

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:615:599.323.4:57.084:539.1.047

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ РОНКОЛЕЙКИНА  
ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ**

© 2017 г. Ю. В. Юркевич<sup>1</sup>, В. И. Легеза<sup>2</sup>, Д. В. Ремизов<sup>1,\*</sup>,  
И. С. Драчев<sup>1</sup>, А. Ю. Кондаков<sup>1</sup>, П. В. Тихомиров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский испытательный институт  
военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: r\_dmv@mail.ru

Поступила в редакцию 29.04.2016 г.

В экспериментальных исследованиях на мышах, подвергнутых однократному общему воздействию  $\gamma$ -излучения в дозе, близкой к ЛД<sub>50/30</sub>, и механической (компрессионной) травме, установлено, что препарат рекомбинантного интерлейкина-2 человека “Ронколейкин”, в условиях раннего применения (в течение первых 4 ч) после комбинированной травмы, увеличивает 7-суточную выживаемость животных на 60%, а 30-суточную – на 20%. Ронколейкин не модифицирует динамику пострадиационной лейкопении, однако существенно снижает выраженность нарушений клеточного и гуморального иммунитета в период преобладания нелучевого (механического) компонента комбинированного поражения.

**Ключевые слова:** ронколейкин, облучение, компрессионная травма, комбинированное радиационно-механическое поражение, выживаемость, гематоиммунный гомеостаз

DOI: 10.7868/S0869803117030043

Проблема ранней терапии комбинированных радиационных поражений (КРП) как патологии, присущей техногенным авариям на радиационно-опасных объектах, а также боевым действиям или террористическим актам с применением оружия массового поражения, по-прежнему остается актуальной [1–3]. По существующим представлениям, одним из перспективных направлений повышения эффективности лечения КРП может быть применение средств и методов, модифицирующих ранние нарушения иммунных механизмов при указанном виде патологии [4–6]. Известно, что последовательное действие на организм проникающей радиации и нелучевых травм усугубляет состояние иммунодефицита пропорционально степени тяжести патологического процесса, при этом иммунологические расстройства раннего периода КРП характеризуются глубоким угнетением всех форм клеточного реагирования с преимущественным подавлением активности Т-хелперов – индукторов клеточного иммунитета [7].

Одним из средств, способных оказывать положительное действие на хелперную функцию лимфоцитов при различных иммунопатологических состояниях, в том числе и при остром облучении,

является интерлейкин-2 (ИЛ-2) [7–10]. Имеются сведения об эффективности ИЛ-2 в качестве средства ранней коррекции посттравматического иммунодефицита [11–12]. В то же время аргументированных доказательств целесообразности применения ИЛ-2 в качестве средства ранней терапии КРП в доступной литературе обнаружить не удалось.

Указанное обстоятельство обусловило цель настоящей работы – экспериментальное исследование лечебной эффективности ИЛ-2 (ронколейкина) и его влияния на нарушения гематоиммунного статуса в условиях раннего применения при комбинированном радиационно-механическом поражении.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В работе использовали 297 нелинейных мышей – самцов и 233 инбредных мышей – самцов линии (СВА × С<sub>57</sub>В1)F1 массой 16.0–18.0 г. Животных получали из питомника “Рапполово” (Санкт-Петербург). В течение 2 нед. животных выдерживали в карантине. При работе с экспериментальными животными соблюдали требования

и условия, изложенные в нормативно-правовых документах о порядке проведения экспериментальных работ с применением животных [13].

Животных подвергали внешнему острому однократному  $\gamma$ -облучению на установке “ИГУР-1” ( $^{137}\text{Cs}$ ) в дозах, близких к среднелетальным (6.5–6.75 Гр), при мощности дозы 1 Гр/мин. Неравномерность  $\gamma$ -поля в рабочей камере установки ИГУР-1 составляла не более 5%. Для проведения облучения лабораторных животных помещали в контейнер с ячейками, рассчитанный на 10 мышей.

Механический компонент КРП моделировали путем наложения на мягкие ткани задних конечностей зажимов с металлическими пластинками. Для получения сравнимых результатов строго придерживались определенного метода воспроизведения патологического процесса. Передний край пластинки проходил по складке кожи, соответствующей расположению пупартовой связки [14]. Продолжительность компрессии составляла 1.0–1.5 ч. Компрессионную травму наносили через 10–15 мин после облучения [15].

Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека производства ООО “Биотех” (Санкт-Петербург, Россия) вводили внутривенно в дозе 250000 МЕ/кг в 0.2 мл изотонического солевого раствора однократно за 24 ч до, а также однократно и двукратно через 0.5 ч и 4 ч после воздействия.

Оценивали влияние препарата на 7- и 30-суточную выживаемость и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) павших животных. Количество лейкоцитов в периферической крови подсчитывали под микроскопом в камере Горяева [16]. Относительную массу тимуса определяли общепринятым методом с расчетом весового индекса [17]. Число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке определяли по методу [18]. Результаты выражали количеством АОК на селезенку. Реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали после однократной внутривенной иммунизации мышей суспензией эритроцитов барана. Для каждого животного вычисляли индекс реакции [19]. Окислительно-восстановительную активность перитонеальных макрофагов оценивали в спонтанном и индуцированном опсонизированным зимозаном тестах с вычислением индекса метаболической активности [20].

Полученные данные подвергали математической обработке общепринятыми методами вариационной статистики [21]. Статистическую значимость различий между показателями опытной и контрольной групп оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента при  $p \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В условиях изолированного острого радиационного поражения, а также механической компрессионной травмы профилактическое (за 24 ч до воздействия) введение ронколейкина не оказывало модифицирующего действия на выживаемость и продолжительность жизни павших животных (табл. 1). Лечебное применение ронколейкина в ранний период после радиационного воздействия (через 0.5 и 4 ч) также не изменяло динамику постлучевой гибели животных. В то же время введение препарата в аналогичные сроки после нанесения компрессионной травмы способствовало увеличению 7-суточной выживаемости подопытных животных на 20–40%, 30-суточной – на 20–30%. Средняя продолжительность жизни павших мышей в течение 30 сут после воздействия при этом увеличивалась в 2–3 раза. Более эффективным оказалось двукратное введение цитокина (через 0.5 и 4 ч после травмы): к исходу 7-х сут после компрессии гибель травмированных животных не наблюдали. К 30-м сут выживаемость составляла 90%, что на 40% выше контроля. Средняя продолжительность жизни травмированных мышей возрастала с 1.8 до 14 сут.

В условиях КРП (общее  $\gamma$ -облучение с последующей компрессией мягких тканей) однократная инъекция цитокина в первые 4 ч после воздействия способствовала увеличению 7-суточной выживаемости на 40%, а двукратное введение препарата – на 60% по сравнению с контролем. К исходу 30-х сут после комбинированной радиационной травмы введение цитокина по аналогичной схеме обеспечивало к 30-м сут устойчивость 40% мышей при 20%-ной выживаемости в контроле. Средняя продолжительность погибших животных увеличивалась с 3.1 до 8.6 сут.

Таким образом, раннее лечебное применение ронколейкина при КРП оказалось эффективным (по критерию выживаемости) в период преобладания нелучевого компонента комбинированного поражения. В этой связи можно предположить, что терапевтическое действие цитокина при радиационно-механической травме обусловлено преимущественно его влиянием на механический компонент поражения.

Для уточнения этого предположения были проведены эксперименты, целью которых было изучение влияния ронколейкина на гематоиммунологические сдвиги, вызываемые механической компрессионной травмой и ее комбинацией с облучением. Как видно из табл. 2, двукратное введение цитокина (через 0.5 и 4 ч после воздействия) не влияло на вызванную лучевым, механическим или комбинированным воздействием лейкоцитарную реакцию (в случае облучения и КРП – прогрессирующую лейкопению с последующим восстановлением количества клеток; в случае компрессионной

**Таблица 1.** Выживаемость и средняя продолжительность жизни мышей, подвергнутых облучению, компрессионной травме и КРП при введении ронколейкина ( $M \pm m$ )

