

# ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

## ВЛИЯНИЕ 4-МЕТИЛПИРАЗОЛА НА ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ, ФУНКЦИЮ Th1-, Th2-ЛИМФОЦИТОВ И СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ МЕТАНОЛОМ

П. Ф. Забродский, В. В. Масляков, М. С. Громов<sup>1</sup>

В экспериментах на неинбредных белых крысах установлено, что острое отравление метанолом в дозе 1,0 DL<sub>50</sub> снижает гуморальный и клеточный иммунный ответ, активность Th2-лимфоцитов (в большей степени по сравнению с функцией Th1-клеток), концентрацию в крови иммунорегуляторных (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4), провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) цитокинов в среднем на 36,5 % ( $p < 0,05$ ) и не влияет на содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13). Антитоксический метанол 4-метилпирозол (неконкурентный ингибитор алкогольдегидрогеназы) при остром отравлении метанолом в дозе 1,0 DL<sub>50</sub> частично уменьшает постинтоксикационную супрессию гуморальных и клеточных иммунных реакций, активность Т-хелперов и продукцию ИЛ-4, а содержание в крови ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-6 восстанавливает до контрольных значений.

**Ключевые слова:** метанол; 4-метилпирозол; иммунотоксичность; Th1- и Th2-лимфоциты; цитокины.

### ВВЕДЕНИЕ

Метанол (М, метиловый спирт, карбинол, древесный спирт) применяется в качестве растворителя в химической промышленности, топлива для двигателей, в лабораторной практике, для денатурирования этилового спирта, входит в состав ряда антифризов [2]. Острые отравления метанолом чаще всего связаны с использованием его вместо этанола с целью опьянения, при этом возможны групповые и даже массовые интоксикации [1, 2, 5, 7, 11]. Данные отравления характеризуются значительной тяжестью и высокой смертностью, одной из причин которой могут являться инфекционные осложнения, связанные со снижением показателей иммунного статуса [1, 2]. Хотя изменения основных показателей иммунного статуса после острой интоксикации метанолом в целом изучены [1, 2, 8, 9, 10], не ясно влияние антитоксического метанола неконкурентного ингибитора алкогольдегидрогеназы 4-метилпирозола (4-МП, метилпирозол, фомепизол) [2, 6, 11] на клеточные и гуморальные иммунные реакции, функцию Th1- и Th2-лимфоцитов, а также продукцию ими цитокинов при отравлении М [1, 2]. Изучение комбинированно действия М и 4-МП на показатели системы иммунитета необходимо для обоснования целесообразности коррекции постинтоксикационного нарушения иммунного гомеостаза [1, 2]. Известно, что этанол, который применяется в качестве антитоксического М [1, 2, 11], усиливает иммунотоксические свойства метанола [1].

Целью исследования являлась оценка иммунных реакций, функции Th1- и Th2-лимфоцитов и содержания в крови иммунорегуляторных (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4), про-

воспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13) после острого отравления метанолом и применения его антитоксического 4-метилпирозола.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 233 беспородных белых крысах обоего пола массой 180–240 г, полученных из питомника РАМН (филиал “Столбовая” ГУ НЦБМТ РАМН), после 2 недель карантина в виварии института. Животных содержали в условиях виварии в соответствии с санитарными нормами, предусмотренными “Правилами лабораторной практики” (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н) при свободном доступе к воде и сбалансированному по питательности брикетированному гранулированному комбикорму фирмы “МЭСТ”. Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела в качестве определяющего показателя. Метанол (Sigma-Aldrich) вводили однократно внутривентрикулярно в виде 40 % водного раствора в дозе 1,0 DL<sub>50</sub> (группа 2). (DL<sub>50</sub> метанола при внутривентрикулярном введении составляла  $10,5 \pm 1,0$  г/кг). Группа 2 получала также однократно внутривентрикулярно соответствующий объем изотонического раствора хлорида натрия. Контрольная группа животных (группа 1) получала внутривентрикулярно соответствующий объем воды, внутривентрикулярно — соответствующий объем изотонического раствора хлорида натрия. Антитоксический метанол неконкурентный ингибитор алкогольдегидрогеназы 4-МП (Sigma-Aldrich) вводили внутривентрикулярно в дозе 20 мг/кг 4 раза в сутки с интервалом 6 ч (группа 3). Эта группа получала также внутривентрикулярно соответствующий объем воды. Группе 4 через

<sup>1</sup> Саратовский филиал Самарского медицинского института “РЕАВИЗ”, Россия, 410076, г. Саратов, Дегтярная площадь, д. 1-А.

