КОРРЕКЦИЯ ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТОМ И УНИТИОЛОМ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

П. Ф. Забродский, М. С. Громов, В. В. Масляков[1]

В экспериментах на неинбредных белых крысах установлено, что острое отравление тетрахлорметаном (ТХМ) в дозе 1 LD_{50} снижает параметры клеточного иммунного ответа, функцию Th1-клеток в большей степени, чем гуморальных иммунных реакций и активность Th2-лимфоцитов; уменьшает в крови содержание иммунорегуляторных цитокинов ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4 и антивоспалительного цитокина ИЛ-13, практически не изменяет концентрацию антивоспалительного цитокина ИЛ-10, а содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 увеличивает. Применение токоферола ацетата и унитиола, а также их комбинации частично восстанавливает исследованные параметры. Комбинированное действие препаратов при интоксикации ТХМ не превышает их изолированное действие.

Ключевые слова: тетрахлорметан; иммунотоксичность; цитокины; токоферола ацетат; унитиол.

ВВЕДЕНИЕ

Тетрахлорметан (ТХМ, четыреххлористый углерод, перхлорметан, фреон-10, хладон-10) широко используется в промышленности как растворитель масел, жиров, каучука, битумов и смол; для экстрагирования жиров и алкалоидов из костей и семян; при производстве фреонов; для чистки и обезжиривания одежды в быту и производственных условиях. Особую опасность ТХМ может представлять при аварийных ситуациях на химических объектах, когда в результате его высокой летучести ингаляционным отравлениям может подвергаться большое количество людей [1].

При интоксикация ТХМ поражается печень и практически все органы и системы организма, токсикант вызывает мутагенные, канцерогенные, эмбриотропные и гонадотропные эффекты [1, 11, 15]. Летальность, которая при пероральных отравлениях составляет 30 %, а при ингаляционных — 15 – 20 %, может быть связана с вторичным иммунодефицитным состоянием [1].

Следует отметить, что вопрос о медикаментозной коррекции нарушений иммунного гомеостаза под влиянием ТХМ в постинтоксикационном периоде до сих пор изучен недостаточно [1, 6, 7].

В настоящее время общепринятая специфическая (антидотная) терапия после острого отравления ТХМ включает унитиол и токоферола ацетат [2], однако не ясно, как это лечение будет влиять на показатели системы иммунитета, в частности, на синтез клетками крови иммунорегуляторных, провоспалительных и антивоспалительных цитокинов. Изучение данного вопроса позволит основать необходимость фармакологической коррекции нарушений функции различных иммуноцитов, определяющих гуморальные и клеточные иммунные реакции.

Целью исследования являлась оценка унитиола и токоферола ацетата после острого отравления ТХМ в дозе 1 LD_{50} на иммунные реакции, а также на содержание в крови иммунорегуляторных, провоспалительных и антивоспалительных цитокинов (интерферона γ – ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 228 беспородных белых крысах обоего пола массой 180 – 240 г, полученных из питомника РАМН (филиал "Столбовая" ГУ НЦБМТ РАМН), после двухнедельного карантина в виварии института. Животных содержали в условиях вивария 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. ТХМ (Sigma-Aldrich) вводили однократно внутрь в растворе оливкового масла в дозе 1 LD_{50}, которая для крыс составляла 8,5 ± 0,8 г/кг.

При изучении влияния унитиола (УТ, 5 % раствор для инъекций, ОАО "Фармстандарт", Россия) [1] при остром отравлении ТХМ на показатели иммунной системы препарат (раствор разводили в 10 раз дистиллированной водой, получая 0,5 % раствор) вводили крысам внутримышечно по общепринятой схеме: в первые сутки — 15 мг/кг (0,6 мл на 200 г массы тела животного) 3 раза с интервалом 6 ч; во вторые сутки — по 15 мг/кг 2 раза с интервалом 8 ч; в последующие 3 сут — по 15 мг/кг 2 раза в сут. Токоферола ацетат (ТФА, раствор для инъекций масляный 30 %, ОАО "Ай Си Эн Томскхимфарм", Россия) вводили крысам внутримышечно по 0,1 мл на 200 г массы тела (150 мг/кг) 4 раза в сутки в течение 4 дней. Контрольная группа получала такой же объем масляного раствора. Первую дозу антидотного средства животные получали через 10 – 30 мин после введения ТХМ. Контрольные животные вместо ТХМ получали внутри-

