

УДК: 616–092.1; 619.59.41

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ КАК НОВОЕ НАУЧНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМ АДАПТАЦИИ В ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ

П. Н. Смирнов, доктор ветеринарных наук, профессор

В. А. Апалькин, доктор ветеринарных наук

Н. В. Ефанова, кандидат биологических наук, профессор

Л. М. Осина, кандидат биологических наук, доцент

Т. В. Гарматарова, кандидат биологических наук

О. С. Котлярова, кандидат биологических наук, доцент

С. В. Баталова, кандидат биологических наук, доцент

Новосибирский государственный аграрный университет

Ключевые слова: экологическая иммунология, экологические факторы, зональные параметры, иммунный статус, иммунокоррекция.

Авторы считают, что важнейшей задачей экологической иммунологии является донозологическая диагностика нарушений системы, т. е. выявление нарушений иммунокомпетентной системы под влиянием различных антропогенных факторов до развития выраженной клинической картины заболевания. Отсюда вытекает и другая проблема донозологическая профилактика. В настоящее время имеются убедительные данные о том, что гуморальное звено является критической мишенью для большого числа техногенных ксенобиотиков, вызывающих на себя выработку специфических антител на аддукты этих ксенобиотиков. Академик Р. В. Петров определяет экологическую иммунологию как раздел клинической иммунологии, задачи которой связаны с изучением влияния на организм и главным образом на иммунную систему человека физических, химических и биологических факторов техноантропогенного происхождения.

ECOLOGICAL IMMUNOLOGY AS A NEW RESEARCH AREA ON ADAPTATION PROBLEMS IN VETERINARY MEDICINE

P.N. Smirnov, Doctor of Veterinary Sc., Professor

V.A. Apalkin, Doctor of Veterinary Sc.,

N.V. Efanova, Candidate of Biology, Professor

L.M. Osina, Candidate of Biology, Associate Professor

T.V. Garmatarova, Candidate of Biology,

O.S. Kotljarova, Candidate of Biology, Associate Professor

S.V. Batalova, Candidate of Biology, Associate Professor

Novosibirsk State Agrarian University

Key words: ecological immunology, environmental factors, regional parameter, immunological status, immune correction.

The authors see the most important task of ecological immunology as donozological diagnostics of immune system disorder, i.e. disorder of immunocompetent system affected by anthropogenic factors until the clinical performance of disease. This results in the problem of dozonological prevention. Nowadays, humoral arm is considered to be a target for a great number of technogenic xenobiotics that contribute to production of specific antibodies on adducts of these xenobiotics. Academician Petrov sees ecological immunology as a part of clinical immunology which task are closely related with the study of impact caused by chemical and biological technogenic factors on the body and human immune system.

Экологическая иммунология – новое направление клинической иммунологии. Развитие данной дисциплины есть отражение все ухудшающейся экологической ситуации как в нашей стране, так и за рубежом.

Под влиянием факторов, прежде всего антропогенной природы на организм человека и животных, развиваются иммунопатологические процессы и в первую очередь так называемые вторичные иммунодефициты.

Иммунная система организма – одна из наиболее чувствительных жизненно важных систем. Поэтому она первой принимает «экологический удар», отсюда и следуют нарушения иммунорегуляторных процессов. Последние, в свою очередь, ведут к росту инфекционных, аллергических, лимфопролиферативных, злокачественных заболеваний человека и животных. В этой связи состояние иммунной системы (ИС) может выступать как показатель (индикатор) наличия в данной конкретной территории экологического неблагополучия.

Таким образом, экологическую иммунологию можно определить как науку, изучающую влияние факторов физической, химической и биологической природы на иммунную систему человека и животных [1].

Очень важно обозначить основные задачи данного научного направления в области ветеринарной медицины. Это:

- определение территориальных (зональных, региональных) параметров иммунного статуса разных видов сельскохозяйственных животных с учетом экологических, климатогеографических и других особенностей. Выявление частоты иммунопатологических процессов на данной территории; изучение непосредственного влияния различных факторов (физической, химической, биологической природы) на организм животных;

- изучение взаимосвязей между этими факторами, частотой иммунопатологии и заболеваемостью животных в целом;

- разработка новых методов иммунокоррекции, в особенности при заболеваниях с нарушением иммунной системы.

