

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ**

Власенко Т.Н., Назаров В.Б., Гребенюк А.Н.*

Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России

* Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

141400 г. Химки Московской области, Вашутинское шоссе, д. 11, тел.: +7 (495) 571 20 11

e-mail: vlasenko_t_n@mail.ru

Резюме. В обзоре рассмотрены современные подходы к раннему применению фармакологических средств для лечения радиационных поражений, возникающих при внешнем облучении. Показано, что в качестве средств ранней терапии радиационных поражений могут использоваться препараты растительного, животного и микробного происхождения, микроэлементы и компоненты естественных защитных систем организма, цитокины и их индукторы.

Ключевые слова: облучение, радиационные поражения, лечение, ранняя терапия, фармакологические препараты.

**MODERN APPROACHES TO EARLY PHARMACO THERAPY
OF RADIATION INJURES**

Vlasenko T.N., Nazarov V.B., Grebenyuk A.N.*

Research and Production Center «Pharmzaschita» of Federal Medical and Biological Agency

* Medical Military Academy

141400 Khimki Moscow region, Vashutinskoe shosse, 11, tel.: +7 (495) 571 20 11

e-mail: vlasenko_t_n@mail.ru

Resume. In the review modern approaches to early using of pharmacological means of therapy of radiation injures from external irradiation are considered. It is shown, that as means of early therapy of radiation injures preparations from plants, animals and microorganisms, microelements and components of natural protective systems of an organism, cytokines and its inductors can be used.

Key words: irradiation, radiation injures, early therapy, pharmacological preparation

К средствам ранней фармакотерапии радиационных поражений относят лекарственные препараты, которые оказывают благоприятный эффект на скорость пострadiационной репарации лучевых повреждений при их применении в течение первых суток после облучения [6]. Патогенетической основой их действия является предварительный, до реализации лучевого повреждения в виде цитопении радиочувствительной ткани, запуск системы гуморальной регуляции и репаративных процессов на клеточном уровне [7]. Учитывая, что механизм действия этих фармакологических препаратов в значительной степени обусловлен вмешательством в ключевые звенья патогенеза радиационного поражения, их часто называют средствами ранней патогенетической терапии [10, 17].

Согласно общепринятой классификации, предложенной В.И. Легезой и Н.Г. Чigareвой (1999), к средствам ранней патогенетической терапии радиационных поражений относятся дезинтоксикационные средства и методы, препараты с преимущественным действием на иммунную систему (иммуномодуляторы), адаптогены и стимуляторы регенерации [18]. Однако в последнее десятилетие среди множества средств и методов ранней терапии радиационных поражений наиболее интенсивно изучаются препараты растительного и животного происхождения, микроэлементы и синтетические аналоги различных компонентов естественных систем защиты организма, высокомолекулярные соединения, вакцины, цитокины и их индукторы.

Значительное число исследований посвящено обоснованию возможности раннего лечебного применения после радиационного воздействия препаратов растительного и животного происхождения.

В частности, китайскими учеными показано, что препарат растительного происхождения *Guiqi* в дозе 0,4 мл при его введении дважды в день в течение первых 14 сут после облучения γ -лучами ^{60}Co в дозе 6 Гр при мощности дозы 0,8 Гр/мин позволяет увеличить выживаемость и ускорить восстановление гемопоэза у мышей [50]. Установлено, что у мышей, получавших *Guiqi*, число одноклеточных клеток костного мозга и мегакариоцитов, экспрессия CD44+ и CD54+, количество колониеобразующих единиц в селезенке на 8-е сут после облучения были достоверно выше, чем в контроле. Авторы делают заключение, что влияние *Guiqi* на экспрессию молекул адгезии CD44 и CD54 может быть одним из механизмов ускорения восстановления ранней фазы гемопоэза у мышей.

В другом эксперименте в течение первых 7 сут после облучения γ -лучами ^{60}Co в дозе 3,5 Гр при мощности дозы 1,6 Гр/мин мышам ежедневно внутрижелудочно вводили составные части народного китайского лечебного средства *Си-Бу-Танг*, фруктозу, пеонфлорин, феруловую кислоту и тетраметилпиразин по отдельности или в сочетании в дозе 0,2 мл на мышь [44]. Установлено, что введение фруктозы, пеонфлорина, феруловой кислоты и тетраметилпиразина по отдельности и в различных сочетаниях увеличивает количество лейкоцитов в периферической крови и КОЕ типов в костном мозге облученных мышей. Введение растительного средства *Си-Бу-Танг* и фруктозы по отдельности и в сочетании значительно увеличивает индекс тимуса, в то время как введение пеонфлорина вызывает его серьезное снижение. Введение *Си-Бу-Танг* и тетраметилпиразина по отдельности увеличивает селезеночный индекс, чего не наблюдается при их сочетанном применении. Делается заключение, что фруктоза, хотя она и является обычной составной частью растений, вносит особый вклад в лечебное действие растительного препарата *Си-Бу-Танг* на гемопоэз и иммунитет облученных мышей [44].