Таблица 1. Влияние 4-МП на гуморальные и клеточные иммунные реакции у крыс при остром отравлении М (1,0 DL<sub>50</sub>) (M ± m, n = 7 – 13)

Группа	АОК к ЭБ (IgM), × 10 <sup>3</sup>	АОК к Vi-Ag (IgM), × 10 <sup>3</sup>	Активность ЕКК, %	АЗКЦ, %
1. Контроль	42,6 ± 3,8	28,5 ± 3,0	31,1 ± 3,2	12,4 ± 1,4
2. М	22,1 ± 2,3	14,1 ± 1,5	16,3 ± 2,1	6,8 ± 1,0
3. 4-МП	35,3 ± 3,7	26,0 ± 2,8	28,5 ± 2,7	9,7 ± 1,2
М + 4-МП	31,2 ± 3,3	23,8 ± 2,1	24,7 ± 2,5	8,4 ± 1,1
Уровень достоверности <i>p</i> < 0,05	1 – 2, 1 – 4, 2 – 3, 2 – 4	1 – 2, 2 – 3, 2 – 4	1 – 2, 1 – 4, 2 – 3, 2 – 4	1 – 2, 1 – 4

Здесь и в табл. 2, 3: 1, 2, 3, 4 — группы; М — метанол; 4-МП — 4-метилпиразол.

15 мин после введения М и в последующем через каждые 6 ч в течение суток вводили 4-МП (внутрибрюшинно 20 мг/кг). Показатели системы иммунитета оценивали общепринятыми методами [2, 3]. Гуморальную иммунную реакцию к Т-зависимому антигену (эритроцитам барана — ЭБ, ГНУ Саратовский НИВИ Россельхозакадемии) определяли по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке через 4 сут после иммунизации (пик продукции IgM), которую проводили внутрибрюшинно в дозе 2 · 10<sup>8</sup> ЭБ. Аналогично оценивали гуморальную иммунную реакцию к Т-независимому брюшнотифозному Vi-антигену (Vi-Ag), отражающую функцию В-клеток и синтез IgM плазмочитами селезенки крыс. При этом проводили иммунизацию крыс Vi-Ag (Научный центр молекулярно-генетических исследований — ДНКМ) в дозе 8 мкг/кг.

Активность естественных клеток-киллеров (ЕКК) определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 413 нм через 4 сут после введения М, первой инъекции 4-МП и их комбинации [2]. Оценивали количество гемоглобина, выделившегося из неразрушенных ЕКК (эффекторами) эритроцитов курицы — ЭК (мишени), путем лизиса осадка 0,25 % додецилсульфатом натрия (Merck KGaA). Активность ЕКК оценивали по индексу цитотоксичности (ИЦ) по формуле:

$$\text{ИЦ} = \frac{E_k - E_o}{E_k} \cdot 100,$$

где E<sub>к</sub> — оптическая плотность лизированного осадка ЭК контрольной пробы без эффекторов (ЕКК) против лизирующего раствора; E<sub>о</sub> — оптическая плотность лизированных оставшихся в осадке опытной пробы неразрушенных ЭК против лизированного осадка эффекторных клеток без ЭК.

Антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) оценивали через 4 сут после введения М, первой инъекции 4-МП и их комбинации [2] по выходу гемоглобина из лизированных ЭБ. Контролем служили пробы, содержащие эффекторные клетки (антителозависимые клетки-киллеры) и интактные ЭБ. Измерения оптической плотности проводили при длине волны 412 нм на СФ-46.

АЗКЦ оценивали по ИЦ по формуле:

$$\text{ИЦ} = \frac{E_o - E_k}{E_{\max}} \cdot 100,$$

где E<sub>о</sub> — оптическая плотность проб, содержащих эффекторные клетки и сенсibilизированные клетки-мишени (ЭБ); E<sub>к</sub> — оптическая плотность супернатантов проб, содержащих эффекторные клетки и интактные эритроциты; E<sub>max</sub> — оптическая плотность при максимальном гемолизе соответствующего числа ЭБ (гемолиз проводили дистиллированной водой).