Авторы считают, что главнейшей задачей экологической иммунологии является донозологическая диагностика нарушений иммунной системы, т.е. выявление нарушений иммуннокомпетентной системы (ИКС) под влиянием различных антропогенных факторов до развития выраженной клинической картины заболевания. Отсюда, как показывают авторы, касаясь этих проблем (хотя и в медицине), возникает другая важная задача – с помощью иммунокорректирующих воздействий предотвратить заболевания (донозологическая профилактика). Однако изначально коснемся истоков проблемы.

В настоящее время имеются убедительные данные о том, что иммунная система, и особенно ее гуморальное звено, является критической мишенью для большого числа техногенных ксенобиотиков. В отдельных исследованиях показано, что при воздействии антропогенных факторов окружающей среды удается выявить определенные нарушения в иммунной системе.

Констатируя факт воздействия многочисленных экологических (антропогенной природы) факторов на организм животных, следует обратить внимание на резкое возрастание в общественном животноводстве случаев неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний, что рассматривается в качестве их прямой взаимосвязи.

Причинными факторами при этом выступают представители сапрофитной, условно-патогенной микрофлоры (микроорганизмы, некоторые вирусы), как правило являющиеся естественной микрофлорой животных.

Научно-технический прогресс и интенсификация промышленного производства привели к глобальным изменениям среды обитания человека, сформировали вокруг крупных промышленных комплексов обширные зоны экологического бедствия [2–4]. Заметим, что влиянию

этих изменений среды подвержены и сельскохозяйственные животные сельхозпредприятий пригородной зоны.

В 1969 г. на Международном научном комитете по проблемам окружающей среды выделялось направление – экологическая токсикология, чьи задачи были связаны с определением влияния химических веществ на живые организмы.

Позже, в процессе изучения механизмов воздействия антропогенных факторов внешней среды на организм человека и животных, было показано, что одной из основных мишеней для них являлась иммунная система, что способствовало созданию нового научного направления – экологическая иммунология, которую ряд ученых определяет как дисциплину, изучающую воздействие ксенобиотиков на иммунную систему с последующим развитием профпатологии и считают ее частью экологической гигиены [5, 6]. Некоторые исследователи относят изучение эффектов воздействия ксенобиотиков на иммунную систему к новой ветви токсикологии – иммунотоксикологии [7, 8].

Академик Р.В. Петров с соавторами [9] определяют экологическую иммунологию как раздел клинической иммунологии, задачи которой связаны с изучением влияния на организм и главным образом на иммунную систему человека физических, химических, биологических факторов техно-, антропогенного происхождения.

Выделение нового направления – экологической иммунологии – определило ее основные задачи: изучение в широком смысле влияния физических, химических, биологических факторов на иммунную систему и выявление взаимосвязи возможных нарушений в ней с развитием соматической патологии.

Одна из задач – изучение природы антропогенных факторов, влияния различных их доз на развитие иммунного ответа.

Ксенобиотики разделяют на 2 группы:

1) природного происхождения, с которыми организм человека неоднократно встречался в процессе эволюционного развития, выработал к ним механизмы контроля и регуляции с помощью различных систем, поддерживающих гомеостаз организма (иммунная система и др.);

2) ксенобиотики техногенной природы, появившиеся в окружающей среде как побочный продукт мощного развития промышленности (химической, металлургической), АЭС, биотехнологий [5].

Имеются данные о том, что иммунная система, ее гуморальное и клеточное звенья, являются критической мишенью для большого числа именно антропогенных факторов [7, 10, 11].

Кроме того, известно, что процесс метаболизма ксенобиотиков в микросомальной монооксигеназной системе печени сопровождается образованием реакционноспособных метаболитов, ковалентно связывающихся с белками, формированием естественных конъюгированных антигенов, которые вызывают индукцию синтеза антител [12].

Эти факты дают основание для использования иммунологических методов обследования с целью донозологического определения эффектов воздействия ксенобиотиков, а также выяснения клеточных и молекулярных механизмов действия химических факторов [13].

Интересным представляется вопрос дозозависимости воздействия антропогенных факторов на организм человека и его иммунную систему.

В исследованиях различных авторов приводятся данные о влиянии различных доз ксенобиотиков на организм.

Так, малые дозы могут купироваться за счет адаптации механизмов, более того, есть сведения, что они индуцируют процессы репараций [14]. Однако при длительном воздействии малых доз может возникнуть феномен «утомления системы», приводящий к дисрегуляции и развитию патологических состояний [2]. Большие дозы вызывают, как правило, поражение органов и систем и в первую очередь – иммунной.