Вариант поражения	Группы опытов		Выживаемость, %		СПЖ павших животных, сут
	препарат	срок введения препарата, ч	7 сут	30 сут	
Облучение	Контроль	—	80 ± 13	30 ± 15	7.9 ± 0.8
	Ронколейкин	–24	90 ± 10	30 ± 15	8.3 ± 1.2
		+0.5	90 ± 10	40 ± 16	8.2 ± 0.9
		+4	80 ± 13	40 ± 16	8.4 ± 1.0
		+ 0.5; +4	90 ± 10	50 ± 17	9.6 ± 1.1
Компрессионная травма	Контроль	—	50 ± 17	50 ± 17	1.8 ± 0.3
	Ронколейкин	–24	60 ± 16	50 ± 17	1.8 ± 0.3
		+0.5	70 ± 15	70 ± 15	2.0 ± 0.6
		+4	90 ± 10*	80 ± 13	6.0 ± 3.5
		+ 0.5; +4	100–10*	90 ± 10*	14.0
КРП	Контроль	—	40 ± 16	20 ± 13	3.1 ± 1.1
	Ронколейкин	–24	50 ± 17	30 ± 15	3.3 ± 1.3
		+0.5	70 ± 15	30 ± 15	4.1 ± 1.6
		+4	80 ± 13*	30 ± 15	7.1 ± 1.2
		+ 0.5; +4	100–5*	40 ± 16	8.6 ± 0.3*

Примечание. Число животных в каждой группе – 10. \*  $p \leq 0.05$  по сравнению с контролем.

**Таблица 2.** Количество лейкоцитов в периферической крови мышей, подвергнутых облучению, компрессионной травме и КРП при введении ронколейкина через 0.5 ч и 4 ч после воздействия ( $M \pm m$ )

Вариант поражения	Группа опытов	Количество лейкоцитов в крови, $10^9/л$			
		до воздействия	после воздействия, сут		
			3	7	14
Облучение	Контроль	7.2 ± 0.6 (n = 6)	3.8 ± 0.3* (n = 8)	1.2 ± 0.2* (n = 8)	2.6 ± 0.4* (n = 6)
	Ронколейкин		4.6 ± 0.5* (n = 8)	1.4 ± 0.3* (n = 8)	2.9 ± 0.5* (n = 6)
Компрессионная травма	Контроль	7.0 ± 0.5 (n = 6)	12.4 ± 0.8* (n = 6)	8.8 ± 0.6 (n = 6)	7.6 ± 0.5 (n = 6)
	Ронколейкин		11.6 ± 0.4* (n = 8)	10.1 ± 0.7* (n = 8)	9.2 ± 0.8* (n = 8)
КРП	Контроль	7.6 ± 0.6 (n = 6)	4.9 ± 0.3* (n = 6)	1.8 ± 0.5* (n = 6)	3.2 ± 0.6* (n = 5)
	Ронколейкин		6.1 ± 0.5 (n = 12)	2.1 ± 0.3* (n = 8)	4.1 ± 0.5* (n = 6)

\*  $p \leq 0.05$  по сравнению с уровнем до воздействия.

травмы – ранний лейкоцитоз с быстрым восстановлением картины “белой крови”).

В условиях лучевого поражения препарат не оказывал заметного модифицирующего действия на состояние клеточного и гуморального

иммунитета. В то же время применение ронколейкина существенно снижало выраженность иммунных нарушений, индуцированных компрессионной травмой и КРП. В частности, в значительно меньшей степени изменялась масса

**Таблица 3.** Относительная масса тимуса и окислительный потенциал макрофагов мышей (СВА × С<sub>57</sub>Вl)F1, подвергнутых облучению, компрессионной травме и КРП при введении ронколейкина через 0.5 ч и 4 ч после воздействия ( $M \pm m$ )

Вариант поражения	Группа опытов	Относительная масса тимуса, весовой индекс		Метаболический резерв макрофагов, %	
		до воздействия	через 3 сут после воздействия	до воздействия	через 3 сут после воздействия
Облучение	Контроль (n=10)	0.13 ± 0.02 (n = 8)	0.04 ± 0.01*	53.3 ± 4.2 (n = 8)	35.8 ± 3.6*
	Ронколейкин (n = 10)		0.05 ± 0.02*		40.1 ± 4.8*
Компрессионная травма	Контроль (n = 12)		0.06 ± 0.01*		10.2 ± 0.8*
	Ронколейкин (n = 12)		0.09 ± 0.01*#		97.4 ± 4.5*#
КРП	Контроль (n = 12)		0.04 ± 0.01*		5.1 ± 0.3*
	Ронколейкин (n = 16)		0.07 ± 0.01*#		35.6 ± 3.9*#

\*  $p \leq 0.05$  по сравнению с уровнем до воздействия; #  $p \leq 0.05$  по сравнению с контролем.