Функцию Th1-лимфоцитов определяли по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Формирование ГЗТ исследовали у животных по приросту массы стопы задней лапы в %. Разрешающую дозу ЭБ (5 · 10<sup>8</sup>) вводили под апоневроз стопы задней лапы через 4 сут после иммунизации. Реакцию ГЗТ оценивали через 1 сут [2]. Функцию Th2-лимфоцитов исследовали по числу АОК, синтезирующие IgG к ЭБ, в селезенке через 7 сут после иммунизации методом непрямого локального гемолиза в геле [2, 3]. Иммунизацию крыс проводили внутрибрюшинно в дозе 2 · 10<sup>8</sup> ЭБ через 30 мин после введения М, первой инъекции 4-МП и их комбинации. Функцию Th1- и Th2-лимфоцитов оценивали также по концентрации интерферона-γ (ИФН-γ) и ИЛ-4, соответственно. Концентрацию цитокинов ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 определяли в плазме крови крыс через 4 сут после иммунизации методом иммуно-

Таблица 2. Влияние 4-МП на функцию Th1- и Th2-лимфоцитов у крыс при остром отравлении М (1,0 DL<sub>50</sub>) (M ± m, n = 7 – 13)

Группа	Функция Th1-лимфоцитов		Функция Th2-лимфоцитов
	ГЗТ, %		АОК к ЭБ (IgG), 10 <sup>3</sup>
1. Контроль	32,1 ± 3,0		18,5 ± 1,6
2. М	17,3 ± 1,5		7,0 ± 0,8
3. 4-МП	26,0 ± 2,8		15,8 ± 1,5
4. М + 4-МП	23,8 ± 2,1		13,4 ± 1,4
Уровень достоверности <i>p</i> < 0,05	1 – 2, 1 – 4, 2 – 3, 2 – 4		1 – 2, 1 – 4, 2 – 3, 2 – 4

ферментного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits MyBioSource) в соответствии с инструкциями изготовителя. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия достоверности Стьюдента. Порог статистической значимости был установлен на уровне  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острая интоксикация М вызывала снижение гуморального иммунного ответа к Т-зависимому (АОК к ЭБ, IgM) и Т-независимому (АОК к Vi-Ag, IgM) антигенам, уменьшала активность ЕКК и АЗКЦ соответственно в среднем 1,92 раза ( $p < 0,05$ ). При введении только 4-МП эти показатели не отличались от контрольных значений, а использование его в качестве антитота после острого отравления М приводило к увеличению АОК к ЭБ, АОК к Vi-Ag, активности ЕКК, по сравнению с параметрами при интоксикации М соответственно в 1,41; 1,69 и 1,52 раза ( $p < 0,05$ ). При этом число АОК к ЭБ, активность ЕКК и АЗКЦ оставались ниже контрольного уровня ( $p < 0,05$ ) соответственно в 1,37; 1,26 и 1,48 раза (табл. 1).

Под влиянием М (табл. 2) происходило снижение функции Th1- и Th2-лимфоцитов, оцениваемой соответственно по реакции ГЗТ и гуморальному иммунному ответу (числу АОК к ЭБ, IgG) в 1,86 и 2,64 раза ( $p < 0,05$ ). 4-МП не влиял на исследованные параметры, а введение его после острой интоксикации М вызывало их увеличение по сравнению с показателями при отравлении М соответственно 1,38 и 1,91 раза ( $p < 0,05$ ). При этом реакция ГЗТ и число АОК к ЭБ (IgG) оставались ниже контрольного уровня соответственно в 1,35 и 1,38 раза ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием М в большей степени поражается функция Th2-лимфоцитов (а также связанная с ней продукция плазмочитами IgG), по сравнению с действием яда на Th1-лимфоциты. Это подтверждается данными, свидетельствующими о том, что после острой интоксикации М выявлено существенное уменьшение ( $p < 0,05$ ) в крови крыс концентрации ИФН- $\gamma$  (иммунорегуляторного цитокина) и ИЛ-4 (иммунорегуляторного и, в определенных

случаях, противовоспалительного цитокина) [13] соответственно в 1,4 и 2,02 раза (табл. 3).

Известно, что ИФН- $\gamma$  продуцируют Th1-лимфоциты, а ИЛ-4 — Th2-лимфоциты [3, 13]. Снижение концентрации содержания в крови иммунорегуляторного цитокина ИФН- $\gamma$  связано также с действием М на ЕКК, АЗКЦ, цитотоксические Т-лимфоциты [12]. Увеличение соотношения ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 после острой интоксикации М в 1,44 раза по сравнению с контрольным значением ( $p < 0,05$ ) свидетельствует о снижении функциональной активности лимфоцитов Th2-типа, по сравнению с функцией Th1-клеток [2, 4].

Изолированное действие 4-МП не влияло на содержание в крови ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, их соотношение, а при введении данного антитота после острого отравления М отмечалось увеличение в крови ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 соответственно в 1,24 и 1,43 раза ( $p < 0,05$ ), по сравнению с параметрами при интоксикации. При этом концентрация в крови ИФН- $\gamma$  существенно не отличалась от контроля, а содержание ИЛ-4 не восстанавливалась до контрольного значения. Соотношение ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 оставалось выше контрольного ( $6,8 \pm 0,3$ ) и составляло  $8,5 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ). Данный показатель при отравлении М превышал соотношение цитокинов при комбинированном действии М и 4-МП в 1,15 раза ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что применение 4-МП после острого отравления М в большей степени восстанавливало функцию Th1-лимфоцитов, оцениваемую по концентрации ИФН- $\gamma$ .