Изучение воздействия средних доз представляется интересным с точки зрения выявления циркуляции в организме в связи с отсутствием на ранних этапах клинических проявлений и необходимостью прогноза развития возможных патологических поражений органов и систем. Считается, что длительное «носительство» средних доз ксенобиотика приводит к классическому развитию специфического иммунного ответа как гуморального, так и клеточного [15–17].

В последние годы резко возросло число неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний (НИВЗ). Этиологическими факторами при НИВЗ выступают представители сапрофитной, условно-патогенной флоры (микроорганизмы, некоторые вирусы), как правило, являющиеся естественной микрофлорой кожных покровов, слизистых оболочек человека.

Воздействие экологического стресса (химические, физические, лекарственные и другие факторы) при выраженном адаптационном потенциале и изменчивости микроорганизмов могут приводить к формированию лекарственной устойчивости, повышению вирулентности, образованию фильтрующихся L-форм, что способствует усилению инвазивированности, внутриклеточному существованию с периодическим выходом микроорганизмов из клеток [15, 18].

Изменчивость условно-патогенной микрофлоры обуславливает персистирующее течение воспалительных процессов, стертость клинических проявлений, периодические обострения, раннюю хронизацию заболевания.

Таким образом, наряду с химическими, физическими загрязнениями необходимо учитывать воздействие опосредованно измененных биологических факторов (микробного и вирусного происхождения).

В последние годы появилось большое число работ, посвященных изучению иммунологических механизмов адаптации к органическим ксенобиотикам окружающей среды у животных и человека, в том числе на популяционном уровне [19, 20]. Возможно, длительное время (10–15 лет) адаптационные механизмы иммунной системы адекватно реагируют на воздействие ксенобиотиков и совместно с микросомально-монооксигеназной системой печени нейтрализуют их действие.

В этот период в организме могут циркулировать аддукты ксенобиотиков с ДНК и белками [21]. Подтверждением длительного компенсаторного периода является, с нашей точки зрения, обнаружение Ат (антител) к полиароматическим углеводородам не только у больных раком, но и у здоровых лиц, подвергающихся их воздействию. Наличие специфических Ат к различным ксенобиотикам выявлено у так называемой контрольной группы лиц, работающих на предприятии [11]. Можно предполагать, что в дальнейшем происходят нарушения в системе иммунного гомеостаза, и это приводит к появлению дефектов функционирования ее гуморального и клеточного звеньев. Следствием такого воздействия может стать развитие иммунной недостаточности [22], которой принадлежит ведущая роль в патогенетических механизмах возникновения вторичных иммунодефицитных состояний (ВИД) при хронических НИВЗ [23].

При воздействии ксенобиотиков в иммунной системе могут развиваться: угнетение пролиферации и миграции стволовых кроветворных клеток, угнетение миграции Т- и В-лимфоцитов, нарушение их корпоративных связей, что проявляется в 2-5-кратном торможении иммунного ответа. При воздействии ксенобиотиков происходит ингибция антителопродукции вследствие угнетения биосинтеза белков [1].

В последние годы было установлено, что при длительном контакте с ксенобиотиками, изменения в иммунной системе носят стадийный характер: 1-я фаза характеризуется повышением IgA, во 2-й фазе отмечается повышение всех классов иммуноглобулинов, но при отсутствии явно выраженных клинических проявлений заболеваний. Эти фазы характерны для лиц, имеющих контакт с ксенобиотиками первые 2 года. 3-я фаза характеризовалась возвратом к уровню нормы или снижением уровней показателей всех классов иммуноглобулинов, а также сниже-

нием уровня Т-хелперов. Дальнейшее нарастание выявленных изменений происходило в 4-й фазе. Затем, во многих случаях тестирования – вторичные иммунодефициты – состояния с наличием инфекционного или другого синдромов и выдачей недостаточности [9].

Говоря о проблеме приспособляемости животных к воздействию антропогенных факторов, следует заметить, что она отличается несколько от адаптации животных к климатическим условиям (многие экологи посвятили свои исследования именно этому). Адаптация животных к климату имеет многовековую историю, а экологические проблемы – детище XX века [24].