**Таблица 4.** Показатели клеточного и гуморального иммунитета у мышей (СВА × С<sub>57</sub>Вl)F1, подвергнутых облучению, компрессионной травме и КРП при введении ронколейкина через 0.5 ч и 4 ч после воздействия ( $M \pm m$ )

Вариант поражения	Группа опытов	ГЗТ индекс, %		АОК селезенки (количество на орган) × 10 <sup>3</sup>	
		до воздействия	через 3 сут после воздействия	до воздействия	через 3 сут после воздействия
Облучение	Контроль	38.4 ± 3.1 (n = 10)	15.8 ± 1.5* (n = 12)	49.7 ± 2.4 (n = 10)	5.7 ± 0.3* (n = 12)
	Ронколейкин		18.9 ± 2.0* (n = 12)		6.4 ± 0.4* (n = 12)
Компрессионная травма	Контроль		18.3 ± 2.9* (n = 8)		20.4 ± 1.8* (n = 8)
	Ронколейкин		31.6 ± 3.2# (n = 12)		38.7 ± 2.6*# (n = 12)
КРП	Контроль		11.1 ± 1.6* (n = 8)		1.3 ± 0.3* (n = 7)
	Ронколейкин		21.7 ± 2.1*# (n = 12)		15.8 ± 1.6*# (n = 10)

\*  $p \leq 0.05$  по сравнению с уровнем до воздействия; #  $p \leq 0.05$  по сравнению с контролем.

тимуса. Положительно влиял ронколейкин и на функцию макрофагов. Так, если спустя 1 сут после компрессионной травмы метаболический резерв макрофагов снижался по сравнению с исходным уровнем в 5 раз, а при КРП в 10 раз, то под влиянием ронколейкина этот показатель

демонстрировал соответственно состояние компенсации и субкомпенсации окислительного потенциала мононуклеарных фагоцитов (табл. 3).

Аналогичное влияние оказывал препарат и на такой показатель состояния Т-клеточного иммунитета, как ГЗТ. Значение ГЗТ при введении

ронколейкина в условиях компрессионной травмы и КРП было в 2 раза выше, чем в контроле. Ронколейкин также оказывал положительное действие на формирование гуморального иммунного ответа при изученных видах патологии. Так, введение цитокина при компрессионной травме и КРП обеспечивало значимое (в 2 и более раз) возрастание числа АОК на селезенку по сравнению с контролем (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные выше результаты свидетельствуют, что ронколейкин оказывает отчетливый лечебный эффект как при механической травме, так и при КРП, включающем общее  $\gamma$ -облучение в среднелетальной дозе и компрессионную травму. Это свойство препарата коренным образом отличает его от других цитокинов, в частности интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), усугубляющих течение КРП [22–24].

Указанные различия связаны, по-видимому, с особенностями биологических свойств вышеперечисленных цитокинов. Известно, что как ИЛ-1, так и ИЛ-6 относятся к группе эндогенных иммуномодуляторов провоспалительного действия [25]. Для КРП характерно чрезмерное накопление ключевых медиаторов (в том числе цитокинов) системного воспаления, вызывающих развитие септического шока и полиорганных повреждений [26]. В этих условиях экзогенное введение препаратов типа ИЛ-1 и ИЛ-6 может усугубить указанные нарушения и ускорить наступление летальных исходов.

В отличие от вышеуказанных цитокинов, ИЛ-2 относится к семейству цитокинов Т-хелперных клонов, стимулирующих функциональную активацию клеток лимфоидного ряда и макрофагов [25].

