

## **ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КРОВИ КРЫС В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИХЛОРЕТАНОМ**

**Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А.**

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России» (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3), rectorat@bashgmu.ru*

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и цитокиновый профиль при хронической интоксикации дихлорэтаном (ДХЭ) изучены не полно. Известна значимость окислительного стресса как важного фактора развития воспалительных процессов, поэтому цель работы состояла в изучении взаимосвязи показателей цитокинового статуса и биохимических маркеров оксидантного стресса как звеньев системной воспалительной реакции при хронической интоксикации ДХЭ. Эксперименты проведены на крысах-самцах, у которых моделировали хроническую интоксикацию путем внутрижелудочного введения ДХЭ в дозе 0,01 LD<sub>50</sub> в течение 60 суток. При многократном введении ДХЭ активируются процессы ПОЛ, наблюдаются нарушения в антиоксидантной системе, изменяется баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами с преобладанием провоспалительного потенциала. Между показателями, отражающими активность перекисного окисления липидов и воспалительного процесса, существует тесная зависимость. К наиболее значимым можно отнести следующие взаимосвязи: прямые зависимости между концентрацией ИЛ-6 и содержанием церулоплазмينا ( $r=+0,75$ ,  $P=0,032$ ) и активностью супероксиддисмутазы ( $r=+0,673$ ,  $P=0,067$ ), между концентрацией ФНО-а и содержанием малонового диальдегида ( $r=+0,856$ ,  $P=0,007$ ) и обратные корреляционные связи между концентрацией ИЛ-4 и содержанием диеновых конъюгатов ( $r=-0,799$ ,  $P=0,017$ ) и активностью супероксиддисмутазы ( $r=-0,641$ ,  $P=0,087$ ). Указанные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи между активацией процессов ПОЛ и развитием системного воспаления в механизмах развития интоксикации при длительном ведении ДХЭ.

Ключевые слова: дихлорэтан, перекисное окисление липидов, цитокины, крысы, корреляция

## **CHANGES OF THE CYTOKINE PROFILE AND ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN BLOOD OF RATS IN MECHANISMS OF FORMATION OF THE INFLAMMATORY ANSWER AT CHRONIC INTOXICATION THE DICHLOROETHANE**

**Srubilin D.V., Enikeev D.A., Myshkin V.A.**

*Bashkirian State Medical University (3, Ul. Lenina, 450000, Ufa), rectorat@bashgmu.ru*

Activity of processes of the lipid peroxidation (LPO) and cytokine profile at chronic intoxication are studied by a dichloroethane (DCE) not fully. The importance of an oxidative stress as important factor of development of inflammatory processes therefore the purpose of work consisted in studying of correlation of indicators of the cytokine status and biochemical markers of an oxidative stress as links of system inflammatory reaction at chronic intoxication of DCE is known. Experimentally, male rats were used to model chronic intoxication by intragastric administration of DCE at a dose of 0,01 LD<sub>50</sub> for 60 days. At repeated introduction of DCE processes the LPO are activated, violations in antioxidant system are observed, the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokina, with prevalence of pro-inflammatory potential changes. Between the indicators reflecting activity of the lipid peroxidation and inflammatory process there is a close dependence. It is possible to refer the following correlations to the most significant: direct dependences between concentration of IL-6 and the content of ceruloplasmin ( $r =+0,75$ ,  $R=0,032$ ) and activity of a superoxiddismutase ( $r =+0,673$ ,  $R=0,067$ ), between concentration TNF-a and the maintenance of a malondialdehyde ( $r =+0,856$ ,  $R=0,007$ ) and the return correlation communications between concentration of IL-4 and the contents the dien conjugates ( $r =-0,799$   $P=0,017$ ) and activity of a superoxiddismutase ( $r=-0,641$ ,  $R=0,087$ ). The specified correlations testify to interrelation between activation of processes the LPO and development of a system inflammation in mechanisms of development of intoxication at long maintaining DCE.