В зависимости от места обитания произошла достаточно четкая экологическая дифференциация животных, закреплённая генетически. О подобного рода изменениях в геноме клеток под воздействием антропогенных факторов мы пока что говорим с осторожностью, но дестабилизирующий отбор (по Д. К. Беляеву) уже идет.

Современный этап развития ветеринарно-зоотехнической науки характеризуется не только констатацией фактов возрастания в популяциях неспецифических инфекционно-воспалительных процессов, но и постановкой вопросов о наличии причинно-следственных взаимосвязей воздействия антропогенных факторов с развитием этих патологий и их взаимном влиянии на иммунную систему, а с другой стороны – выявление в популяциях особей, наиболее адаптированных к этим условиям [25].

Нужно заметить, что самой надежной системой является наиболее сложная система. В организме млекопитающих к таковой можно отнести, прежде всего, иммунокомпетентную систему.

Еще в середине 60-х годов Ф. Бернет пришел к выводу о том, что главной функцией лимфоидной системы организма является иммунный надзор за генетическим постоянством в нем соматических клеток.

В настоящее время положения теории иммунологического надзора Ф. Бернета базируются на обширном фактическом материале. Так, большая группа фактов, косвенно свидетельствующих в пользу существования иммунного надзора, относится к данным об иммуносупрессивном эффекте большинства, если не всех воздействий, приводящих к возникновению злокачественных новообразований.

В реакции естественной резистентности (ЕР) принимают участие активированные макрофаги, естественные киллеры, естественные антитела и ряд гуморальных факторов (лизозим, лактоферин, лимфокины, интерферон).

Для того чтобы полнее увязать изменения в ЕР, в ИКС животных, возникающие или формирующиеся у животных в зависимости от влияния экологических факторов, разберем коротко все их составляющие.

Так, в настоящее время мы располагаем фактами, позволяющими значительно шире рассматривать роль и значение фагоцитирующих клеток не только в противомикробной резистентности, но и в процессах воспаления, специфического иммунитета и аллергии, гиперчувствительности замедленного типа.

Главная функция тканевых макрофагов – распознавание чужеродного материала, его поглощение, обезвреживание и переваривание в соответствующих внутриклеточных ультраструктурах.

В качестве факторов, обуславливающих хемотаксис моноцитов-макрофагов, выступают лизаты нейтрофилов, фракции комплемента, коллаген и продукты его частичной деградации, бактерии и их эндотоксины и другие [26].

Основными функциями макрофагов являются фагоцитоз и эндоцитоз. Выполнение этих функций фагоцитом зависит от вирулентности захваченных микроорганизмов и от эффективности микробицидных систем макрофагов. Функции макрофагов не ограничиваются только фагоцитозом и внутриклеточным перевариванием фагоцитированных частиц. Секретируя бо-

более 60-ти белков (моноклинов), макрофаги являются уникальными секреторными клетками, молекулярные продукты селекции которых могут оказать как локальное, так и системное влияние на организм, всесторонне действуя на тканевой гомеостаз в ходе развития патологического процесса.

Нейтрофилы (микрофаги) являются фагоцитирующими клетками периферической крови и в функциональном отношении сходны с клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Они принадлежат к наиболее активным клеткам крови. Чувствительны к разнообразным изменениям внутренней среды, которые сопутствуют нарушениям гомеостаза во многих системах организма [26].

Уничтожение живых объектов или завершённый фагоцитоз – одна из основных функций нейтрофилов.

Ранняя идентификация нарушений иммунной системы под влиянием различных антропогенных факторов позволяет осуществлять и их раннюю профилактику.

Донозологическая диагностика является центральной задачей экологической иммунологии [1].

В проблеме донозологической диагностики главным звеном является идентификация с помощью комплекса методов оценки иммунного статуса диагностических признаков, т. е. тех изменений в иммунном статусе, которые с большей степенью вероятности ведут, или сопряжены, с развитием в последующем того или иного заболевания.

Следует заметить, что в ветеринарной иммунологии донозологическая диагностика иммунных нарушений как новое научное направление не нашло пока должного развития. Однако современный этап развития ветеринарной науки характеризуется не только констатацией фактов роста различных инфекционно-воспалительных процессов, возрастания роли условно патогенной микрофлоры в возникновении таких процессов, но и постановкой вопросов о наличии причинно-следственных связей воздействия антропогенных факторов окружающей среды с развитием указанных патологических процессов и их взаимном влиянии на иммунную систему животных.