Установлено, что препарат из растения *Stellaris media* обладает способностью повышать клеточность костного мозга и селезенки у облученных в дозе 7 Гр мышей при однократном подкожном и ежедневном в течение 4 сут введении внутрь организма в суточном количестве 0,1 мл на животное [32]. К сходному эффекту приводило однократное подкожное применение препарата за 5 сут до γ -облучения в дозе 8 Гр.

В экспериментах на мышах и крысах обнаружен положительный эффект перорального применения экстракта из мяса черноморских мидий при дозах облучения 4,0 и 6,0 Гр [30]. Выживаемость животных при облучении в полуметаллической дозе была вдвое выше в леченных экстрактом группах, чем в адекватных контрольных группах: 70–80% против 40–45% в контроле. Кроме того, применение данного экстракта в ранние сроки после облучения оказывало стимулирующее действие на восстановление нарушенного гемопоэза, а также антиоксидантные и адаптогенные эффекты.

В исследованиях В.В. Потаповой (2005) установлено, что низкомолекулярная ДНК из молок лосося и гидролизат из гонад морского гребешка при раннем лечебном применении обладают свойством увеличивать выживаемость и среднюю продолжительность жизни облученных животных. Выявлено, что эти препараты оказывают весьма позитивное влияние на гуморальный и клеточный иммунитет: обеспечивают увеличение числа антителообразующих клеток в селезенке, изменяют интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа, индуцированную у

животных введением эритроцитов барана, стимулируют спонтанную и митогениндуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов в реакции бласттрансформации. Кроме того, установлено модулирующее действие низкомолекулярной ДНК на кроветворение и продукцию цитокинов ИЛ-3, ГМ-КСФ, ФНО-А, ИФН- γ и ИЛ-10 клетками крови здоровых доноров, [21, 22, 33].

Весьма интересные результаты получены и при изучении радиолечебной эффективности микроэлементов и других компонентов естественных защитных систем организма.

Так, в исследованиях М.А. Bakir с соавторами (2005) показано, что введение селена в дозах 4 и 8 мг/крысу позволяет увеличить 30-ти суточную выживаемость облученных γ -лучами ^{60}Co в дозе 7 Гр при мощности дозы 1 Гр/мин крыс до $69 \pm 6 \%$ и $77 \pm 6\%$ соответственно, в то время как выживаемость контроля составляла $42 \pm 9 \%$. Введение селена в дозах 15 и 30 мг/крысу не изменяло показателей выживаемости (мало того, при этих дозах авторы наблюдали токсические эффекты селена) [41].

Установлено также, что внутрибрюшинное четырехкратное введение крысам аминокислотного комплекса лития в дозе 15 мг/кг, начиная с первых суток после γ -облучения в дозе 4,5 Гр (источник ^{60}Co , мощность дозы 0,504 Гр/мин) способствовало восстановлению костномозгового кроветворения и улучшало показатели периферической крови облученных крыс [12]. Раннее терапевтическое применение препарата позволяло существенно увеличить количество моноцитов и ускорить восстановление эритропоэза, что может объясняться способностью стимулированных под влиянием соединения лития макрофагов синтезировать эритропоэтин. Интересно и то, что изученный аминокислотный комплекс лития проявлял свой фармакотерапевтический эффект при пострadiaционном угнетении кроветворения, вызванном облучением в дозе, соответствующей $1/7 \text{ СД}_{50/30}$, тогда как лития карбонат — при облучении в среднесмертельной дозе, а лития сукцинат — при облучении в дозе $2/5 \text{ СД}_{50/30}$ [12].

По данным А.Е. Антушевича с соавторами (2004), литиевая соль глутоксима (синтетический препарат глутатиона) является эффективным средством коррекции миелодиспластического синдрома в условиях лучевой травмы. Показано, что применение этого препарата нормализует процессы пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток, в первую очередь, — миелобластов и мегакариобластов, что обеспечивает восстановление пула полноценных клеток периферической крови. В ранний период после радиационного воздействия изучаемый препарат оказывает гемостимулирующее действие на миелопоэз на уровне созревающих и

дифференцирующихся клеток (промиелоциты, миелоциты и нейтрофилы костного мозга). Возможно также, что речь идет о неспецифической стимуляции гемопоэза и выбросе клеток из депо. Об этом свидетельствует увеличение числа тромбоцитов в периферической крови облученных животных. В более поздний период наблюдения (к 15 сут после облучения) эффект препарата реализуется на уровне полипотентной стволовой клетки, усиливая митотическую активность и направляя дифференцировку в сторону миело- и, частично, тромбоцитопоэза [4].

