

УДК 612.112.94.017.1.014.46

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ИНФЕКЦИИ В РАННЕЙ ФАЗЕ СЕПСИСА У МЫШЕЙ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

П.Ф. Забродский,
В.В. Масляков,
М.С. Громов

Саратовский филиал НОУ ВПО
«Самарский медицинский
институт «РЕАВИЗ», 410004,
г. Саратов, Российская
Федерация

В экспериментах на аутбредных белых мышах установлено, что снижение летальности мышей от сепсиса и уменьшение концентрации в крови провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 после острой интоксикации фосфорорганическими соединениями (ФОС) обусловлено реализацией холинергического противовоспалительного пути: активацией м1-ацетилхолинорецепторов и $\alpha 7n$ -ацетилхолинорецепторов макрофагально-моноцитарной системы. Противовоспалительный эффект после острого отравления ФОС связан также с возбуждением симпатической нервной системы, $\beta 2$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов и последующей редукцией в крови провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: фосфорорганические соединения, м1-ацетилхолинорецепторы, $\alpha 7$ -никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, $\beta 2$ -адренорецепторы, провоспалительные цитокины.

Введение. Фосфорорганические соединения (ФОС) широко применяются в сельском хозяйстве, различных отраслях промышленности и быту, способны вызывать загрязнение окружающей среды, а также острые и хронические интоксикации [1,2,3]. Антихолинэстеразные препараты, применяющиеся в медицине, обладают практически такой же токсикодинамикой, как ФОС [1,4]. В России больные с острыми отравлениями ФОС составляют до 3% от общего числа поступающих пациентов в специализированные токсикологические центры. Из них в лечебных учреждениях погибает до 25% больных [1]. От отравлений фосфорорганическими инсектицидами в мире погибает более 200 тысяч человек в год, в основном, вследствие отравлений при использовании ФОС с нарушением техники безопасности [2]. Не исключена возможность использования ФОС в локальных вооруженных конфликтах, в террористических и криминальных целях [1,2,5,6], а также возникновение аварийных ситуаций на объектах, занимающихся

уничтожением химического оружия, в частности, ФОС, в соответствии с международными соглашениями [1]. При этом возможны групповые и массовые острые отравления ФОС [1]. Острые и хронические отравления ФОС снижают гуморальный и клеточный иммунный ответ [1,8], при этом заслуживает внимания изучение механизмов реализации, установленного в 1987 г., «парадоксального эффекта» ФОС, – холинергическая стимуляция существенно снижала летальность белых мышей от сепсиса [7]. В последующем была доказана целесообразность применения холиномиметиков для экстренной активации неспецифической антимикробной резистентности организма [8,9], а выявленный феномен [7,8,9,10], стали называть «холинергический противовоспалительный путь» – ХАВП (cholinergic anti-inflammatory pathway) [1,11,12,13].

ХАВП включает: активацию ацетилхолином м1-ацетилхолинорецепторов (m1AChRs) головного мозга, модулирующих иммунорегуляторную функцию блуждающего нерва [1,14,15];

Забродский Павел Францевич (Zabrodskii Pavel Franzevich), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» (Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ»), 410004, г. Саратов, pfabrodsky@gmail.com

Масляков Владимир Владимирович (Maslyakov Vladimir Vladimirovich), доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», заведующий кафедрой клинической медицины, 410004, г. Саратов, maslyakov@inbox.ru

Громов Михаил Сергеевич (Gromov Mihail Sergeevich), доктор медицинских наук, профессор, ректор Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» (Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ»), 410004, г. Саратов, saratov@reaviz.ru

возбуждение эфферентных волокон n. vagus; действие ацетилхолина на $\alpha 7$ n-ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7$ nAChRs) клеток макрофагально-моноцитарной системы (ММС); ингибирование продукции этими клетками провоспалительных цитокинов (ПВЦ) ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [1,14,16,17] и снижение летальности от сепсиса [1,7,9,12,18].