В последние годы появилось большое число работ, посвященных изучению иммунологических механизмов адаптации к органическим ксенобиотикам окружающей животных и человека среды [20, 21]. В этой связи надо заметить, что при длительном воздействии (5 и более лет) адаптивные реакции иммунной системы адекватно реагируют на воздействие ксенобиотиков и совместно с микросомально-монооксигеназной системой печени нейтрализуют их. В этот период в организме могут циркулировать аддукты ксенобиотиков с ДНК и белками [27]. Последние, вполне вероятно, и это уже доказано рядом исследователей, обуславливают выработку на себя специфических антител, создавая помехи в получении объективных результатов на диагностические тесты при выявлении больных хроническими, прежде всего, инфекциями животных, в частности туберкулезом (появление парааллергических реакции на ППД туберкулин для млекопитающих или, к примеру, обнаружение антител к полиароматическим углеводородам не только больных раком, но и здоровых лиц, подвергающихся их воздействию).

Наличие специфических антител к различным поллютантам выявлено медиками у так называемой контрольной группы лиц, работающих на промпредприятиях. В дальнейшем у таких лиц происходили нарушения в системе иммунологического гомеостаза, что приводило к появлению дефектов функционирования гуморального и клеточного звеньев ИКС.

При воздействии ксенобиотиков угнетается пролиферация и миграция стволовых кроветворных клеток, происходит угнетение миграции Т- и В-лимфоцитов, нарушение их корпоративных взаимосвязей, что проявляется в 2-5-кратном торможении иммунного ответа. Немаловажным представляется и тот факт, что при воздействии ксенобиотиков происходит ингибция антителопродукции вследствие угнетения биосинтеза белков [1, 9]. Другими авто-

рами полученные результаты расцениваются как специфическая сенсibilизация и повышение функциональной активности иммунной системы.

Интересные, с точки зрения иммунолога, результаты были получены при обследовании работников химического предприятия, контактирующих с диоксином. Достоверно чаще, чем в контроле, у обследованных работников встречались хронические инфекционно-воспалительные заболевания, а также инфекционный и аллергический синдром нарушения иммунитета.

Исследования, проведенные Р.М. Хаитовым и соавт. на популяционном уровне, позволили сделать следующие обобщения:

- «средние» величины показателей иммунного статуса не вполне информативны для оценки его на популяционном уровне;
- донозологическая диагностика нарушений иммунитета как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях, выявляет, что основными измененными величинами являются Т-лимфоциты и Ig;
- уровень Ig является наиболее интегральным показателем состояния ИКС;
- процент лиц с отклонениями уровней Ig от нормы является важным показателем коллективного иммунитета региона и индикатором неблагоприятного иммунотропного фона [1].

В последние годы появилось много публикаций, свидетельствующих не только о прямом воздействии ксенобиотиков на иммунную систему живых организмов, но и от их способности изменять клиническое течение различных заболеваний. Например, иммуносупрессивный эффект пестицидов влечет за собой повышенную восприимчивость организма к инфекциям. Увеличивается частота, степень тяжести и продолжительность заболеваний гриппом, ангиной, пневмониями, бронхиальной астмой, туберкулезом, холециститом [28].

Таким образом, вопросы взаимосвязи воздействия антропогенных факторов внешней среды, с одновременным или последовательным поражением основных систем организма, экологически измененными представителями условнопатогенной микрофлоры, являются малоисследованной областью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: ВНИРО, 1995. – 219 с.
2. Казначеев В.П. Введение в проблемы хронической патологии: препринт. – Новосибирск, 1990. – 58 с.
3. Орадовская Н.В. Иммунологический мониторинг больших групп населения, включая контингент лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1991. – 38 с.
4. Сохин А.А., Лебединский А.П. Экологическая иммунология // Прикладная иммунология / под ред. проф. А.А. Сохина. – Киев: Здоровья, 1984. – С. 290–315.
5. Экологические проблемы исследования иммунного статуса человека и популяции // Г.И. Сидоренко, М.П. Захаренко, В.Г. Морозов [и др.]. – М., 1992. – 215 с.
6. Иммунотоксикология – важнейшее направление исследований в гигиене окружающей среды / Г.И. Сидоренко, В.Н. Федосеева, А.Н. Щарецкий [и др.] // Гигиена и санитария. – 1989. – № 3. – С. 7–11.
7. Luster M.I., Blank J.A. Molecular and cellular basis of chemically induced immunotoxicity // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1987. – Vol. 27. – P. 23–49.
8. Descotes J. Evaluation precoce de L'immunotoxicite // MIS: Med. Sci. – 1991. – Vol. 7, № 7. – P. 219–222.
9. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. – 1994. – № 6. – С. 6–9.

10. *Immunological studies of patients with asbestosis* / E. Kagan, A. Solomon, J. C. Cochrane [at al.] // Clin Exp Immunol. – 1977. – Vol. 28. – P. 261–275.
11. Алексеева О. Г. Иммунология профессиональных бронхолегочных заболеваний. – М., 1987. – 221 с.
12. Ковалёв И. Е., Шипулина Н. В., Томилина Н. Ю. Индукция цитохрома Р-450 и последующая индукция иммунного ответа у крыс при хроническом введении ксенобиотиков // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 1. – С. 54–57.
13. Иванов В. В. Перспективы развития исследований клеточных и молекулярных механизмов действия химических факторов производственной среды // Гигиена труда и профзаболеваний. – 1988. – № 9. – С. 1–4.
14. *Fremelin J. H. Isalittle Radiation good for you* // An open Lecture delivered in the School of Physics and Space research, University of Birmingham. – 1989. – С. 182–194.
15. Ковалёв И. Е., Шипулина Н. В. Иммунохимические механизмы адаптации организма к окружающей химической среде // Известия А.Н. СССР: сер. биологическая. – 1992. – № 1. – С. 31–41.
16. Труфакин В. А., Трунова Л. А. Иммунологические показатели формирования экологически обусловленной патологии // Вестн. РАМН. – 1994. – № 7. – С. 15–18.
17. *Lymphocyte subpopulations in solvent exposed workers* I ut / W. Denn Khaus, D. V. Steldern, U. Botzehard [at al.] // Arch. Occup. Environ. Health. – 1986. – Vol. 57. – P. 109–115.
18. Клемтарская Н. Н., Алексеева О. Г., Петров Р. В., Сосова В. Ф. Вопросы инфекции, иммунитета и аллергии при острой лучевой болезни. – М.: Медгиз, 1958. – 175 с.
19. Козлов В. А. Директивная фаза иммунного ответа в проблеме регуляции // Методические аспекты современной иммунологии. – Новосибирск: Наука: Сиб. отд., 1991. – С. 45–51.
20. *Chagnand J. L., Boureme D., Faiderbe S. Visualization of a-protein involved in serum immune having elevated Levels of anti – «benzo (a) pyrene – Like «IgA* // Cancer Lett., 1991. – Vol. 60. – P. 229–235.
21. *Skipper P. L., Peng V., Soohoo C. K. Protein adducts as biomarkers of human carcinogen exposute* // Drug Metab. Rev. – 1994. – Vol. 29, № 1–2. – P. 111–124.
22. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. – М.: Наука, 1990. – С. 5.
23. *Jakobs P. The immunocompromised host* // S. Alt. Med. J. – 1987. – Vol. 71, № 6. – P. 371–375.
24. Эколого-иммунологическое исследование крупного рогатого скота в Якутии / П. Н. Смирнов, С. И. Логинов [и др.] // Вестн. Рос. акад. с-х. наук. – 1997. – № 6. – С. 68–71.
25. Смирнов П. Н. Научное и практическое обеспечение в решении проблем ветеринарной онкологии, экологии и адаптации животных в Сибири // Актуальные проблемы ветеринарной медицины в России: Сб. науч. тр., посвящ. 100-летию вет. науки и 30-летию СО РАСХН / Новосибирск, 1998. – С. 191–204.
26. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1983. – 254 с.
27. *Harris C. C., Vahakangas K., Newmann M. J. Defection of benzo (a) pyrene oliolepoxid DNA adducts in peripheral blood Lymphocytes and antibodies to these adducts in serum from coke oven workers*// Proc Natl. Acad. Sci. USA. – 1985. – Vol. 82. – P. 6672–6676.
28. *Clinical Laboratory manifestations of exposure to dioxin in children a six-year of the effects of an environmental disaster near jeveso, Italy* / P. Mocarelli, A. Marocchi, P. Brambilla [at al.] // JAMA. – 1986. – Vol. 256, № 19. – P. 2687–2695.