Показано, что подкожное ежедневное введение лактоферрина морским свинкам с 1 по 14 сут после общего тотального воздействия γ -излучения ^{137}Cs в дозе 2,5 Гр оказывало лечебный эффект, который проявлялся в повышении выживаемости облученных животных и в стимуляции гемопоэза [13]. В то же время, лактоферрин не оказывал лечебного эффекта на течение кишечной формы острой лучевой болезни у мышей. Однако предварительное однократное введение лактоферрина крысам перед тотальным воздействием ускоренных электронов в дозах 255 или 266 Гр снижало выраженность некоторых симптомов церебральной формы острой лучевой болезни. По мнению авторов, радиолечебный эффект препаратов лактоферрина может быть связан с их антиоксидантной активностью [13].

В экспериментальных исследованиях на мышах и собаках обоснована возможность применения синтетического эстрогена индометафена в качестве средства раннего лечения острых лучевых поражений, позволяющего увеличить выживаемость облученных животных и снизить выраженность костномозгового и инфекционного синдромов [38]. Так, однократное внутрибрюшинное введение субстанции индометафена в пределах первых 4 сут после облучения оказывало положительное действие на течение и исход острой лучевой болезни у мышей. Однократное пероральное применение индометафена в лекарственной форме таблеток через 1 сут или через 3 сут после облучения в дозе $\text{СД}_{100/30}$ обеспечивало выживаемость 40% собак и уменьшало тяжесть течения лучевого поражения. По мнению авторов, индометафен может рассматриваться в качестве средства раннего лечения острых радиационных поражений [38].

Достаточно подробно изучена лечебная эффективность при лучевом поражении препаратов оксолиновой кислоты. Так, при внутрибрюшинном и пероральном введении оксолиновой кислоты через 3 ч после острого и пролонгированного облучения сирийских хомячков наблюдалась выживаемость 30–40% животных при полной гибели животных в контрольной группе [39].

В опытах на собаках при внутримышечном введении калиевой соли оксолиновой кислоты в дозе 25 мг/кг через 30 мин после облучения в дозе $СД_{90/30}$ выживало 50% облученных животных, но при увеличении срока применения препарата до 3 ч после облучения лечебная эффективность оксолиновой кислоты снижалась [39]. Выраженный лечебный эффект оксолиновой кислоты был обнаружен и при ее применении через 6 ч после лучевого воздействия: выжило также 50% облученных собак, при этом и клинически, и гематологически течение лучевой болезни было более легким. В то же время, введение оксолиновой кислоты собакам через 24 ч после острого облучения оказалось неэффективным.

В экспериментах на макаках-резусах и павианах-гамадрилах показано, что применение препаратов оксолиновой кислоты из расчета 1000 мг/кг (энтерально) и 50 мг/кг (внутримышечно) через 30 мин и 6 ч после острого облучения γ -лучами ^{60}Co (мощность 0,25 Гр/мин) в дозе 3,8–5,8 Гр или после пролонгированного радиационного воздействия γ -лучами ^{137}Cs (мощность 0,0063 Гр/мин) в дозе 9,8 Гр существенно смягчает тяжесть радиационного поражения у обоих видов подопытных животных и обеспечивает 30–44% повышения выживания по сравнению с контрольной группой [5].

Показано также, что введение костных морфогенных предшественников взрослым мышам в ранние сроки после их облучения повышало образование в костном мозгу КОЕ-ГМ и выживаемость животных [49]. Авторы отмечают, что при этом костные морфогенные предшественники улучшали все изучаемые показатели гемопоэза.

Однако наиболее интенсивно в качестве средств ранней терапии радиационных поражений изучаются цитокины и их индукторы. Цитокины – эндогенные медиаторы, посредством которых работа различных клеток гемопоэтической системы становится скоординированной и регулируемой [15, 42]. Именно эти свойства цитокинов открыли возможность целенаправленного воздействия на систему гемопоэза при лечении многих патологических состояний, в том числе и радиационных поражений [11, 45, 47].