После острой интоксикации М (табл. 3) уменьшалось содержание в крови провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, соответственно в 1,54; 1,60 и 1,68 раза ( $p < 0,05$ ) из-за воздействия спирта и его метаболитов на макрофаги и моноциты [2, 3]. Снижалась также концентрация в крови иммунорегуляторного цитокина ИЛ-2 в 1,41 раза ( $p < 0,05$ ) в результате супрессии его продукции Th0- и Th1-лимфоцитами [2, 3]. М, 4-МП и их комбинация существенно не влияли на содержание в крови противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-13. Изолированное воздействие 4-МП не изменяло концентрацию в крови ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ИЛ-2 ИЛ-10, ИЛ-13, по сравнению с контролем, а при введении этого

Таблица 3. Влияние 4-МП на содержание цитокинов в крови крыс при остром отравлении М (1,0 DL<sub>50</sub>) (пг/мл,  $M \pm m$ ,  $n = 8$ )

Цитокин	Группа животных				Уровень достоверности $p < 0,05$
	Контроль	М	4-МП	М + 4-МП	
	1	2	3	4	
ФНО $\alpha$	43 $\pm$ 5	28 $\pm$ 4	36 $\pm$ 6	38 $\pm$ 5	1 – 2
ИЛ-1 $\beta$	32 $\pm$ 4	20 $\pm$ 3	28 $\pm$ 4	29 $\pm$ 4	1 – 2
ИЛ-6	52 $\pm$ 6	31 $\pm$ 5	45 $\pm$ 7	47 $\pm$ 6	1 – 2
ИФН- $\gamma$	855 $\pm$ 70	610 $\pm$ 58	788 $\pm$ 69	758 $\pm$ 63	1 – 2, 2 – 3, 2 – 4
ИЛ-2	1054 $\pm$ 112	745 $\pm$ 80	970 $\pm$ 105	1035 $\pm$ 110	1 – 2, 2 – 3
ИЛ-4	125 $\pm$ 13	62 $\pm$ 6	105 $\pm$ 9	89 $\pm$ 8	1 – 2, 1 – 4, 2 – 3, 2 – 4
ИФН $\gamma$ /ИЛ-4	6,8 $\pm$ 0,3	9,8 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 0,5	8,5 $\pm$ 0,4	1 – 2, 1 – 4, 2 – 4
ИЛ-10	305 $\pm$ 33	237 $\pm$ 30	283 $\pm$ 35	324 $\pm$ 36	
ИЛ-13	126 $\pm$ 15	104 $\pm$ 17	110 $\pm$ 14	133 $\pm$ 19	

антидота после острого отравления М данные параметры существенно не отличались от контрольных значений. Содержание в крови ИЛ-2 при комбинированном действии М и 4-МП существенно увеличивалось, по сравнению с показателем при интоксикации М.

Снижение иммунотоксического действия М при использовании 4-МП, вероятно, связано с уменьшением иммуносупрессивного эффекта высокотоксичных метаболитов М формальдегида и формиата. Известно, что при действии 4-МП блокируется “летальный синтез”, то есть биотрансформация М до более токсичных продуктов формальдегида и формиата не происходит (неконкурентное ингибирование алкогольдегидрогеназы) [2, 6, 11].

Более выраженный супрессирующий эффект М в отношении иммунной реакции, сопряженной с функцией Th2-лимфоцитов, вероятно, обусловлен нарушением их способности активировать функцию В-клеток [2, 3] и редукцией синтеза плазмацитами IgG вследствие снижения в них фолиевой кислоты в результате ее усиленного потребления при метаболизме метилового спирта [2]. Можно полагать, что при этом снижаются ресурсы дигидрофолатредуктазы и уменьшается образование тетрагидрофолиевой кислоты, ингибируется перенос метиловых групп, уменьшается синтез ДНК преимущественно в В-лимфоцитах [3, 14]. Такой же механизм, видимо, обуславливает снижение метанолом и Т-независимого антителообразования [2].

М и его метаболиты, вероятно, снижают активность ЕКК вследствие редукции синтеза ИФН- $\gamma$  иммунными клетками [15], поражения механизмов порообразования перфорином и выделения гранзимов (или снижением их синтеза), а также индукцией апоптоза ЕКК [2]. В реализации иммунотоксических эффектов М играет роль инициация спиртом и его метаболитами перекисного окисления липидов [2, 9].

