Vol. 69, N 3.-P. 141-148.
61. Paxton M.B., Chinchilli V.M., Brett S.M., Rodricks I.V. Zeukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort. I. Mortality update and exposure distribution //Energ. saute. /Serv. etud. med.-1995.-Vol. 6, N 1.-P. 91-92.
62. Roselle G.A., Mendenhall C.L. Alteration of the in vitro human lymphocyte function by ethanol, acetaldehyde and acetate //G. Clin. Lab. Immunol.-1982.-Vol. 9, N 3.-P. 33-39.
63. Rosental G. I., Snyder C. A. Modulation of the immunoresponse to *Lisreria* monocytogenes by benzene inhalation //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1985.-Vol. 80, N 3.-P. 502-510.
64. Santana A.E. Benzenismo experimental desenvolvimento da medula ossea ectopica //Medicina (Bras.).-1990.-Vol. 23, Suppl. N 2.-P. 91-92.
65. Saxena A. K., Saxena A. K., Adler W.H. Ethanol and natural killer cell activity /NK cells and other natural effector cells.-New-York: Academic Press, 1982.-P. 651-659.
66. Schattenberg D., Stillman W., Gruntmeir I. et al. Peroxidase activity in murine and human hemotopoietic to benzene-induced toxicity //Mol. Pharmacol.-1994.-Vol. 46, N 3.-P. 346-351.
67. Seidel H.J., Barthel E., Schafer F. et al. Action of benzene metabolites on murine hematopoietic colony-forming cells in vitro //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1991.-Vol. 111, N 1.-P. 128-131.
68. Seidel H.J., Herkommer J., Seitz D. et al. Haemopoietic stem cells in mice chronically exposed to styrene vapour //Arch. Toxicol.-1990.-Vol. 64, N 6.-P. 446-469.
69. Smialowicz R.J., Riddle M.M., Luebke R.W. et al. Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 334 rats //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1991.-Vol. 109, N 3.-P. 494-506.
70. Smialowicz R.J., Riddle M.M., Williams W.C. et al. Differences between rats and mice in the immunosuppressive activity of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid //Toxicology.-1992.-Vol. 74, N 1.-P. 57-67.

71. Spagnuolo P.J., McGregor R.R. Acute ethanol effect on chemotaxis and other components of host defenses //J. Lab. Clin. Med.-1975.-Vol. 86, N 2.-P. 24-28.
72. Stasey N.H. Inhibition of natural killer cell function by ethanol //Austral. and N.Z.J. Med.-1985.-Vol. 15, N 1, Suppl. N 1.-P. 148.
73. Stoyanovsky D., Goldman R., Claycamp H., Kagan V. Phenoxul radical-induced thioldependent generation of reactive oxygen species: Implications for benzene toxicity //Arch. Biochem. and Biophys.-1995.-Vol. 317, N 2.-P. 315-323.
74. Thurman G.B., Simms B.G., Goldstein A.L., Kilian D.I. The effects of organic compounds used in the manufacture of plastics on the responsitivity of murine and human lymphocytes //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1978.-Vol. 44, N 2.-P. 617-625.
75. Valle-Paul C., Snyder C.A. Effect of benzene exposure on bone marrow precursor cells of splenectomized mice //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 285.
76. Welch L.S., Cullen M.R. Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters.III. Hematologic effects //Amer. J. Ind. Med.-1988.-Vol. 14, N 5.-P. 527-536.
77. Xue B., Lei Z., Jin R., Ye X. Immunotoxicity in LACA mice exposed to benzene inhalation: Abstr. 5th Int. Conf. Immunopharmacol., Tampa, Fla, 26-30 May, 1991 //Int. J. Immunopharmacol.-1991.-Vol. 13, N 6.-P. 125.
78. Yardley-Jones A., Anderson D., Jenkinson P. Effect of occupational exposure to benzene on phytohaemagglutinin (PHA) stimulated lymphocytes in man. //J. Ind. Med.-1988.-Vol. 45, N