Keywords: dichloroethane, lipid peroxidation, cytokine, rats, correlation

Химическая промышленность играет исключительно важную роль в обеспечении жизненных потребностей общества. Одним из важных веществ, получаемых на производстве, является дихлорэтан (ДХЭ), сфера применения которого с каждым годом расширяется. Метаболизм ДХЭ протекает весьма интенсивно и происходит в печени, корковом и мозговом слое почек, легких, селезенке, желудочно-кишечном тракте, коже, при этом образуются более токсичные продукты. Способ введения ДХЭ, как показали многочисленные наблюдения, не оказывает существенного влияния на распределение его метаболитов [3, 4]. При сохраняющейся высокой летальности от острых интоксикаций ДХЭ основную массу составляют патологические состояния, наблюдаемые при длительном поступлении токсиканта в организм. При длительном контакте ДХЭ оказывает комплексное токсическое воздействие на организм, вызывая поражение печени, почек, нервной, костной, сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной систем, оказывает канцерогенное, мутагенное и тератогенное действие [9].

Важным патогенетическим звеном токсического действия дихлорэтана на организм являются активация процессов свободно-радикального окисления и изменение мембранных структур, что ведет к нарушению липид-липидных и липид-белковых взаимодействий [12]. Известна значимость окислительного стресса как важного фактора развития воспалительных процессов, но остается недостаточно изученной взаимосвязь активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетения антиоксидантной защиты с активацией синтеза цитокинов, обладающих провоспалительным потенциалом при хронической интоксикации ДХЭ. Продукты свободно-радикального окисления оказывают повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, нарушая течение процессов детоксикации, влияют на выработку цитокинов. В ранее выполненных нами исследованиях установлена активация окислительного стресса в слизистой тонкого кишечника при хронической интоксикации ДХЭ, которая способствует транслокации эндотоксина из кишечника в системный кровоток [11]. Под влиянием эндотоксина возникает интенсивная продукция макрофагами ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , супероксидного анион-радикала [16]. Усилению выработки цитокинов способствуют нарушение метаболизма, функциональной активности и состояние мембран гепатоцитов.

**В этой связи целью исследования** явилось изучение взаимосвязи показателей цитокинового статуса и биохимических маркеров оксидантного стресса как звеньев системной воспалительной реакции при хронической интоксикации ДХЭ.

#### **Материалы и методы исследования**

Эксперименты выполнены на 30 здоровых половозрелых неинбредных белых крысах-самцах массой 180–220 г, разделенных на 4 группы: 1-я – контрольная (n=6), 2-я, 3-я и 4-я – животные с моделированной интоксикацией дихлорэтаном (n=8 в каждой группе)

соответственно на 15-е, 30-е и 60-е сутки исследования. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями приказов №1179 МЗ СССР от 10.10.83 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.03 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правила по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных». Хроническая интоксикация дихлорэтаном достигалась ежедневным энтеральным введением токсиканта в растворе оливкового масла в дозе 5 мг/кг (0,01 LD<sub>50</sub>) в течение 60 суток. Контрольные животные получали внутривенно равный объем оливкового масла. Объектом исследования служили эритроциты, сыворотка и плазма крови. Тестирование осуществляли на 15-е, 30-е и 60-е сутки.

Состояние ПОЛ оценивали по концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (МДА). Содержание диеновых конъюгатов (ДК) определяли методом прямой спектрофотометрии. Принцип метода заключается в выделении нативных жирных кислот путем экстракции смесью равных объемов гептана и изопропанола с последующим измерением оптической плотности проб при длине волны 232 нм, что отражает содержание диеновых конъюгатов [2]. Для определения малонового диальдегида использовали метод M. Mihara (1980), заключающийся в образовании окрашенного комплекса при взаимодействии продуктов ПОЛ с тиобарбитуровой кислотой, с помощью стандартного набора фирмы Агат-Мед (Россия). Одновременно с процессами ПОЛ регистрировали активность ферментов каталазы [8], супероксиддисмутазы [10], глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы [15]. Систему водорастворимых антиоксидантов оценивали, определяя содержание церулоплазмينا в плазме крови, учитывая его способность окислять р-фенилендиамин с образованием окрашенного комплекса и определяя содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах, учитывая его способность реагировать с избытком аллоксана с образованием соединения, имеющего максимум поглощения при длине волны 305 нм, применяя методики, изложенные в руководстве по биохимическим методам исследования.