Так, А.А. Ивановым с соавторами (2004) в опытах на морских свинках и собаках, облученных γ -квантами в среднелетальных дозах, установлено, что многократное применение препарата интерферона лейкоинферона, начиная через 24 ч после воздействия радиации, оказывало противолучевой эффект. Курс лечения для собак составил 8 инъекций подкожно по 2,0 мл на 1, 3, 5, 8, 12, 14, 21 и 34 сут после облучения, для морских свинок – 14 инъекций подкожно по 0,2 мл ежедневно с первых по 14 сут после облучения. Терапевтический эффект лейкоинферона проявлялся в защите гемопоэтических органов от поражающего действия радиации и в стимуляции гемопоэза. Кроме того,

лейкинферон снижал выраженность проявлений симптомов острой лучевой болезни, позволял в значительной степени сохранить иммунологическую реактивность, ограничивал рост микрофлоры на поверхности кожи, а также ускорял восстановление продукции Т-лимфоцитами γ -интерферона [14].

Экспериментально установлено, что при введении реаферона через 1 сут после облучения в дозах, вызывающих тяжелую степень острой лучевой болезни, у облученных кур не выявлялось достоверного снижения лейкоцитов, а у овец достоверное уменьшение лейкоцитов отмечено лишь в течение первых 10 сут после облучения [31]. Кроме того, применение реаферона позволяло повысить общее количество лимфоцитов, а также относительное содержание Т- и В-лимфоцитов у облученных птиц и овец [31].

В.И. Легеза с соавторами (2010) считают, что к числу наиболее эффективных цитокинов, которые можно использовать для лечения различных форм радиационных поражений, относится гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. В исследованиях этих авторов показано, что препарат лейкостим, представляющий собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, при введении в ранние сроки после острого облучения в смертельных дозах способствует значительному снижению тяжести постлучевого панцитопенического синдрома и ускоряет процесс восстановления костномозгового кроветворения [16].

В экспериментах на мышах показано, что введение интерлейкина-7 (ИЛ-7) после трансплантации аллогенных клеток селезенки увеличивало продолжительность жизни облученных животных и предотвращало развитие у них острой лучевой болезни [40]. В частности, после введения ИЛ-7 в течение 60 сут оставались живыми 67% мышей по сравнению с 17% в контроле. Кроме того, у облученных мышей, получавших ИЛ-7, увеличивалась клеточность селезенки и тимуса, усиливалась зависимость от Т-клеток пролиферативная реакция.

К числу наиболее перспективных противолучевых средств из группы цитокинов относят ИЛ-1 [19, 9, 26]. ИЛ-1 является одним из ключевых медиаторов гемопоэза, регулирующим процессы пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток, а также функциональную активность клеток периферической крови и иммунитета [1, 15, 29]. Именно эти биологические свойства ИЛ-1 составляют основу для применения препаратов данного цитокина в различных схемах лечения радиационных поражений.

В 1988 г. исследованиях R. Neta было показано, что ИЛ-1 α в дозе 100 нг/особь, внутривенно введенный через 1 ч после облучения в дозе 9,5 Гр (СД_{100/30}), позволяет защитить от лучевой гибели до 60% облученных мышей линии C57Bl/6. В дальнейшем

было установлено, что наибольший терапевтический эффект, проявляющийся в предотвращении гибели до 100% мышей линии СЗН/HeN, наблюдался при парентеральном введении ИЛ-1 в дозах от 0,1 до 0,5 мкг/особь в промежуток от 1 ч до 3 ч после острому γ -облучению в дозе 8,0 Гр ($СД_{95/30}$) [46]. Было также показано, что внутрибрюшинное введение ИЛ-1 в первые часы после облучения позволяет не только добиться значительного уменьшения летальности мышей различных линий, облученных в дозах $СД_{30-50/30}$, но и существенно ускорить восстановление показателей нарушенного гемопоэза.

Первые данные о терапевтической эффективности ИЛ-1 в России были опубликованы Н.Г. Чigareвой с соавторами в 1993 г. В этой работе, в частности, было показано, что применение ИЛ-1 через 1 ч после γ -облучения в дозе 6,5 Гр ($СД_{70/30}$) позволяет существенно увеличить выживаемость подвергнутых острому радиационному воздействию мышей [34]. В дальнейшем было установлено, что лечебная эффективность препарата сохраняется и в условиях пролонгированного облучения, а также при использовании ИЛ-1 в комбинации с радиопротекторами [20, 36].

В ходе последующих исследований было выявлено, что при применении препаратов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β в дозе 1 мкг/животное через 1 или 3 ч после радиационного воздействия выживаемость облученных мышей и крыс повышалась на 30–40% [35]. Кроме того, показано, что препараты ИЛ-1 оказывали положительное влияние на кроветворение, что проявлялось в увеличении содержания форменных элементов в периферической крови, росте числа миелокарицитов в костном мозге, возрастании количества КОЕ на селезенке, повышении весовых индексов лимфоидных органов [19].