Отсутствие полного снижения иммунотоксичности М его антидотом 4-МП предполагает включение в схему лечения острых интоксикаций М иммуномодуляторов, способных увеличивать активность Т-хелперов, В-лимфоцитов, ЕКК и антителозависимых клеток-киллеров.

## ВЫВОДЫ

1. Острое отравление М в дозе 1,0 DL<sub>50</sub> снижает гуморальный и клеточный иммунный ответ, активность

Th2-лимфоцитов (в большей степени по сравнению с функцией Th1-клеток), концентрацию в крови иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4) в среднем на 36,1 % ( $p < 0,05$ ), провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) цитокинов в среднем на 36,9 % ( $p < 0,05$ ) и не влияет на содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13).

2. Антидот М 4-метилпиразол (неконкурентный ингибитор алкогольдегидрогеназы) при остром отравлении метанолом в дозе 1,0 DL<sub>50</sub> частично уменьшает постинтоксикационную супрессию гуморальных и клеточных иммунных реакций, активности Т-хелперов и продукцию ИЛ-4, восстанавливает содержание в крови ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-6 до контрольных значений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. П. Ф. Забродский, В. Г. Германчук, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **64**(5), 40 – 42 (2001).
2. П. Ф. Забродский, В. Г. Мандыч, *Иммунотоксикология ксенобиотиков*, СВИБХБ, Саратов (2007).
3. А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл, *Иммунология*, Пер. с англ., Мир, Москва (2000).
4. Г. Т. Сухих, Н. М. Касабулатов, Л. В. Ванько и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **140**(12), 622 – 624 (2005).
5. N. Barbera, F. Indorato, A. Spitaleri, et al., *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, **35**(4), 253 – 255 (2014).
6. J. N. Brent, *Engl. J. Med.*, **360**(21), 2216 – 2223 (2009).
7. T. Cywka, G. Teresinski, M. Cwiklinska, et al., *Arch. Med. Sadowej Kryminol.*, **64**(1), 8 – 19 (2014).
8. N. J. Parthasarathy, R. S. Kumar, R. S. Devi, *J. Immunotoxicol.*, **2**(2), 115 – 121 (2005).
9. N. J. Parthasarathy, R. S. Kumar, S. Manikandan, et al., *Chem. Biol. Interact.*, **161**(1), 14 – 25 (2006).
10. N. J. Parthasarathy, R. Srikumar, S. Manikandan, et al., *Cell. Biol. Toxicol.*, **23**(3), 177 – 187 (2007).
11. S. J. Rietjens, D. W. Lange, J. Meulenbelt, *Neth. J. Med.*, **72**(2), 73 – 79 (2014).
12. J. R. Schoenborn, C. B. Wilson, *Adv. Immunol.*, **96**, 41 – 101 (2007).
13. A. J. Smith, S. E. Humphries, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **20**(1), 43 – 59 (2009).
14. T. R. Tephly, *Life Sci.*, **48**, 1031 – 1041 (1991).
15. N. Tompkins, B. MacKenzie, C. Ward, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **451**(2), 165 – 170 (2014).

Поступила 05.08.15

## EFFECT OF 4-METHYLPYRAZOLE ON IMMUNE RESPONSE, FUNCTION OF TH1 AND TH2 LYMPHOCYTES, AND CYTOKINE CONCENTRATION IN RAT BLOOD AFTER ACUTE ETHANOL POISONING

P. F. Zabrodskii, V. V. Maslyakov, and M. S. Gromov

Saratov Branch of Samara Medical Institute “REAVIZ”, Degtyarnaya ploshch. 1, Saratov, 410076 Russia

It was established in experiments on noninbred albino rats that the acute intoxication with methanol (1.0 LD<sub>50</sub>) decreased cellular and humoral immune responses, Th2-lymphocyte activity (to a greater extent as compared to the function of Th1 cells), reduced the blood concentration of immunoregulatory (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4) and proinflammatory (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6) cytokines on the average by 36.5 % ( $p < 0.05$ ), and did not affect the content of anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13). Methanol antidote 4-methylpyrazole (non-competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase) administered upon acute intoxication with methanol at a dose of 1.0 DL<sub>50</sub> partially reduces the intoxication-induced suppression of humoral and cellular immune response, activity of T-helper cells, and production of IL-4 and restores blood levels of TNF, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-2, IL-6 to the control values.

**Keywords:** methanol; 4-methylpyrazole; immunotoxicity; Th1 and Th2 lymphocytes; cytokines.