Как показано в настоящей работе, механическая травма (в отличие от среднелетального облучения) вызывает выраженные нарушения клеточного и гуморального иммунитета, а в условиях КРП эти изменения значительно усиливаются. Иммунодепрессия, вызванная облучением, существенным образом модифицирует адаптационную реакцию иммунной системы на компрессионную травму: усугубляется дефицит лимфоидной ткани, блокируется антителогенез в ответ на стимуляцию тимусзависимым антигеном, угнетается формирование ГЗТ и метаболического резерва макрофагов.

Более выраженные изменения массы тимуса при КРП (в сравнении с компрессионной травмой) связаны, по-видимому, с гибелью лимфоцитов под влиянием облучения [6]. Снижение массы лимфоидных органов при КРП отчетливо коррелировало с депрессией антителогенеза в ответ на стимуляцию тимусзависимым антигеном. Ингибирование иммунного ответа на тимусзависимый антиген при

травме связано с угнетением инициирующих антителогенез клеточных, в том числе Т-клеточных взаимодействий [27, 28]. В условиях КРП выраженное подавление антителогенеза обусловлено не только угнетением функциональной активности популяций и субпопуляций лимфоцитов (в первую очередь Т-хелперов), но и пострадиационной аплазией лимфоидных органов [29, 30].

Наряду с ингибированием иммунного ответа на Т-зависимый антиген, в ранний период КРП наблюдалось угнетение формирования ГЗТ, сопоставимое с аналогичными изменениями у облученных животных. Полученные данные позволяют предполагать, что нарушения Т-клеточного реагирования в условиях КРП связаны в первую очередь с ограничением продукции зрелых Т-лимфоцитов.

Подавление реакции ГЗТ при механической травме и КРП соответствовало выраженному угнетению метаболического потенциала макрофагов. Снижение активности окислительно-восстановительных ферментов, индуцируемое облучением, ограничивает активный фагоцитоз поврежденных тканевых элементов, санацию очага повреждения от бактериальных агентов, способствует угнетению антигенпрезентирующей функции макрофагов как компонента посттравматической иммуносупрессии [31].

В целом проведенные исследования свидетельствуют о значимости радиационного фактора в подавлении иммунного ответа при КРП. В этих условиях применение ронколейкина в эффективной дозе (критерия выживаемости схеме (0.5 и 4 ч после облучения) оказывало выраженный положительный эффект как на устойчивость, так и иммунный статус подопытных животных. Характерно, что наиболее выраженное действие на выживаемость животных оказывало двукратное введение цитокина (через 0.5 и 4 ч после воздействия травмирующих факторов). Результаты исследования совпадают с опубликованными в литературе данными, свидетельствующими об увеличении противолучевой активности ИЛ-2 при более высокой кратности его введения [31].

Полученные данные позволяют полагать, что при остром радиационном поражении активация роста Т-клеток недостаточна для усиления продукции иммунорегуляторных факторов, контролирующей восстановление пула стволовых кроветворных клеток. В этих условиях иммуномодулирующее действие ронколейкина может проявляться при патологии, не столько связанной с постлучевым угнетением костномозгового кроветворения, сколько обусловленной патологическими процессами, сопровождающимися подавлением Т-клеточного звена иммунитета при травматических повреждениях [33, 34].

Проведенные исследования показали, что иммуномодулирующие эффекты ронколейкина

в условиях КРП имеют определенное сходство с механизмами влияния цитокина на адаптационные реакции организма при механической травме. Так, применение препарата в ранний период КРП, как и в условиях механической травмы, оказывало максимальный эффект при двукратном введении цитокина в первые часы после воздействия двух поражающих факторов, т.е. в период преобладания (или только наличия) механического компонента КРП.

Таким образом, применение ронколейкина обеспечивает реальную возможность улучшения течения и исходов КРП, реализующуюся за счет компенсаторных механизмов, общих по патогенезу с посттравматическими повреждениями. Замещение хелперной функции Т-лимфоцитов ронколейкином в период преобладания механического компонента КРП способствует компенсации развившихся нарушений клеточных и гуморальных факторов иммунитета.