В случае применения в раннем периоде ОЛБ беталейкина (препарат интерлейкина-1 β) и последующего лечения антибиотиками (пепфлоксацин, ципрофлоксацин, азитромицин или доксициклин) гибель облученных в дозах животных не превышала 20–30% [37]. Кроме того, полученные авторами данные свидетельствуют о благоприятном влиянии препаратов на пролиферативные процессы в костном мозге и селезенке облученных мышей. Так, в экспериментах с ^3H -тимидином показано, что под влиянием беталейкина в период разгара ОЛБ возрастала интенсивность синтеза ДНК в костном мозге облученных животных, а комбинированное применение беталейкина с антибиотикотерапией приводило к усилению биосинтеза ДНК в селезенке по сравнению с контролем [37].

Высокая терапевтическая эффективность ИЛ-1 при лучевых поражениях была также продемонстрирована в работах С.А. Рогачевой с соавторами. Так, было выявлено, что внутрибрюшинное введение ИЛ-1 α в ранние сроки после радиационного воздействия на 40-60 % повышало 30-ти суточную выживаемость мышей, облученных в дозах от 8,6 до 9,3 Гр (СД_{70-100/30}) [23].

В дальнейшем было обнаружено, что при остром радиационном поражении рекомбинантные ИЛ-1 α и ИЛ-1 β оказывают дозозависимое лечебное действие [24]. Оптимальными терапевтическими дозами препарата, максимально предотвращающим лучевую гибель мышей линии СВА, являлись дозы 50–100 мкг/кг, а при дальнейшем увеличении дозы препарата его терапевтический эффект снижался.

В экспериментальных исследованиях, выполненных Л.М. Рождественским с соавторами, была изучена лечебная эффективность человеческого рекомбинантного ИЛ-1 β , вводимшегося подкожно в различные сроки (от 10 мин до 24 ч) после тотального γ -облучения животных в дозах СД_{80/30} для мышей и СД_{95-100/45} для собак. Было показано, что при введении через 10 мин и 1 ч после облучения ИЛ-1 β повышал выживаемость мышей при костномозговой форме гибели в среднем на 30%, достоверно увеличивал клеточность костного мозга, число лейкоцитов в крови [25]. В экспериментах на собаках препарат при введении в пределах первых 2 ч после облучения повышал выживаемость на 30–45%, прекращал падение лейкоцитов (гранулоцитов) после 14 сут, увеличивал их минимальный уровень на 17 сут. В клинике препарат ИЛ-1 β был испытан на 11 пациентах после химиотерапии (подкожные инъекции в дозе 0,01–0,1 мкг/кг) с хорошей переносимостью [25].

В ходе дальнейших исследований было выявлено, что введение ИЛ-1 β через 0,25–1 ч после облучения мышей в летальных дозах существенно усиливает рост колоний костномозговых предшественников гемопоэза, стимулирует дифференцировку клеток костного мозга, вызывает активацию фагоцитов и увеличивает пролиферативный потенциал тимуса и селезенки [26].

Показано также, что беталейкин (генно-инженерный ИЛ-1 β) оказывает выраженное противолучевое действие на мышей и собак при условии его экстренного (в пределах 3 ч, преимущественно через 0,2–1 ч) введения в организм после общего тотального облучения в смертельных и даже превышающих их дозах [26]. В частности, беталейкин повышал выживаемость собак на фоне мощной антибиотикотерапии в период разгара ОЛБ на 31% при дозе облучения 3,7 Гр и на 25% – при дозе 4,05 Гр, при которой антибиотики были

уже неэффективны, а также обладал положительным действием на гемопоэз облученных собак в период восстановления [27].

В исследованиях А.Н. Гребенюка с соавторами (2008) показано, что при введении в течение 1 ч после облучения ИЛ-1 β повышает выживаемость и среднюю продолжительность жизни мышей, подвергнутых внешнему острому γ - или рентгеновскому облучению в костномозговом диапазоне доз, а также увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей, облученных в «кишечных» дозах. По мнению авторов, лечебный эффект этого цитокина обусловлен его модифицирующим влиянием на количество иммунокомпетентных клеток в периферической крови, тимусе, селезенке и костном мозге облученных животных [8, 43].

Установлено, что ИЛ-1 β при раннем терапевтическом (через 1 ч после радиационного воздействия) способе применения повышает выживаемость крыс, подвергнутых внешнему пролонгированному относительно равномерному γ -облучению в дозах СД_{70-90/30}, и этот эффект сопоставим с радиопротекторной и лечебной эффективностью препарата в условиях острого радиационного воздействия [3]. При изучении механизмов защитного действия ИЛ-1 было выявлено, что введение рекомбинантного цитокина способствует снижению выраженности постлучевых нарушений костномозгового кроветворения и увеличению пролиферативной активности гемопоэтических клеток [2]. Показано также, что для реализации механизма радиозащитного действия ИЛ-1 β в отношении клеток-предшественников гемопоэза необходимо участие рецептора к ИЛ-1 [28, 48].

Таким образом, в настоящее время накоплено значительное число сведений о фармакологических средствах, которые могут эффективно применяться в первые минуты или часы после острого радиационного воздействия. Однако данные литературы неопровержимо свидетельствуют, что наиболее перспективным препаратом для раннего лечения радиационных поражений в России является рекомбинантный ИЛ-1 β (беталейкин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В. Интерлейкин-1 в цитокиновой сети: фундаментальные и прикладные аспекты / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, № 6. – С. 570–579.

2. Аксенова Н.В. Радиопротекторная активность рекомбинантного IL-1 β в отношении клеток-предшественников гемопоэза / Н.В. Аксенова, А.Н. Гребенюк, С.А. Кетлинский и др. // Мед. иммунология. – 2003 – Т. 5, № 5/6. – С. 621–624.
3. Аксенова Н.В. Экспериментальное обоснование использования интерлейкина-1 β при различных вариантах радиационного воздействия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Аксенова. – СПб., 2004. – 20 с.
4. Антушевич А.Е. Экспериментальная оценка гемостимулирующей активности глутоксима в условиях радиационной панцитопении / А.Е. Антушевич, А.Н. Гребенюк, А.И. Смирнов, Д.А. Сидоров // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты: Сб. тр. Рос. науч. конф. – СПб., 2004. – С. 294–295.
5. Баркая В.С. Противолучевые свойства оксолиновой кислоты в экспериментах на обезьянах / В.С. Баркая, Н.З. Таркил, В.Г. Знаменский, Е.И. Ярцев, В.П. Яшунский, В.Г. Лебедев, Р.А. Щеголева // Организм и окружающая среда: жизнеобеспечение и защита человека в экстремальных условиях: Матер. Рос. науч. конф. – М., 2000. – Т. 2. – С. 205–206.
6. Бутомо Н.В. Основы медицинской радиобиологии / Н.В. Бутомо, А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза и др.; под ред. И.Б. Ушакова. – СПб.: Фолиант, 2004. – 384 с.
7. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений / М.В. Васин. – М.: ВЦМК «Защита», 2006. – 340 с.
8. Гребенюк А.Н. Влияние раннего терапевтического применения интерлейкина-1 β на количество иммунокомпетентных клеток в периферической крови, тимусе, селезенке и костном мозге облученных мышей / А.Н. Гребенюк, В.В. Зацепин, А.В. Петров / Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – Прил. 1. – 2008. – № 3 (23). – С. 29–35.
9. Гребенюк А.Н. Перспективы применения рекомбинантных цитокинов в радиобиологии и токсикологии // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 86–87.
10. Гребенюк А.Н. Принципы, средства и методы медицинской противорадиационной защиты / А.Н. Гребенюк, В.В. Зацепин, А.А. Тимошевский // Медицина катастроф. – 2007. – № 3 (59). – С. 32–35.
11. Гребенюк А.Н. Противолучевые свойства интерлейкина-1 / А.Н. Гребенюк, К.Г. Саркисян, А.А. Тимошевский // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – Прил. 13. – 2005. – № 1. – С. 44–53.

12. Залялютдинова Л.Н. Изучение влияния нового аминокислотного комплекса лития на пострadiационное восстановление кроветворений в эксперименте / Л.Н. Залялютдинова, Р.Х. Хафазьянова, Н.Э. Бакирова // Фундам. исслед. – 2005. – № 8. – С. 34–35.
13. Иванов А.А. Противолучевая эффективность лактоферрина / А.А. Иванов, А.М. Уланова, Н.М. Ставракова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 4. – С. 456–461.
14. Иванов А.А. Противолучевая эффективность лейкинферона у собак и морских свинок / А.А. Иванов, В.П. Кузнецов, А.М. Уланова и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2004. — Т. 44, № 4. — С. 403—411.
15. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
16. Легеза В.И. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор лейкоцитим – средство патогенетической терапии постлучевого костномозгового синдрома / В.И. Легеза, А.В. Попов, В.В. Салухов, Ю.С. Турлаков // Вестн. Рос. воен.–мед. акад. – 2010. – № 2. – Прил. 3. – С. 135–139.
17. Легеза В.И. Классификация современных противолучевых средств / В.И. Легеза, В.Г. Владимирова, И.Ш. Галеев, Н.Г. Чигарева // Медицинские последствия экстремальных воздействий на организм: Тез. докл. Всеарм. науч.-практ. конф. – СПб., 2000. – С. 148–155.
18. Легеза В.И. Средства и методы ранней патогенетической терапии радиационных поражений / В.И. Легеза, Н.Г. Чигарева // Медицина катастроф. – 1999. – № 2. – С. 41–45.
19. Легеза В.И. Цитокины как средства ранней патогенетической терапии радиационных поражений. Эффективность и механизм действия / В.И. Легеза, Н.Г. Чигарева, Ю.А. Абдуль, И.Ш. Галеев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 4. – С. 420–424.
20. Легеза В.И. Экспериментальное исследование эффективности интерлейкина-1 β при лучевом поражении / В.И. Легеза, Н.Г. Чигарева, Н.В. Петкевич и др. // Гематология и трансфузиология. – 1995. – Т. 40, № 3. – С. 10-13.

21. Потапова В.В. Влияние БАД из тканей и органов морских гидробионтов на кроветворение при острой лучевой болезни / В.В. Потапова, Л.А. Иванушко, Н.Н. Беседнова и др. // Изв. ТИНРО. – 2004. – Т. 139. – С. 418–425.
22. Потапова В.В. Иммуномодулирующие и радиозащитные свойства биологически активных веществ из морских гидробионтов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Потапова. – Владивосток, 2005. – 27 с.
23. Рогачева С.А. Изучение противолучевого действия интерлейкина-1 бета в эксперименте / С.А. Рогачева, А.С. Симбирцев, К.Н. Муксинова // Радиационная биология. Радиоз экология. – 1994. – Т. 34, № 3. – С. 419–423.
24. Рогачева С.А. Применение рекомбинантных интерлейкинов-1 альфа и интерлейкина-1 бета человека в качестве средств раннего лечения острой лучевой болезни в эксперименте / С.А. Рогачева, А.С. Симбирцев // Радиационная биология. Радиоз экология. – 1997. – Т. 37, вып. 1. – С. 61–67.
25. Рождественский Л.М. Интерлейкин-1 – центральный провоспалительный цитокин плеiotропного действия в аспекте лечения лучевых поражений в эксперименте и клинике / Л.М. Рождественский // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2001. – Т. 46, № 4. – С. 5–11.
26. Рождественский Л.М. Зависимость лечебной эффективности интерлейкина-1 β от срока введения препарата после облучения мышей / Л.М. Рождественский, Ю.Б. Дешевой, В.Г. Лебедев, Т.А. Нестерова // Радиационная биология. Радиоз экология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 65–69.
27. Рождественский Л.М. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 β (Беталейкина) для экстренной терапии острой лучевой болезни тяжелой степени у собак / Л.М. Рождественский, Э.П. Коровкина, Ю.Б. Дешевой // Радиационная биология. Радиоз экология. – Т.48, № 2. – 2008. – С. 185–194.
28. Саркисян К.Г. Экспериментальная оценка радиомодифицирующих свойств интерлейкина-1 β и его рецепторного антагониста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.Г. Саркисян. – СПб., 2006. – 24 с.
29. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
30. Симонова Л.И. Позитивный радиомодифицирующий эффект новой биологически активной пищевой добавки из черноморских моллюсков / Л.И. Симонова,

Л.П. Абрамова, Л.В. Белогурова, В.З. и др. // VI Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. – М., 2010. – Т. 2. – С. 463.

31. Сургучева Л.М. Влияние реаферона на количество и активность лимфоцитов у животных, подвергнутых γ -облучению / Л.М. Сургучева // Вопросы общей биологии в ветеринарии: Сб. науч. тр. – М., 2000. – С. 117–120.

32. Суркова О.В. Влияние препаратов растительного и животного происхождения на клеточность костного мозга и селезенки при острой лучевой болезни / Суркова О. В. // Молодежь и наука XXI века: Матер. II Всерос. науч.–практ. конф. – Ульяновск, 2007. – С. 159–161.

33. Федянина Л.Н. Влияние низкомолекулярной ДНК из молок лососевых рыб на кроветворение в эксперименте / Л.Н. Федянина, В.В. Потапова, Л.А. Иванушко и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 4. – С. 7–10.

34. Чigareва Н.Г. Влияние интерлейкина-1 на состояние кроветворения облученных мышей и собак / Н.Г. Чigareва, Н.В. Петкевич, Т.П. Васильева, Ю.А. Абдуль // Радиобиологический съезд: Тез. докл. – Пущино, 1993. – Т. 3. – С. 1113–1114.

35. Чigareва Н.Г. Интерлейкин-1 β в качестве средства ранней терапии острой лучевой болезни / Н.Г. Чigareва, А.Ф. Мясоедов, Н.В. Петкевич и др. // Фундаментальные и прикладные проблемы биотехнологии и медицины: Тез. докл. науч.-техн. конф. – СПб., 2000. – С. 31.

36. Чigareва Н.Г. Комплексное лечение острых лучевых поражений / Н.Г. Чigareва, Н.В. Петкевич, В.И. Легеза // III съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. – Пущино, 1997. – Т. 2. – С. 267–268.

37. Чigareва Н.Г. Экспериментальное исследование лечебной эффективности пероральной формы интерлейкина-1 β при острой лучевой болезни / Н.Г. Чigareва, И.Н. Морозова, В.И. Легеза, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. — Т. 1, № 2. — С. 91.

38. Шлякова Т.Г. Индометарфен как средство лечения острой лучевой болезни / Т.Г. Шлякова, П.П. Михайлов // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2009. – Т. 49, № 4. – С. 438–443.

39. Щеголева Р.А. Возможности использования оксолиновой кислоты как противолучевого средства в опытах на мелких и крупных лабораторных животных / Р.А. Щеголева, В.В. Знаменский, Н.И. Лисина // Организм и окружающая среда:

жизнеобеспечение и защита человека в экстремальных условиях: Матер. Рос. науч. конф. – М., 2000. – Т. 2. – С. 173–174.

40. Abdul-Hai A. Interleukin-7 induced facilitation of immunological reconstitution of sublethally irradiated mice following treatment with alloreactive spleen cells in a murine model of B-cell leukemia/lymphoma (BCL₁) / A. Abdul-Hai, L. Weiss, A. Ben-Yehuda., D. Ergas, M. Shapira, S. Slavin // Bone Marrow Transplant. – 2007. – Vol. 40, № 9. – P. 881–889.

41. Bakir M.A. Radioprotective effects of selenium in rats / M.A. Bakir., G. Alya, A. Mohammad, R. Azroony, F. Kasies // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 2005. – Vol. 266, № 2. – P. 165–170.

42. Frasca D. Hematopoietic reconstitution after lethal irradiation and bone marrow transplantation: effects of different hematopoietic cytokines on the recovery of thymus, spleen and blood cells / D. Frasca, F. Guidi, M. Arbitrio // Immune Rec. – 2000. – Vol. 25, № 4. – P. 427–433.

43. Grebenyuk A. Effect of early therapeutic administration of interleukin-1 β of survival rate and bone marrow haemopoiesis in irradiated mice survival / A. Grebenyuk, V. Zatsepin, N. Aksenova, A. Timoshevsky // Acta Medica. – 2010. – Vol. 53, № 4 – P. 221–224.

44. Liang Q.-D. Effects of four Si-Wi-Tang's constituents and their combination on irradiated mice / Q.-D. Liang, Y. Gao, H.-L. Tan et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2006. – Vol. 29, № 7. – P. 1378–1382.

45. Neta R. Cytokines in radioprotection and therapy of radiation injury // Biotherapy. – 1988. – Vol. 1, № 1. – P. 41–45.

46. Neta R. Cytokines in therapy of radiation injury / R. Neta, J.J. Oppenheim // Blood. – 1988. – Vol. 72, № 3. – P. 1093–1095.

47. Neta R. Modulation of radiation damage by cytokines / R. Neta // Stem Cells. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 87–94.

48. Sarkisyan K.G. Experimental appreciation radioprotective efficiency of interleukin-1 and its receptor antagonist / K.G. Sarkisyan, A.N. Grebenyuk // The peculiarities of medical support of armed forces in contemporary condition. – Yerevan, 2004. – P. 138–140.

49. Tian Q. Effect of BMPs on hematopoietic injury of acute radiation sickness in mice / Q. Tian, Sh.-Zh. Zhang, Q. Pu, F.-K. Zhang, X. Hannah // J. Med Coll. PLA. – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 29–33.

50. Zheng M. Study on the effects of Guiqi Oral Liquid in promoting recovery of hematopoiesis in acute irradiation injured mice / M. Zheng, W.-L. Liu, H.-Y. Sun, J.-F. Zhau // Chin. J. Integr. Med. – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 283–286.