Компоненты цитокинового статуса оценивали по концентрации в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1РА, определение которых проводили методом, основанным на твердофазном «сендвич»-варианте иммуноферментативного анализа с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор-бест» (Россия).

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики. После проверки нормальности распределения изучаемых параметров в сравниваемых группах определяли средние величины (M), ошибку средних величин (m) при соответствии распределения признака закону нормального с расчетом сравнения групп показателей по t-критерию Стьюдента. Минимальный уровень статистической значимости

различий верифицировали при  $p < 0,05$ . Взаимосвязь признаков оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Математическую обработку выполняли на компьютере с применением стандартных пакетов программы Statistica 6.0 и программного обеспечения Microsoft Excel.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты наших исследований представлены в таблице 1, из которой видно, что ДХЭ, введенный по указанной схеме, повышает активность свободно-радикального окисления, что подтверждается увеличением концентрации в эритроцитах продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов — в 1,94 раза ( $p < 0,05$ ) к 60-м суткам и МДА в 2,01 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,49 раз ( $p < 0,05$ ) от нормальных показателей к 30-м и 60-м суткам соответственно. Важную роль в регуляции процессов ПОЛ играют антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. СОД катализирует реакцию взаимодействия двух супероксидных радикалов, играющих важную роль в инициации свободно-радикального окисления, с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода. Проведенные исследования установили повышение активности СОД в эритроцитах на 33,86% ( $p < 0,05$ ) к 30-м суткам и на 97,9% ( $p < 0,05$ ) к 60-м суткам, что свидетельствует о мобилизации защитно-приспособительных механизмов, связанных с избыточной продукцией супероксидного анион-радикала. Избыточная активность СОД ведет к повышенному образованию перекиси водорода. В свою очередь перекись водорода может быть использована фагоцитами для синтеза гипохлорита, либо диффундировать в клетки и разрушаться там каталазой и глутатионпероксидазой, либо в присутствии железа разрушаться с образованием гидроксильного радикала. Активность каталазы к 30-м суткам эксперимента увеличивается на 56,7% ( $p < 0,05$ ), однако к 60-м суткам на фоне возросшей активности СОД активность каталазы увеличивается незначительно, что может быть связано с повышенной концентрацией водородных ионов, приводящих к возникновению протонированной формы фермента, обладающего измененной каталитической активностью.

**Таблица 1**

Показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты в крови крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном ( $M \pm m$ )

Показатель	Животные 1-й группы (n=8)	Животные 3-й группы (n=8)	Животные 4-й группы (n=8)
ДК, ( $\lambda=232$ нм) усл. ед. на 1мл крови	1,78 $\pm$ 0,17	3,47 $\pm$ 0,24*	3,45 $\pm$ 0,27*
МДА, мкмоль на литр плазмы	3,1 $\pm$ 0,18	6,23 $\pm$ 0,6*	4,62 $\pm$ 0,35*^
Каталаза, ммоль в мин на 1 мг гемоглобина	92,87 $\pm$ 5,96	145,48 $\pm$ 7,05*	114,3 $\pm$ 6,95*^
СОД, усл. ед. на 1 мг гемоглобина	1,89 $\pm$ 0,13	2,53 $\pm$ 0,2*	3,74 $\pm$ 0,23*^
ГбФДГ, нмоль в мин на 1мг гемоглобина	14,25 $\pm$ 0,22	12,11 $\pm$ 0,46*	12,2 $\pm$ 0,44*
Глутатион восстановленный, мкмоль	2,6 $\pm$ 0,16	1,9 $\pm$ 0,17*	1,74 $\pm$ 0,16*

на мл крови			
Церулоплазмин, мг%	16,2±0,45	29,58±3,9*	41,37±1,79*^

Примечание: \* — достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первой (контрольной) группой;  
 ^ — достоверно ( $p < 0,05$ ) 4-й группы по сравнению со 3-й группой