[1] Саратовский филиал Самарского медицинского института "РЕАВИЗ"; 410076, Саратов, Дегтярная площадь, д. 1-А, Россия.

© 2015 Коллектив авторов

желудочно равный объем оливкового масла. Унитиол и токоферола ацетат являются общепринятыми средствами антидотной терапии после острого отравления ТХМ [2]. Показатели системы иммунитета оценивали общепринятыми методами в экспериментальной иммунотоксикологии и иммунологии [1, 3]. Гуморальный иммунный ответ к Т-зависимому антигену (эритроцитам барана — ЭБ), характеризующую способность Th1-клеток участвовать в продукции плазматическими клетками IgM, определяли по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке через 4 сут после иммунизации (пик продукции IgM), которую проводили внутрибрюшинно в дозе $2 \cdot 10^8$ ЭБ. Аналогично оценивали гуморальную иммунную реакцию к Т-независимому брюшнотифозному Vi-антигену (Vi-Ag), отражающую синтез IgM В-клетками (плазмоцитами) селезенки крыс. При этом проводили иммунизацию крыс Vi-Ag (Научный центр молекулярно-генетических исследований — ДНКОМ) в дозе 8 мкг/кг. Функцию Th1-лимфоцитов оценивали также по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Формирование ГЗТ исследовали у животных по приросту массы стопы задней лапы в %. Разрешающую дозу ЭБ ($5 \cdot 10^8$) вводили под апоневроз стопы задней лапы через 4 сут после иммунизации. Реакцию ГЗТ оценивали через 24 ч. Функцию Th2-лимфоцитов исследовали по числу АОК, синтезирующих IgG к ЭБ, в селезенке на 8 сут после иммунизации методом непрямого локального гемолиза в геле [1, 3].

Оценку активности естественных клеток-киллеров (ЕКК) и антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) осуществляли спектрофотометрическим методом через 4 сут после первого введения ТХМ [1]. Активность ЕКК оценивали на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 413 нм. Определяли количество гемоглобина, выделившегося из неразрушенных ЕКК эритроцитов курицы (ЭК), путем лизиса осадка 0,25 % додецилсульфата натрия (Sigma-Aldrich). Активность ЕКК оценивали по индексу цитотоксичности (ИЦ) по формуле:

$$\text{ИЦ} = \frac{E_к - E_о}{E_к} \cdot 100,$$

где $E_к$ — оптическая плотность лизированного осадка ЭК контрольной пробы без эффекторов (ЕКК) против лизирующего раствора; $E_о$ — оптическая плотность лизированных оставшихся в осадке опытной пробы неразрушенных ЭК против лизированного осадка эффекторных клеток без ЭК.

АЗКЦ оценивали 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:

$$\text{ИЦ} = \frac{E_0 - E_к}{E_{\max}} \cdot 100,$$

где E_0 — оптическая плотность проб, содержащих эффекторные клетки и сенсибилизированные клетки-мишени (ЭБ); $E_к$ — оптическая плотность супернатантов проб, содержащих эффекторные клетки и интактные эритроциты; $E_{\max}$ — оптическая плотность при максимальном гемолизе соответствующего числа ЭБ (гемолиз проводили дистиллированной водой).

В контроле и в опытах при определении АЗКЦ крыс иммунизировали внутрибрюшинно ЭБ через 15 – 30 мин после первого введения ТХМ.