При реализации ХАВП кроме описанных эффектов происходит активация nAChRs мозгового вещества надпочечников и симпатических ганглиев, что приводит к продукции адреналина и норадреналина, которые возбуждают $\beta 2$ -адренорецепторы ($\beta 2$ ARs) клеток ММС [11] и снижают продукцию ПВЦ [11,12]; n. vagus, высвобождая ацетилхолин в чревном ганглии, вызывает возбуждение нерва селезенки, относящегося к симпатической нервной системе (СНС), активируя, вероятно, $\alpha 7$ nAChRs чревного ганглия [14]; происходит воздействие норадреналина через его эфферентные волокна на $\beta 2$ ARs Т-лимфоцитов [14,16], продукция этими лимфоцитами ацетилхолина, который действует на $\alpha 7$ nAChRs клеток ММС селезенки; возникает редукция синтеза ПВЦ [11,14,16].

Исходя из изложенного, представляет интерес изучение при интоксикации ФОС роли различных звеньев ХАВП – m1AChRs головного мозга, модулирующих иммунорегуляторную функцию блуждающего нерва [14], а также связанной с этими звеньями СНС (роли адренорецепторов $\beta 2$ ARs Т-лимфоцитов и клеток ММС) [11,12,16], активации $\alpha 7$ nAChRs клеток ММС в обеспечении резистентности к сепсису и воспалительным заболеваниям кишечника [1,9,11,16].

Целью работы являлась сравнительная оценка роли агонистов m1-ацетилхолинорецепторов головного мозга, альфа7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов моноцитарно-макрофагальной системы, и $\beta 2$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов макрофагов, моноцитов и при интоксикации ФОС малатином в уменьшении продукции клетками ММС провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижении летальности при экспериментальном сепсисе.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на аутбредных белых мышах обоего пола массой 18-22 г. Контрольная группа мышей (контрольная группа 1, n=8) получала внутрибрюшинно 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия через 2 ч после подкожного введения 0,5 мл физиологического раствора. Второй группе мышей (контрольная группа 2, n=55) вводили подкожно однократно изотонический раствор хлорида натрия (0,5 мл). Через 2 ч после последнего введения данного раствора мыши получали внутрибрюшинно $2,5 \cdot 10^9$ суточной культуры микробных тел E. coli в 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия (моделирование сепсиса) [1,7,19]. В качестве ФОС

использовали малатион. Концентрат эмульсии малатиона (ООО «Алина-Нова») разводили дистиллированной водой и вводили однократно внутримышечно в дозе 0,5 DL₅₀ (0,5 мл на 20 г массы животного; группа 3). DL₅₀ малатиона составляла 780±18 мг/кг. В 4-й группе животных в качестве селективного агониста m1AChR использовали препарат ТВРВ [1-(1'-2-methylbenzyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one] (Sigma-Aldrich), который вводили однократно подкожно в дозе 60 мг/кг [20]. Пятая группа мышшей (n=35) получала агонист $\alpha 7$ nAChR препарат GTS-21 [3-(2,4-dimethoxybenzylidene)-anabaseine dihydrochloride] (Sigma-Aldrich) подкожно, однократно в дозе 5 мг/кг в 0,5 мл физиологического раствора [21], учитывая период полувыведения GTS-21, составляющий 12-24 ч [22]. Шестая и седьмая группы мышшей (n=35) получала растворы адреналина гидрохлорида и норадреналина гидротартрата (Sigma-Aldrich) подкожно, однократно в эквивалентных дозах 0,5 мг/кг и 0,9 мг/кг соответственно в 0,5 мл физиологического раствора (активация $\beta 2$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов и клеток ММС [11,14,16]). В группах 3, 4, 5, 6 и 7 через 2 ч после введения препаратов моделировали сепсис. Регистрацию летальности мышшей (группы 2-7) после моделирования сепсиса проводили через 4 и 24 ч. Концентрацию ФНО- α , ИЛ1 β и ИЛ-6 исследовали в плазме крови всех групп мышшей (группы 1 – 7) методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits MyBioSource) в соответствии с инструкциями изготовителя. Для определения концентрации ПВЦ применяли моноклональные антитела MyBioSource (ФНО- α , ИЛ1 β , ИЛ-6). Кровь для исследований забирала из ретроорбитального венозного синуса. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента. Порог статистической значимости был установлен на уровне p=0,05.

Результаты и обсуждение. Острая интоксикация ФОС (малатином), применение агонистов m1AChRs (ТВРВ), агониста $\alpha 7$ nAChRs (GTS-21), адреналина и норадреналина за 2 ч до моделирования сепсиса вызывало существенное уменьшение летальности через 4 ч по сравнению с контрольной группой 2 (сепсис) соответственно в 2,18; 2,74; 2,55; 3,19 и 3,64 раза (p<0,05) (на 19,7; 23,1; 22,1; 15,0 и 26,4%), а через 24 ч – в 1,35; 1,50; 1,75; 1,97 и 1,80 раза (на 23,4; 30,1; 38,7; 44,4 и 40,1%) (p<0,05) соответственно (табл. 1).

При остром отравлении ФОС, воздействии агониста m1AChRs (ТВРВ), агониста $\alpha 7$ nAChRs (GTS-21), адреналина и норадреналина через 2 ч после моделирования сепсиса (группы 3, 4, 5, 6, 7) существенная разница в летальности мышшей отсутствовала. Это дает основания полагать, что

Таблица 1

Влияние малатиона (0,5 LD₅₀), агониста M1-ацетилхолинорецепторов и (ТВРВ) в дозе 60 мг/кг, агониста α7n-ацетилхолинорецепторов (GTS-21) в дозе 10 мг/кг, адреналина (0,5 мг/кг) и норадреналина (0,9 мг/кг) на летальность мышей от сепсиса, % (M±m)

Серии опытов	Срок исследования летальности после введения <i>E. coli</i> , ч	
	4	24
Сепсис (контрольная группа 2, n = 55)	36,4±6,5	90,1±4,0
Малатион + сепсис (группа 3, n = 30)	16,7±6,9*	66,7±8,7*
Агонист m1-ацетилхолинорецепторов (ТВРВ) + сепсис (группа 4, n = 30)	13,3±6,1*	60,0±8,9*
Агонист α7n-ацетилхолинорецепторов (GTS-21) + сепсис (группа 5, n = 35)	14,3±5,9*	51,4±8,4*
Адреналин + сепсис (группа 6, n = 35)	11,4±5,2*	45,7±8,5*
Норадреналин + сепсис (группа 7, n = 30)	10,0±5,5*	50,0±9,1*

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем (группа 2).

при действии ФОС ацетилхолин активирует α7nAChRs клеток ММС приблизительно в такой же степени, как и агонист этих рецепторов препарат GTS-21. Эффект адреналина обусловлен возбуждением β2ARs клеток ММС (действие ацетилхолина на nAChRs мозгового вещества надпочечников) [1,12,14,16], а норадреналина – активацией 2ARs моноцитов и макрофагов вследствие возбуждения ганглиев СНС [14].

После моделирования сепсиса (контрольная группа 2) в крови мышей через 4 ч существенно увеличивалось содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой 1 (интактные животные), соответственно в 17,8; 19,5 и 57,7 раза ($p < 0,05$), через 24 ч концентрация ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению с их уровнем через 4 ч значительно уменьшалась, превышая параметры интактных животных (группа 1) в 1,5 ($p > 0,05$), 4, и 8,2 раза ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2).

Острая интоксикация ФОС снижала через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 3) концентрации в крови ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 в по сравнению показателями контрольной группы 2 (сепсис без применения препаратов) соответственно в 2,6; 2,2 и 6,3 раза ($p < 0,05$). При этом содержание ПВЦ в крови достоверно ($p < 0,05$) превышало соответствующие показатели контрольной группы 1. Через 24 ч после моделирования сепсиса концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 уменьшалось по сравнению с данными параметрами через 4 ч, оставаясь ниже значений группы 2 в 1,3 ($p > 0,05$), 2,4 и 2,4 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Параметры ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 при введении агониста m1AChRs (ТВРВ) через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 4) снижалось по сравнению с параметрами контрольной группы 2

соответственно в 3,0; 2,4 и 8,0 раза ($p < 0,05$). Выявлено уменьшение содержания в крови ПВЦ через 24 ч после моделирования сепсиса по сравнению с соответствующими значениями через 4 ч, при этом концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 оставались ниже показателей группы 2 соответственно в 1,4 ($p > 0,05$); 1,8 и 2,3 раза ($p < 0,05$).

Значения ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 при применении агониста α7nAChRs (GTS-21) через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 5) снижалось по сравнению с параметрами контрольной группы 2 соответственно в 3,4; 2,7 и 7,8 раза ($p < 0,05$). Установлена редукция содержания в крови ПВЦ через 24 ч после моделирования сепсиса по сравнению с соответствующими значениями через 4 ч, при этом концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 оставались ниже показателей группы 2 соответственно в 1,6 ($p > 0,05$); 1,9 и 2,8 раза ($p < 0,05$).

Адреналин снижал концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 в крови мышей через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 6) по сравнению с показателями контрольной группы 2 (сепсис) соответственно в 3,1; 2,5 и 9,3 раза ($p < 0,05$). Через 24 ч значения ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению с данными показателями в группе 2 снижались соответственно в 2,6 и 2,5 раза ($p < 0,05$), а уровень в крови ФНО-α достоверно не изменялся.

При назначении норадреналина отмечалась редукция содержания в крови ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 через 4 ч после моделирования сепсиса (группа 7) по сравнению с показателями контрольной группы 2 (сепсис) соответственно в 3,4; 1,7 и 8,0 раза ($p < 0,05$). Через 24 ч концентрации в крови ИЛ-1β и ИЛ-6 уменьшались по сравнению со значениями через 4 ч, соответственно в 1,7 и 2,8 раза ($p < 0,05$), а содержание ФНО-α, практически, не изменялось.

Таблица 2

Влияние малатиона (0,5 LD₅₀), агониста м1-ацетилхолинорецепторов и (ТВРВ) в дозе 60 мг/кг, агониста α7п-ацетилхолинорецепторов (GTS-21) в дозе 10 мг/кг, адреналина (0,5 мг/кг) и норадреналина (0,9 мг/кг) на концентрацию провоспалительных цитокинов в крови мышей после моделирования сепсиса, пг/мл (M+m)

Серии опытов	ФНО-α		ИЛ-1β		ИЛ-6	
	4	24	4	24	4	24
Контрольная группа 1	34±5 (8)	36±5 (8)	26±4 (8)	28±5 (8)	33±6 (8)	25±4 (8)
Сепсис (контрольная группа 2)	606±84a (8)	55±8c (5)	507±68a (8)	125±21ac (5)	1905±243a (7)	205±34ac (5)
Малатион + сепсис (группа 3)	230±29ab (7)	41±6c (6)	228±33ab (7)	52±7abc (6)	305±40ab (7)	85±10abc (6)
Агонист м1-ацетилхолинорецепторов (ТВРВ) + сепсис (группа 3)	205±33ab (6)	39±6c (6)	215±29ab (6)	70±9 abc (6)	255±37ab (6)	90±12abc (6)
Агонист α7п-ацетилхолинорецепторов (GTS-21) + сепсис (группа 4)	178±32ab (7)	35±7 c (7)	190±22ab (7)	66±8 abc (7)	244±38ab (6)	74±9abc (7)
Адреналин + сепсис (группа 5)	197±30ab (7)	50±7c (7)	200±33ab (7)	48±6 abc (7)	204±25ab (6)	80±11abc (7)
Норадреналин + сепсис (группа 6)	180±29ab (7)	46±6c (7)	217±34ab (7)	75±9 abc (7)	238±28ab (6)	72±9abc (7)

Примечание. 4 и 24 – время после моделирования сепсиса, ч; в скобках – число животных; а -p<0,05 по сравнению с контролем (группа 1); b-p<0,05 по сравнению с соответствующим параметром при сепсисе (контрольной группы 2); с -p<0,05 по сравнению с показателем через 4 ч.

Концентрации в крови ИЛ-1β и ИЛ-6 в группах 3, 4, 5, 6 и 7 было достоверно выше (p<0,05) соответствующих значений контрольной группы 1.

Содержание в крови мышей ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 при острой интоксикации ФОС, воздействию агониста м1АChRs (ТВРВ), активатора α7пАChR (GTS-21), адреналина и норадреналина при моделировании сепсиса через 2 ч после введения малатиона и данных препаратов (группы 3, 4, 5, 6, 7) снижалось приблизительно в равной степени, чем при сепсисе (группа 2; без применения препаратов).

Существуют основания заключить, что механизм снижения летальности мышей при острой интоксикации ФОС от сепсиса вследствие последующего моделирования перитонита обусловлен активацией в головном мозге м1АChRs (первое звено ХАВП) [14], α7пАChR клеток ММС [11], а также β2ARs макрофагов и моноцитов (вследствие возбуждения СНС) и действия норадреналина на Т-лимфоциты селезенки [1,11,12,16]. Реализация редукции ПВЦ ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др. (возникновение противовоспалительного эффекта)

обеспечивается киназой JAK2, фактором транскрипции STAT3, транскрипционным фактором NF-κB) [1,11].

Кроме того, снижение летальности от сепсиса после острой интоксикации ФОС вследствие супрессии синтеза ПВЦ обусловлено эффектом кортикостероидов вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1,8,10,11].

Выводы. 1. Снижение летальности мышей от сепсиса и уменьшение концентрации в крови провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 после острой интоксикации ФОС обусловлено реализацией холинергического противовоспалительного пути: активацией м1-ацетилхолинорецепторов и α7п-ацетилхолинорецепторов макрофагально-моноцитарной системы.

2. Противовоспалительный эффект при остром отравлении ФОС связан также с возбуждением симпатической нервной системы, β2-адренорецепторов Т-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов и последующей редукцией в крови концентраций провоспалительных цитокинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Zabrodskij P.F.* Иммунотоксикология фосфорорганических соединений Саратов: Саратовский источник; 2016.
2. *Hulse E.J., Davies J.O, Simpson A.J., Sciuto A.M., Eddleston M.* Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. Implications for respiratory and critical care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190(12):1342–54.
3. *King A.M., Aaron C.K.* Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2015; 33(1):133–51.
4. *Peter J.V., Sudarsan T.I., Moran J.L.* Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014;18(11):735–45.
5. *Sawyer T.W., Mikler J., Worek F., Reiter G., Thiernann H., Tenn C.* et al. The therapeutic use of localized cooling in the treatment of VX poisoning. *Toxicol Lett.* 2011;204(1):52–6.
6. *Yanagisawa N.* The nerve agent sarin: history, clinical manifestations, and treatment. *Brain Nerve.* 2014;66(5):561–9.
7. *Zabrodskij P.F.* Влияние армина на факторы неспецифической резистентности организма и первичный гуморальный ответ. *Фармакол. и токсикол.* 1987;49(20):57–60.
8. *Zabrodskij P.F.* Влияние холинергической стимуляции на неспецифическую резистентность организма и систему иммунитета. *Иммунология.* 1995;53(5):62–4.
9. *Zabrodskij P.F.* Изменение антиинфекционной неспецифической резистентности организма под влиянием холинергической стимуляции. *Бюл. экперим. биол. и мед.* 1995;119(8):164–7.
10. *Zabrodskij P.F.* Иммунотропные эффекты при обратимом ингибировании холинэстеразы. *Иммунология.* 1996;4: 26–8.
11. *Pavlov V.A., Wang H., Czura C.J., Friedman S.G., Tracey K.J.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol. Med.* 2003;9(5-8):125–34.
12. *Martelli D., McKinley M.J., McAllen R.M.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci.* 2014;182:65–9.
13. *Payolla T.B., Lemes S.F., de Fante T., Reginato A., Mendes da Silva C., de Oliveira Micheletti T.* et al. High-fat diet during pregnancy and lactation impairs the cholinergic anti-inflammatory pathway in the liver and white adipose tissue of mouse offspring. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;422:192–202.
14. *Rosas-Ballina M., Tracey K.J.* Cholinergic control of inflammation. *J. Intern. Med.* 2009;265(6):663–79.
15. *Eftekhari G., Hajiasgharzadeh K., Ahmadi-Soleimani S.M., Dehpour A.R., Semnani S., Mani A.R.* Activation of central muscarinic receptor type 1 prevents development of endotoxin tolerance in rat liver. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;740:436–41.
16. *Bonaz B.L., Bernstein C.N.* Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144(1):36–49.
17. *Egea J., Buendia I., Parada E., Navarro E., León R, Lopez M.G.* et al. Anti-inflammatory role of microglial $\alpha 7$ nAChRs and its role in neuroprotection. *Biochem. Pharmacol.* 2015; 97(4): 463–72.
18. *Kox M., Pickkers P.* Modulation of the innate immune response through the vagus nerve. *Nephron.* 2015;131(2):79–84.
19. *Song D.J., Huang X.Y., Ren L.C. Yang X.H., Xiao M.Z., Wang S.* Effect of lentiviral vector encoding on triggering receptor expressed on myeloid cells 1 on expression of inflammatory cytokine in septic mice infected by *Bacteroides fragilis*. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2009;25(1):36–41.
20. *Jones C.K., Brady A.E., Davis A.A, Xiang Z., Bubser M., Tantawy M.N.* et al. Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats. *J. Neurosci.* 2008;28(41):10422–33.
21. *Sitapara R.A., Antoine D.J., Sharma L., Patel V.S., Ashby C.R. Jr, Gorasiya S.* et al. *Mol. Med.* 2014;20:238–47.
22. *Norman G.J., Morris J.S., Karelina K., Weil Z.M., Zhang N., Al-Abed Y.* et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation disrupts cholinergic anti-inflammatory processes: a role for cholinergic $\alpha 7$ nicotinic receptors. *J. Neurosci.* 2011;31(9):3446–52.

REFERENCES:

1. *Zabrodskij P.F.* Immunotoksikologija fosfororganicheskih soedinenij Saratov: Saratovskij istochnik; 2016 (in Russian).
2. *Hulse E.J., Davies J.O, Simpson A.J., Sciuto A.M., Eddleston M.* Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. Implications for respiratory and critical care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190(12):1342–54.
3. *King A.M., Aaron C.K.* Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2015; 33(1):133–51.
4. *Peter J.V., Sudarsan T.I., Moran J.L.* Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014;18(11):735–45.
5. *Sawyer T.W., Mikler J., Worek F., Reiter G., Thiernann H., Tenn C.* et al. The therapeutic use of localized cooling in the treatment of VX poisoning. *Toxicol Lett.* 2011;204(1):52–6.
6. *Yanagisawa N.* The nerve agent sarin: history, clinical manifestations, and treatment. *Brain Nerve.* 2014;66(5):561–9.
7. *Zabrodskij P.F.* Vlijanie armina na faktory nespecifichekoj rezistentnosti organizma i pervichnyj gumoral'nyj otvet. *Farmakol. i toksikol.* 1987;49(20):57–60 (in Russian).
8. *Zabrodskij P.F.* Vlijanie holinerghicheskoj stimuljacii na nespecifichekoju rezistentnost' organizma i sistemu immuniteta. *Immunologija.* 1995;53(5):62–4 (in Russian).
9. *Zabrodskij P.F.* Izmenenie antiinfekcionnoj nespecifichekoj rezistentnosti organizma pod vlijaniem holinerghicheskoj stimuljacii. *Bjul. jeksperim. biol. i med.* 1995;119(8):164–7 (in Russian).
10. *Zabrodskij P.F.* Immunotropnye jeffekty pri obratimom ingibirovanii holinjesterazy. *Immunologija.* 1996;4: 26–8 (in Russian).
11. *Pavlov V.A., Wang H., Czura C.J., Friedman S.G., Tracey K.J.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol. Med.* 2003;9(5-8):125–34.
12. *Martelli D., McKinley M.J., McAllen R.M.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci.* 2014;182:65–9.
13. *Payolla T.B., Lemes S.F., de Fante T., Reginato A., Mendes da Silva C., de Oliveira Micheletti T.* et al. High-fat diet during pregnancy and lactation impairs the cholinergic anti-inflammatory pathway in the liver and white adipose tissue of mouse offspring. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;422:192–202.
14. *Rosas-Ballina M., Tracey K.J.* Cholinergic control of inflammation. *J. Intern. Med.* 2009;265(6):663–79.
15. *Eftekhari G., Hajiasgharzadeh K., Ahmadi-Soleimani S.M., Dehpour A.R., Semnani S., Mani A.R.* Activation of central muscarinic receptor type 1 prevents development of endotoxin tolerance in rat liver. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;740:436–41.
16. *Bonaz B.L., Bernstein C.N.* Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144(1):36–49.
17. *Egea J., Buendia I., Parada E., Navarro E., León R, Lopez M.G.* et al. Anti-inflammatory role of microglial $\alpha 7$ nAChRs and its role in neuroprotection. *Biochem. Pharmacol.* 2015; 97(4): 463–72.
18. *Kox M., Pickkers P.* Modulation of the innate immune response through the vagus nerve. *Nephron.* 2015;131(2):79–84.
19. *Song D.J., Huang X.Y., Ren L.C. Yang X.H., Xiao M.Z., Wang S.* Effect of lentiviral vector encoding on triggering receptor expressed on myeloid cells 1 on expression of inflammatory cytokine in septic mice infected by *Bacteroides fragilis*. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2009;25(1):36–41.
20. *Jones C.K., Brady A.E., Davis A.A, Xiang Z., Bubser M., Tantawy M.N.* et al. Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats. *J. Neurosci.* 2008;28(41):10422–33.
21. *Sitapara R.A., Antoine D.J., Sharma L., Patel V.S., Ashby C.R. Jr, Gorasiya S.* et al. *Mol. Med.* 2014;20:238–47.
22. *Norman G.J., Morris J.S., Karelina K., Weil Z.M., Zhang N., Al-Abed Y.* et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation disrupts cholinergic anti-inflammatory processes: a role for cholinergic $\alpha 7$ nicotinic receptors. *J. Neurosci.* 2011;31(9):3446–52.

P.F. Zabrodskij, V.V. Maslyakov, M.S. Gromov

MECHANISMS OF INCREASED RESISTANCE TO INFECTION IN THE EARLY PHASE OF SEPSIS IN MICE AFTER ACUTE INTOXICATION WITH ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS

Saratov Branch of «Samara Medical Institute «REAVIZ», Saratov, 410004, Russian Federation»

It was established in experiments on random-bred albino mice that the reduction of mortality of mice from sepsis and decrease of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) concentrations in blood after acute intoxication with organophosphorus compounds (OPCs) is due to the implementation of the cholinergic anti-inflammatory pathway: activation of muscarinic acetylcholine receptors m1 and $\alpha 7$ -acetylcholine receptors of the monocyte macrophage system. The anti-inflammatory effect after acute intoxication with OPCs is also associated with excitation of the sympathetic nervous system, $\beta 2$ adrenergic receptors on T-lymphocytes, macrophages and monocytes and the subsequent reduction of pro-inflammatory cytokines in blood.

Keywords: organophosphorus compounds, muscarinic acetylcholine receptors m1, $\alpha 7$ -acetylcholine receptor, $\beta 2$ adrenergic receptors, pro-inflammatory cytokines.

Материал поступил в редакцию 16.05.2016 г.