В проведенном исследовании установлено снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) на 15,0% ( $p < 0,05$ ) и 14,4% ( $p < 0,05$ ), а также содержание восстановленного глутатиона на 27,0% ( $p < 0,05$ ) и 33,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно на 30-е и 60-е сутки эксперимента. Глутатион участвует как в индуцированной глутатионпероксидазной реакции, так и в поддержании восстановленного состояния сульфгидрильных групп белковых молекул, редокс-статуса клетки в целом. Соотношение окисленных и восстановленных форм глутатионовой системы зависит от скорости реакции пентозного цикла, ключевым ферментом которого является Г6ФДГ. Выявленные изменения со стороны глутатиопосредованной детоксикации значительно снижают резистентность клеток к цитоповреждающему действию продуктов ПОЛ, свободных радикалов. В системе ферментативного звена антиоксидантной защиты биологических молекул важная роль принадлежит церулоплазмину (ЦП), представляющему собой медьсодержащий гликопротеид  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции сыворотки крови, синтезируемый главным образом в печени. В результате проведенных исследований установлено повышение содержания церулоплазмينا на 82,6% ( $p < 0,05$ ) и на 155,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно к 30-м и 60-м суткам. Известно, что уровень ЦП возрастает при воспалительных процессах, что отражает его роль в организме в качестве белка острой фазы, в значительной мере его противовоспалительное действие обусловлено антиоксидантными свойствами. ЦП обладает способностью к дисмутации супероксидных радикалов, а также окисляет  $Fe^{+2}$  до  $Fe^{+3}$  кислородов в плазме крови без образования свободных радикалов. Таким образом, в ходе проведенных исследований при хронической интоксикации ДХЭ выявлена активация свободно-радикального окисления на фоне дисбаланса антиоксидантной системы.

Изучение цитокинового профиля, как следует из данных таблицы 2, показало, что хроническая интоксикация ДХЭ сопровождается изменением баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Установлено, что на 15-е сутки хронической интоксикации ДХЭ содержание ИЛ-1 $\beta$  значительно не изменялось, что можно связать с активацией адаптационно-компенсаторных процессов и увеличением уровня кортизола, снижающего биологическую активность ИЛ-1 $\beta$  [6, 7]. Однако на 30-е сутки на фоне возрастания содержания липополисахарида в крови [11] уровень ИЛ-1 $\beta$  увеличился на 16,7% ( $p > 0,05$ ). Следует отметить незначительное изменение в содержании данного цитокина в эти сроки и снижение его концентрации к 60-м суткам эксперимента на 15,2% ( $p > 0,05$ ) относительно контроля. Возможным объяснением полученных нами результатов

является увеличение синтеза специфических рецепторов-ловушек – IL-1Ra, которые связывают белок ИЛ-1 $\beta$  и препятствуют проявлению его биологической активности. Содержание противовоспалительного цитокина IL-1Ra в сыворотке крови крыс достоверно увеличивается к 60-м суткам интоксикации ДХЭ на 23% ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**

Концентрация сывороточных цитокинов у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном (M $\pm$ m)

Показатель	Животные 1-й группы (n=8)	Животные 2-й группы (n=8)	Животные 3-й группы (n=8)	Животные 4-й группы (n=8)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,55 $\pm$ 0,28	2,71 $\pm$ 0,44	4,48 $\pm$ 0,51*	3,35 $\pm$ 0,4
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	6,76 $\pm$ 0,64	7,89 $\pm$ 0,95	8,35 $\pm$ 0,97	5,73 $\pm$ 0,76
ИЛ-4, пг/мл	10,94 $\pm$ 0,99	9,2 $\pm$ 0,85	7,33 $\pm$ 0,7*	6,08 $\pm$ 0,63*
ИЛ-6, пг/мл	3,85 $\pm$ 0,18	4,35 $\pm$ 0,29	2,88 $\pm$ 0,17*	5,54 $\pm$ 0,34*
ИЛ-1РА, пг/мл	667,5 $\pm$ 39,3	680,6 $\pm$ 54,1	755,6 $\pm$ 50,2	929,1 $\pm$ 65,2*