Концентрацию иммунорегуляторных цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4), провоспалительного цитокина (ИЛ-6) и антивоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13) [13] исследовали в плазме крови крыс через 4 сут после инъекции ТХМ методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits) фирмы BioSource Int.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия достоверности Стьюдента. Различия между параметрами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После интоксикации ТХМ через 4 сут параметры Т-зависимого (АОК к ЭБ (IgM), АОК к ЭБ (IgG) в методе непрямого локального гемолиза в геле [1, 3] на 8 сут), а также и Т-независимого гуморального иммунного ответа (АОК к Vi-Ag (IgM)) снижались соответственно в 2,11; 1,61 и 1,42 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Это свидетельствует о том, что ТХМ при остром отравлении поражает Т-клетки в большей степени, чем В-лимфоциты.

Показатели клеточных иммунных реакций после острого отравления ТХМ — активность ЕКК, АЗКЦ, реакция ГЗТ — уменьшались, соответственно, в среднем в 2,57; 2,34 и 2,35 раза ($p < 0,05$).

Применение ТФА и УТ, а также их комбинации восстанавливает практически до контрольного уровня Т-независимое антителообразование (АОК к Vi-Ag — IgM). При введении ТФА остальные исследованные показатели системы иммунитета оставались ниже контрольных значений ($p < 0,05$). Использование УТ приводило к увеличению Т-зависимой антителопродукции (АОК к ЭБ — IgM), активности ЕКК, АЗКЦ и реакции ГЗТ, по сравнению с показателями после интоксикации ТХМ, однако они оставались ниже контроля. Тимусзависимый синтез IgG (АОК к ЭБ — IgG) и АЗКЦ при введении УТ после интоксикации ТХМ оставались ниже контрольных уровней и, хотя и незначительно повышались, не отличались от параметров при острой интоксикации ТХМ ($p > 0,05$). Комбинированное воздействие ТХА и УТ после отравления ТХМ вызывало увеличение Т-зависимого антителообразования (АОК к ЭБ — IgM и АОК к ЭБ — IgG), АЗКЦ, по сравнению с показателями после острого отравления ТХМ ($p < 0,05$). Данные параметры, хотя и отличалось от контрольных значений, однако были меньше контрольных параметров в 1,11 – 1,36 раза ($p > 0,05$). Комбинация ТХА и УТ не восстанавливала активность ЕКК и реакцию ГЗТ до контрольного уровня ($p < 0,05$).

Полученные данные показывают, что гуморальное звено иммунитета при остром отравлении ТХМ снижает-

ся в среднем в 1,71 ± 0,41 раза, а клеточное — в 2,37 ± 0,10 раза.

Уменьшение среднего показателя активности Th1-клеток (АОК к ЭБ — IgM, реакция ГЗТ) и Th2-лимфоцитов (АОК к ЭБ — IgG) [1 – 3] при интоксикации ТХМ происходило соответственно в 2,23 и 1,61 раза.

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что комбинированное действие ТФА и УТ не приводит к статистически значимому усилению иммунопротекторного эффекта данной комбинации, по сравнению с изолированным действием ТФА и УТ.

После интоксикации ТХМ (табл. 2) снижалось содержание в крови иммунорегуляторных цитокинов: ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4 и антивоспалительного цитокина ИЛ-13, соответственно, в среднем в 2,58; 2,17; 1,54 и 1,76 раза ($p < 0,05$).

Концентрация в крови провоспалительного цитокина ИЛ-6 увеличивалась в 1,51 раза ($p < 0,05$), а содержание антивоспалительного цитокина ИЛ-10 увеличивалось в 1,25 раза ($p > 0,05$).

После острого отравления ТХМ соотношение ИФН-γ/ИЛ-4 в контроле составляло 6,7 ± 0,8, а после действия токсиканта — (4,2 ± 0,6) ($p < 0,05$). Это подтверждает полученные данные, свидетельствующие о том, что под влиянием ТХМ Th1-клетки поражаются в большей степени, чем Th2-лимфоциты, так содержание в крови ИФН-γ и ИЛ-4 характеризует активность соответственно Th1- и Th2-лимфоцитов [1, 3].