## ВЫВОДЫ

1. Ронколейкин в условиях профилактического применения не влияет на выживаемость мышей, подвергнутых комбинированному радиационному поражению. В то же время при раннем лечебном применении препарат способствует снижению тяжести течения комбинированного радиационного поражения. Наибольший лечебный эффект наблюдается при двукратном введении ронколейкина (через 0.5 и 4 ч после поражения): в этом случае 7-суточная выживаемость животных увеличивается на 60%, а 30-суточная — на 20% по сравнению с контролем.

2. Применение ронколейкина способствует снижению выраженности ранних нарушений клеточного и гуморального иммунитета при КРП. В то же время препарат не модифицирует динамику постлучевой лейкопении. Полученные данные позволяют предполагать, что лечебный эффект препарата при комбинированной травме обусловлен, главным образом, его положительным действием на расстройства иммунного гомеостаза, развивающиеся в период преобладания нелучевого (механического) компонента поражения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурдуков П. М. Ядерный терроризм // Перм. мед. журн. 2007. № 3. С. 29–31.
2. Хоруженко А. Ф. Комбинированные радиационные поражения при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени // Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования. 2014. Т. 4. № 1. С. 310–323.
3. Легеза В. И., Гребенюк А. Н., Бояринцев В. В. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 216 с.
4. Будагов Р. С. Обоснование методов профилактики и лечения токсико-инфекционных осложнений комбинированных радиационно-термических поражений // Мед. радиология. 1992. Т. 37. № 9–10. С. 41–44.
5. Будагов Р. С., Нестеренко В. С., Пискарев А. В., Чуреева Л. Н. Особенности развития бактериальной энтероэнтеритоксемии при комбинированных радиационно-термических поражениях // Радиобиология. 1993. Т. 33. № 2. С. 271–275.
6. Будагов Р. С., Ульянова Л. П. Некоторые последствия системной воспалительной реакции в патогенезе отягощения исходов комбинированных радиационно-термических поражений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45. Вып. 2. С. 191–195.
7. Рогачева С. А. Лечебное действие рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) человека при острой лучевой болезни в эксперименте // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т. 35. Вып. 2. С. 237–243.
8. Жетписбаев Б. А., Сандыбаев М. Н., Альдербаев О. З. и др. Иммунокоррекция последствий комбинированного пылеррадиационного фактора Ронколейкином в эксперименте Объединенный иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы // Рос. иммунол. журн. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 193.
9. Franzese O., Tricarico M., Starace G. et al. Interferon-Beta combined with interleukin-2 restores human natural cytotoxicity impaired in vitro by ionizing radiations // J. Interferon Cytokine Res. 2013. V. 33. № 6. P. 308–318.
10. Kim N., Jeon Y. W., Nam Y. S. et al. Therapeutic potential of low-dose IL-2 in a chronic GVHD patient by in vivo expansion of regulatory T cells // Cytokine. 2015. V. 78. P. 22–26.
11. Леонов А. В., Иванов Г. К. Апоптоз при тяжелой черепно-мозговой травме и его изменения при иммуномодуляции ронколейкином // Иммунология. 2006. Т. 27. № 4. С. 246–248.
12. Лебедев В. Ф., Гаврилин С. В., Козлов В. К. Иммунопрофилактика и опережающая терапия посттравматического сепсиса дрожжевым рекомбинантным интерлейкином-2 // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 2. С. 46.
13. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях // Rus-LASA, НП “Объединение специалистов по работе с лабораторными животными”, рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы. СПб., 2012. 48 с.
14. Кулагин В. К. Материалы к патогенезу и терапии травматического шока: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.: Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова, 1961. 30 с.
15. Методические указания по отбору лекарственных средств и разработок на их основе новых методов

- лечения комбинированных радиационных поражений. М.; Обнинск: Б.и., 1991. 13 с.
16. *Неменова Ю. М.* Методы лабораторных клинических исследований. М.: Медицина, 1972. 424 с.
  17. *Антоненко В. Т., Лиссова З. И., Шевченко В. А.* Влияние низкомолекулярного иммунорегуляторного фактора на формирование вторичных иммунодефицитов различного генеза // Иммунология и аллергия. Киев: Здоровье. 1986. Вып. 20. С. 86–88.
  18. *Erne N. K., Nordin A. A.* Plaque formation by single antibody-producing cells // *Science*. 1963. V. 140. № 3565. P. 405–407.
  19. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому) и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств. М.: Б.и., 1984. 37 с.
  20. *Lokaj J., Oburkova P.* Stanoveni tetrasoliumreductazove activity leukocyty (INT-test) // *Immunologicky Zpravodaj*. 1975. № 6. P. 40–42.
  21. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. 3-е изд. М.: Высш. школа, 1990. 293 с.
  22. *Ульянова Л. П., Кетлинский С. А., Будагов Р. С.* Исследование эффективности интерлейкина-1 $\beta$  при лечении комбинированных радиационно-термических поражений // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1997. Т. 37. Вып. 2. С. 175–181.
  23. *Будагов Р. С., Ульянова Л. П.* Изучение роли интерлейкина-6 в патогенезе комбинированных радиационно-термических поражений // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2004. Т. 44. Вып. 4. С. 398–402.
  24. *Будагов Р. С., Ульянова Л. П.* Интерлейкин-6 и отягощение исходов комбинированных радиационно-термических поражений // *Цитокины и воспаление*. 2004. Т. 3. № 4. С. 25–28.
  25. *Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
  26. *Будагов Р. С., Ульянова Л. П.* Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке мышей после облучения и комбинированных радиационных поражений // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2000. Т. 40. Вып. 2. С. 188–191.
  27. *Cheadle W. G., Pemberton R. M., Robinson D.* Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis // *J. Trauma*. 1993. V. 35. № 6. P. 844–849.
  28. *Hensler T., Hecker H., Heeg K.* Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery // *J. Trauma*. 1997. V. 65. № 6. P. 2283–2291.
  29. *Клемпарская Н. Н., Горбунова Е. С., Добронравова Н. Н.* Иммунотерапия экспериментальной острой лучевой болезни / Под ред. Н. Н. Клемпарской. М.: Энергоиздат, 1981. 102 с.
  30. *Ярилин А. А.* Действие ионизирующей радиации на лимфоциты (повреждающий и активирующий эффекты) // *Иммунология*. 1988. № 5. С. 5–11.
  31. *Конюхов Г. В., Фаттеррахманов Л. Р., Тарасова Н. Б.* Патогенетические механизмы комбинированного радиационно-химического поражения животных и средства их защиты // *Ветеринарный врач*. 2007. № 3. С. 42–43.
  32. *Семина О. В., Семенец Т. И., Поверенный А. М.* Интерлейкин-2 стимулирует колониеобразующую активность облученного *in vitro* костного мозга // *Радиобиология*. 1987. Т. 27. Вып. 3. С. 381–384.
  33. *Долгушин И. И., Эберт Л. Я., Лифшиц Р. И.* Иммунология травмы. Свердловск: Б.и., 1989. 188 с.
  34. *Кожевников В. С., Набиулин Р. Р., Лозовой В. П.* Причины возникновения и роль иммунодефицита при травме // *Вестн. АМН СССР*. 1991. № 12. С. 3–7.

## Experimental Study of Ronkoleukin Effectiveness in Radiation Combined Injury

**Yu. V. Yurkevich<sup>1</sup>, V. I. Legeza<sup>2</sup>, D. V. Remizov<sup>1,\*</sup>, I. S. Drachev<sup>1</sup>,  
A. Y. Kondakov<sup>1</sup>, P. V. Tihomirov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*State Scientific Research Test Institute of the military medicine Defense Ministry  
of the Russian Federation, St.-Petersburg, Russia*

<sup>2</sup>*Military Medical Academy, St.-Petersburg, Russia*

\*E-mail: r\_dmv@mail.ru

It was found in experimental studies of mice exposed to a single whole-body  $\gamma$ -radiation at a dose of about LD<sub>50/30</sub> and mechanical (compression) injury that preparation of human recombinant interleukin-2 “Ronkoleukin” under condition of early administration (during 4 hours) after radiation combined injury increases a 7-day animal survival up to 60%, 30-day – up to 20%. Ronkoleukin does not modify the dynamics of postradiation leucocytopenia but significantly decreases the evidence of cellular and humoral immunity disorders during the period of prevalence of a non-radiation (mechanical) component of combined injury.