Примечание: \* — достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первой (контрольной) группой

В нашей работе показано, что ДХЭ, введенный по указанной схеме, вызывает разнонаправленные изменения концентрации ИЛ-6 в сыворотке периферической крови у крыс. На 15-е сутки повышение концентрации ИЛ-6 на 13,0% ( $p > 0,05$ ), по всей видимости, связано с воспалительным ответом печени и легких, в которых активировался белок stat 3 — один из 6 белков — активаторов транскрипции [14]. К 30-м суткам наблюдается снижение синтеза ИЛ-6 на 25,2% ( $p < 0,05$ ), что можно связать с токсическим действием ДХЭ на макрофаги, Т-клетки и лимфоидные дендритные клетки, что согласуется с данными, полученными другими авторами [5]. На 60-е сутки хронической интоксикации ДХЭ концентрация ИЛ-6 возрастает на 43,9% ( $p < 0,05$ ) относительно контроля; усиленная продукция данного цитокина, по всей видимости, связана с максимальным повышением уровня липополисахарида в крови в эти сроки и повреждением эндотелиальных клеток [11]. Известно, что ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы гепатоцитами, а также стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона. В данном, а также в ранее проведенном исследовании установлено повышение концентрации церулоплазмينا и уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови крыс на 60-е сутки эксперимента. Наряду с провоспалительными эффектами для ИЛ-6 характерны и противовоспалительные эффекты, опосредованные синтезом и секрецией антагонистов провоспалительных цитокинов Ил-1Ra и sФНОp55, которые ингибируют продукцию ИЛ-1  $\beta$  и ФНО-а [13].

В нашем исследовании значительное накопление провоспалительного цитокина ФНО-а в сыворотке периферической крови наблюдалось к 30-м суткам хронической интоксикации ДХЭ. Главным индуктором синтеза ФНО-а считается липополисахарид. В ранее проведенных исследованиях нами установлено повышение уровня ЛПС в крови у крыс при

хронической интоксикации ДХЭ к 30-м суткам [11]. К 60-м суткам эксперимента концентрация ФНО-а, несмотря на высокий уровень ЛПС в крови, снизилась относительно 30-х суток, но оставалась выше контроля на 31,4% ( $p < 0,05$ ). ИЛ-6 ингибирует продукцию ИЛ-1 $\beta$  и ФНО-а, которые являются индукторами синтеза ИЛ-6 [13]. Возможно, высокий уровень ИЛ-6 к 60-м суткам хронической интоксикации ДХЭ можно рассматривать как компенсаторно-приспособительный механизм, направленный на уменьшение продукции ФНО-а. Уменьшение в крови под влиянием ДХЭ противовоспалительного цитокина ИЛ-4, наиболее выраженное к 60-е суткам эксперимента, свидетельствует о снижении его синтеза Т-лимфоцитами вследствие их поражения ДХЭ, что согласуется с работами других авторов [1, 5]. Известно, что ИЛ-4 ограничивает синтез макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-а, образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Вышеизложенное свидетельствует о дисбалансе цитокиновой системы и преобладании провоспалительного потенциала.

Учитывая, что основной задачей настоящего исследования было выявление взаимосвязи между изучаемыми процессами, нами проведен корреляционный анализ полученных данных. В результате обнаружен ряд зависимостей, подтверждающих системный характер изменений, происходящих у крыс при хронической интоксикации ДХЭ к 60-м суткам эксперимента. К наиболее значимым можно отнести следующие взаимосвязи: прямые зависимости между концентрацией ИЛ-6 и содержанием церулоплазмينا ( $r = +0,75$ ,  $P = 0,032$ ) и активностью СОД ( $r = +0,673$ ,  $P = 0,067$ ), между концентрацией ФНО-а и содержанием МДА ( $r = +0,856$ ,  $P = 0,007$ ) и обратные корреляционные связи между концентрацией ИЛ-4 и содержанием ДК ( $r = -0,799$ ,  $P = 0,017$ ) и активностью СОД ( $r = -0,641$ ,  $P = 0,087$ ). Указанные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи между активацией процессов ПОЛ и развитием системного воспаления в механизмах развития интоксикации при длительном ведении ДХЭ.