Снижение активности Th1-клеток может быть обусловлено существенным увеличением в крови вследствие острой интоксикации ТХМ концентрации кортикостерона [1, 9], к которому в большей степени чувствительны лимфоциты Th1-типа, по сравнению с Th2-лимфоцитами [1, 3].

Редукция концентрации в крови иммунорегуляторного цитокина ИФН-γ связана с действием ТХМ, в основном, на Th1-лимфоциты, а также на ЕКК, АЗКЦ, цитотоксические Т-лимфоциты [10]. Уменьшение в плазме крови после хронической интоксикации ТХМ иммунорегуляторного цитокина ИЛ-2 свидетельствует о супрессии его продукции Т-клетками, в том числе и лимфоцитами Th0- и Th1-типа, уменьшении пролиферации Т- и В-клеток, активности ЕКК и АЗКЦ [8]. Снижение синтеза ИЛ-4 (иммунорегуляторного и, в определенных случаях, антивоспалительного цитокина) [13] обусловлено поражением ТХМ Th2-лимфоцитов [1, 13].

Повышение в крови провоспалительного цитокина ИЛ-6 (и в определенных случаях играющего антивоспалительную роль) связано с действием ТХМ и продуктов его метаболизма [1] на макрофаги и лимфоидные дендритные клетки [5] вследствие воспалительных изменений в печени (токсическая гепатопатия) [11].

Повышение содержания в крови ИЛ-10 (антивоспалительного цитокина) под влиянием ТХМ, вероятно, является реакцией CD4+CD25+Foxp3+ регуляторных Т-клеток на поражение токсикантом лимфоцитов, моноцитов и макрофагов [12, 13, 15].

Уменьшение в крови концентрации антивоспалительного цитокина ИЛ-13 обусловлено поражением ТХМ Th2-лимфоцитов, а также и других клеток крови. При этом может нарушаться модуляция данным цитокином аллергических реакций, а также апоптоза или роста опухолевых клеток [14].

При исследовании подострого действия ТХМ при его введении в течение нескольких суток в дозах, существенно меньших среднелетальной (1/13 LD_{50}), отмечалось не увеличение ИЛ-6 и ИЛ-10, а их уменьшение [2]. Вероятно, это связано с особенностями реакции макрофагов и В-клеток, продуцирующих ИЛ-6 [5] и моноцитов, Th0-, Th2-лимфоцитов и CD4+CD25+Foxp3+ регуляторных Т-клеток, В-лимфоцитов [12, 13], на однократное (1 LD_{50}) и многократное действие ТХМ и продукты его биотрансформации (хлор, фосген, оксид углерода и свободные радикалы — двухлористый углерод; CCl_{3+}; O-O-CCl; HO-OCCCl_3; HO-CCl_3) [1, 4].

Применение ТФА и УТ, а также их комбинации частично восстанавливает иммунные реакции и содержание регуляторных, провоспалительных и антивоспалительных цитокинов в крови до контрольного уровня. Иммуномодулирующее действие ТФА и УТ, вероятно, обусловлено снижением токсичности ТХМ и его метаболитов вследствие антиоксидантных эффектов ТФА и УТ (взаимодействие их с продуктами биотрансформации ТХМ) и другими антитоксическими эффектами этих средств.

Результаты исследований, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о том, что совместное действие ТФА и УТ не приводит к статистически достоверному усилению эффекта данной комбинации в отношении увеличения содержания в крови цитокинов ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4,

Таблица 1. **Влияние токоферола ацетата (по 150 мг/кг 4 раза в сутки в течение 4 дней внутримышечно) и унитиола (в первые сутки — 15 мг/кг 3 раза с интервалом 6 ч, во вторые сутки — по 15 мг/кг 2 раза с интервалом 8 ч, в последующие 3 сут — по 15 мг/кг 2 раза в сут внутримышечно) на показатели иммунитета белых крыс при острой интоксикации ТХМ в дозе 1 LD_{50} ($M \pm m$, $n = 8 - 11$)**

Показатель	Контроль	ТХМ	ТХМ + ТФА	ТХМ + УТ	ТХМ + ТФА + УТ
АОК к ЭБ (IgM), 10^3	41,4 ± 4,0	19,6 ± 2,0[a]	25,6 ± 2,7[a]	27,0 ± 2,5[b]	30,5 ± 3,1[b]
АОК к ЭБ (IgG), 10^3	18,2 ± 1,7	11,3 ± 1,3a	13,5 ± 1,4[a]	14,4 ± 1,4[a]	16,4 ± 1,5[b]
АОК к Vi-Ag (IgM), 10^3	33,0 ± 3,2	23,2 ± 2,3[a]	27,1 ± 3,1	28,0 ± 3,0	31,8 ± 3,3
Активность ЕКК, %	34,5 ± 3,2	13,4 ± 1,9[a]	18,0 ± 1,9[a]	21,5 ± 2,4[b]	23,4 ± 2,5[b]
АЗКЦ, %	14,3 ± 1,4	6,1 ± 0,8[a]	8,7 ± 1,0[a]	9,5 ± 0,9[a]	10,7 ± 1,1[b]
ГЗТ, %	38,1 ± 4,1	16,2 ± 2,1[a]	23,1 ± 2,5 [a]	25,7 ± 2,6[b]	30,2 ± 3,2[b]

[a] $p < 0,05$, по сравнению с контролем; [b] $p < 0,05$, по сравнению с контролем и показателем при интоксикации.

Таблица 2. **Влияние токоферола ацетата (по 150 мг/кг 4 раза в сутки в течение 4 дней внутримышечно) и унитиола (в первые сутки — 15 мг/кг 3 раза с интервалом 6 ч, во вторые сутки — по 15 мг/кг 2 раза с интервалом 8 ч, в последующие 3 сут — по 15 мг/кг 2 раза в сут внутримышечно) на содержание цитокинов в крови белых крыс после острой интоксикации ТХМ в дозе 1 LD_{50} (пг/мл, $M \pm m$, $n = 9$)**

Цитокины	Контроль	ТХМ	ТХМ + ТФА	ТХМ + УТ	ТХМ + ТФА + УТ
ИФН-γ	979 ± 78	380 ± 39[a]	596 ± 60[b]	670 ± 71[b]	765 ± 80[b]
ИЛ-2	1157 ± 119	532 ± 48[a]	721 ± 72[a]	770 ± 82[b]	805 ± 83[b]
ИЛ-4	146 ± 16	95 ± 10[a]	112 ± 12	120 ± 13	129 ± 12[b]
ИФН-γ/ИЛ-4	6,7 ± 0,8	4,2 ± 0,6[a]	5,3 ± 0,7	5,6 ± 0,8	5,9 ± 0,7
ИЛ-6	61 ± 7	92 ± 10[a]	85 ± 9[a]	88 ± 10[a]	76 ± 8
ИЛ-10	356 ± 43	446 ± 52	425 ± 44	412 ± 50	341 ± 33
ИЛ-13	125 ± 13	71 ± 8[a]	92 ± 9	100 ± 11	112 ± 12[b]

[a] $p < 0,05$, по сравнению с контролем; [b] $p < 0,05$, по сравнению с контролем и показателем при интоксикации.

ИЛ-13 и редукции концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10, по сравнению с изолированным действием ТФА и УТ.

Таким образом, при остром отравлении ТХМ эффекты ТФА и УТ, а также их сочетанное действие существенно не отличаются.

ВЫВОДЫ

1. Острая интоксикация ТХМ в дозе 1 LD_{50} вызывает снижение показателей клеточного иммунного ответа, функции Th1-клеток в большей степени, чем гуморальных иммунных реакций и активности Th2-лимфоцитов; уменьшает в крови содержание цитокинов ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13, практически не влияет на ИЛ-10, а концентрацию ИЛ-6 увеличивает.

2. Токоферола ацетат (по 150 мг/кг 4 раза в сутки в течение 4 дней внутримышечно) и унитиол (в первые сутки — 15 мг/кг 3 раза с интервалом 6 ч, во вторые сутки — по 15 мг/кг 2 раза с интервалом 8 ч, в последующие 3 сут — по 15 мг/кг 2 раза в сут внутримышечно), а также их комбинация частично восстанавливают клеточный и гуморальный иммунный ответ и содержание цитокинов в крови крыс до контрольного уровня.

3. Совместное действие токоферола ацетата и унитиола не приводит к статистически значимому увеличению иммунопротективного эффекта данной комбинации, по сравнению с изолированным действием препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. Ф. Забродский, В. Г. Мандыч, *Иммунотоксикология ксенобиотиков*, СВИБХБ, Саратов (2007).
2. Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова, *Острые отравления: Руководство для врачей*, Медицина, Москва (2000).
3. А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл, *Иммунология; пер. с англ.*, Мир, Москва (2000).
4. M. Ferencik, L. Ebringer, *Folia Microbiol.* (Praga), **48**(3), 417 – 426 (2003).
5. A. M. Hashmi, Z. Butt, M. Umair, *J. Pak. Med. Assoc.*, **63**(7), 899 – 906 (2013).
6. R. Kamel, E. M. Morsy, *Arch. Pharm. Res.*, **6**(9), 1140 – 1148 (2013).
7. A. Mattos, A. Jager-Krikken, M. Haan, et al., *J. Control. Rel.*, **162**(1), 84 – 91 (2012).
8. B. H. Nelson, *Cur. Dir. Autoimmun.*, **5**, 92 – 112 (2002).
9. S. B. Pruett, R. Fan, Q. Zheng, et al., *Toxicol. Sci.*, **75**(10), 343 – 354 (2003).
10. J. R. Schoenborn, C. B. Wilson, *Adv. Immunol.*, **96**, 41 – 101 (2007).
11. A. Salazar-Montes, L. Ruiz-Corro, A. Lopez-Reyes, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **595**(1 – 3), 69 – 77 (2008).
12. E. A. Said, L. Trautmann, F. Dupuy, et al., *Nat. Med.*, **16**(4), 452 – 459 (2010).
13. A. J. Smith, S. E. Humphries, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **20**(1), 43 – 59 (2009).
14. T. A. Wynn, *Annu. Rev. Immunol.*, **21**, 425 – 456 (2003).
15. L. J. Zhang, J. P. Yu, D. Li, et al., *World J. Gastroenterol.*, **10**(1), 77 – 81 (2004).

Поступила 15.10.14

IMMUNE HOMEOSTASIS IMPAIRMENT IN ACUTE CARBON TETRACHLORIDE INTOXICATED RATS CORRECTED BY ADMINISTRATION OF TOCOPHEROL ACETATE AND UNITHIOL

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

Saratov Branch of Samara Medical Institute "REAVIZ," Degtyarnaya ploshch. 1-A, Saratov, 41006 Russia

The results of experiments on noninbred albino rats showed that the acute intoxication with carbon tetrachloride (CT) at a dose of 1 LD_{50} reduced the parameters of cellular immune response and function of Th1 cells more significantly than the levels of humoral immune response and Th2-lymphocyte function, decreases the blood content of immunoregulatory cytokines IFN-g, IL-2, IL-4 and anti-inflammatory cytokine IL-13, while not changing the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 and increasing the concentration of pro-inflammatory cytokine IL-6. The application of unithiol, tocopherol acetate, and combinations partially restores the parameters examined. The combined effects of drugs during intoxication with CT does not exceed their separate action.

Keywords: carbon tetrachloride; immunotoxicity; cytokines; tocopherol acetate; unithiol.