### **Заключение**

Таким образом, обобщая полученные результаты, следует отметить, что у крыс при хронической интоксикации ДХЭ активируются процессы ПОЛ на фоне дисбаланса в антиоксидантной системе и в содержании цитокинов в крови с преобладанием провоспалительного потенциала. Наличие корреляционных зависимостей между показателями, отражающими активность процессов ПОЛ и воспалительного процесса, позволяет сделать заключение о взаимосвязи между ними в патогенезе хронической интоксикации ДХЭ.

### **Список литературы**

1. Бодиенкова Г.М. Закономерности компенсаторно-приспособительных реакций иммунного ответа работающих при хроническом воздействии винилхлорида / Г.М. Бодиенкова, Р.Ю. Алексеев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 85, № 3. Ч. 2. – С. 46–49.
2. Волчегорский И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 127–130.
3. Елькин А.Н. Эффективность гемосорбции на синтетических сорбентах при отравлении 1,2-дихлорэтаном / А.Н. Елькин, Д.П. Елизаров, В.А. Даванков // Токсикол. Вестник. – 2004. – № 2. – С. 6–8.
4. Забродский П.Ф. Влияние имунофана на показатели системы иммунитета и перекисного окисления липидов после острых отравлений токсичными химическими веществами / П.Ф. Забродский, В.Г. Германчук, М.Л. Нодель [и др.] // Эксперим. и клин. Фармакология. – 2004а. – Т. 67, № 5. – С. 28–30.
5. Забродский П.Ф. Нарушение иммунного статуса при хронической интоксикации 1,2-дихлорэтаном и их коррекция полиоксидонием / П.Ф. Забродский, М.С. Громов, И.Х. Яфарова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 8. – С. 35–38.
6. Калиниченко Л.С. Влияние мелатонина на цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс с разными параметрами поведения при остром эмоциональном стрессе / Л.С. Калиниченко, С.С. Перцов, Е.В. Коплик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 11. – С. 569–573.
7. Калиниченко Л.С. Цитокиновый профиль периферической крови у крыс с разными поведенческими характеристиками при остром эмоциональном стрессе / Л.С. Калиниченко, Е.В. Коплик, С.С. Перцов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 10. – С. 426–429.
8. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
9. Лужников Е.А. Острые отравления: Руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. – Изд. 2-е, перераб и доп. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.
10. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени / Е.В. Макаренко // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 48–50.

11. Срубилин Д.В. Активация процессов перекисного окисления липидов в слизистой тонкой кишки в механизмах формирования эндогенной интоксикации при длительном поступлении дихлорэтана / Д.В.Срубилин, Д.А. Еникеев // *Фундаментальные исследования*. – 2014. — № 10. С. 1805–1810.
12. Срубилин Д.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на проницаемость и липидный спектр мембран эритроцитов у крыс при интоксикации дихлорэтаном / Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 10. – С. 318–323.
13. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы III-IV/ И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. СПб.: Наука, 2001. — 336с.
14. Dear J.W. Sepsis-induced failure is mediated by different pathways in the kidney and liver: acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis / J.W. Dear, H. Yasuda, X. Hu [et al] // *Kidney Int*. – 2006. – Vol. 69, № 5. – P. 832–836.
15. Glock G. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver / G. Glock, P. MeLean // *Biochem*. – 1953. – Vol. 55, № 3. – P. 400–408.
16. Wheeler M.D. Production of superoxide and TNF - alpha from alveolar macrophages is blunted by glycine / M.D. Wheeler, R.G. Thurman // *Am. J. Physiol*. – 1999. – Vol.277 (5pt 1). – P. 952–959.

**Рецензенты:**

Миннебаев М.М., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;  
Фролов Б.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург.