

Интерлейкин-1 β в системе медицинской противорадиационной и противохимической защиты

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Поиск эффективных медицинских средств противорадиационной и противохимической защиты является одной из важных задач современной медицинской радиобиологии и токсикологии. Актуальным направлением в данной области представляется изыскание препаратов, обладающих одновременно как профилактическим, так и лечебным действием. Важным является разработка средств, которые проявляли бы свою эффективность не только при остром радиационном воздействии, но и при поражениях отравляющими и высокотоксичными веществами. К таким веществам относится большая группа соединений, представленная гормонами, факторами роста и цитокинами. Экспериментальная оценка препаратов из групп антиоксидантов, стероидов и цитокинов в отношении показателей выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных при рентгеновском облучении выявила их сопоставимую радиозащитную эффективность. Применение интерлейкина-1 β как с профилактической, так и с ранней лечебной целью при различных вариантах радиационных воздействий увеличивает выживаемость облученных животных, снижает выраженность постлучевой депрессии кроветворения; оказывает позитивное влияние на динамику количества и функционально-метаболический статус лейкоцитов периферической крови облученных животных. Показана терапевтическая эффективность применения интерлейкина-1 β при интоксикациях цитотоксикантами с различными механизмами цитотоксического действия по критериям выживаемости, выраженности депрессии кроветворения, динамики количества и функционально-метаболического статуса лейкоцитов периферической крови животных. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать проведение дальнейших исследований по изучению эффективности комплексного применения гемостимулирующих препаратов с разными механизмами действия при различных вариантах радиационных и химических поражений, вызывающих угнетение кроветворения. В частности, перспективным видится оценка эффективности комплексного применения интерлейкина-1 β и колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ и др.) в экспериментах на крупных лабораторных животных.

Ключевые слова: радиационные поражения, профилактика радиационных поражений, ранняя терапия радиационных поражений, поражения цитотоксикантами, лечение поражений цитотоксикантами, антиоксиданты, стероиды, цитокины, медицинская противорадиационная защита, медицинская противохимическая защита, интерлейкин-1 β .

Введение. Одной из актуальных проблем обеспечения безопасности в чрезвычайных ситуациях природного, техногенного, социально-политического характера является разработка и внедрение в практическую деятельность принципиально новых средств, в том числе медицинских, позволяющих сохранить жизнь и здоровье людей в экстремальных условиях, в частности при химических и радиационных авариях и катастрофах.

Различные химические вещества и источники ионизирующих излучений всё шире используются во всех сферах деятельности человека, что резко повышает вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций химического и радиационного характера и возможность поражения людей факторами химической и радиационной природы. По сравнению с прошлым значительно расширился перечень источников химической и радиационной опасности: потенциальную угрозу жизни и здоровью людей в настоящее время создает не только химическое и ядерное оружие, но и объекты химической промышленности, атомной энергетики, а также химические вещества и источники ионизирующих излучений, используемые в ме-

дицинских, научных и других областях деятельности человека [1, 7, 11].

Все это позволяет утверждать, что в современных условиях имеется настоятельная потребность в эффективных медицинских средствах противохимической и противорадиационной защиты, а их дальнейшее совершенствование с целью обеспечения безопасности в чрезвычайных ситуациях химического и радиационного характера является одной из актуальных проблем современной медицинской токсикологии и радиобиологии.

В решении этой важной проблемы существуют определенные трудности. Традиционные радиопротекторы обладают высокой эффективностью для защиты организма при радиационных воздействиях, но действуют они лишь в условиях острого облучения в смертельных дозах, проявляют свой радиозащитный эффект в течение короткого промежутка времени, могут применяться только профилактически с целью сохранения жизни облученного организма или уменьшения тяжести лучевого поражения [3, 15, 18]. Средства комплексной терапии острой лучевой болезни в полном объеме могут быть использованы только в

условиях специализированного стационара, лечение требует продолжительного времени, наличия высококвалифицированного персонала и дорогостоящего оборудования [15].

В связи с этим в течение последних десятилетий усилия исследователей, работающих над проблемами медицинского обеспечения безопасности людей при радиационных авариях и катастрофах, направлены на изыскание препаратов, одновременно обладающих как профилактическим, так и лечебным действием [4–6]. Эти средства должны быть эффективны не только при остром радиационном воздействии, но и при пролонгированном облучении, при местных, сочетанных и комбинированных радиационных поражениях. Их радиозащитное действие должно проявляться в условиях однократного применения и сохраняться в течение достаточно длительного времени.

Рядом авторов [15, 17] описаны фармакологические препараты, которые могут быть использованы не только для лечения и профилактики лучевой патологии, возникающей при радиационных авариях и инцидентах, но и для защиты или лечения пациентов, перенесших лучевую терапию. К таким веществам относится большая группа препаратов с гормональной активностью и ростовые факторы. В частности, в качестве перспективных противолучевых средств рассматриваются беталейкин (интерлейкин-1 β ; ИЛ-1 β), амифостин, 5-андростендиол, генистеин, индометарен, β -эстрадиол и др. [14, 17–19].

Цель исследования. Провести сравнительную оценку радиозащитной эффективности антиоксидантов, стероидов и цитокинов при различных вариантах радиационных воздействий. Дать оценку эффективности ИЛ-1 β на моделях острого тяжелого отравления цитотоксикантами.

Материалы и методы. В качестве материала исследования использовались мыши-самцы (белые беспородные, гибриды СВА С57В1 первого поколения и линейные BALB/c), а также белые беспородные крысы.

Применялись радиобиологические (оценка выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных, изучение эффективности костномозгового кроветворения), гематологические (оценка клеточного состава периферической крови у облученных животных), цитохимические (определение функционально-метаболического статуса нейтрофилов периферической крови после облучения), статистические (метод Фишера, *t*-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни) методы исследования. Сроки введения изучаемых препаратов и их оптимальные радиозащитные дозы соответствовали данным литературы [5, 13].

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что радиозащитная эффективность антиоксидантов, стероидов и цитокинов в отношении выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных при рентгеновском облучении с высокой

мощностью дозы практически одинакова. Фактор изменения дозы (ФИД) для ИЛ-1 β при его профилактическом введении составил 1,2; для β -эстрадиола, введенного в дозе 20 мг/кг, – 1,19 (в дозе 40 мг/кг – 1,26); для индометарена – 1,15; для генистеина – 1,23.

Установлено, что введение рекомбинантного ИЛ-1 β за 24 ч до радиационного воздействия увеличивает выживаемость лабораторных животных (мышей и крыс), подвергнутых острому облучению – на 50%, пролонгированному облучению – на 60%, сочетанному внутреннему (при инкорпорации радионуклидов) и внешнему облучению – на 40%.

Наибольшую радиопротекторную эффективность ИЛ-1 β проявляет при его введении за 24 ч до острого внешнего облучения с высокой мощностью дозы: ФИД препарата составляет 1,18–1,19. Однако, радиозащитный эффект ИЛ-1 β проявляется и при пролонгированном внешнем облучении с низкой мощностью дозы: выживаемость облученных животных увеличивается на 60% по сравнению с контролем. Кроме того, радиопротекторная активность у ИЛ-1 β проявляется и в том случае, когда, наряду с внешним пролонгированным облучением в поражающих дозах, имеет место поступление внутрь организма радионуклидов ^{239}Pu , ^{137}Cs и ^{90}Sr в количествах, не вызывающих острых проявлений по критериям выживаемости. При этом ФИД препарата при его использовании в качестве средства ранней патогенетической терапии радиационных поражений составляет 1,16–1,18.

Установлено, что в условиях локального β -облучения кожи в дозе 30 Гр ИЛ-1 β , введенный однократно через 2 ч после радиационного воздействия или применяемый ежедневно на протяжении всего скрытого периода, в 2 раза сокращает период выраженных проявлений местного лучевого поражения (период экссудации) и ускоряет срок формирования струпа на 2–3 суток. В репаративный период под влиянием ИЛ-1 сроки отслоения струпа сокращаются на 5–6 суток.

Показано, что основой для реализации противолучевых эффектов ИЛ-1 β служит гемостимулирующее действие, которое проявляется в увеличении миграционной и пролиферативной активности клеток ранних предшественников гемопоэза. В частности, применение данного препарата за 24 ч до облучения или через 1 ч после радиационного воздействия способствует сохранению жизнеспособности значительного числа кроветворных клеток-предшественников гемопоэза, о чем свидетельствуют данные, полученные при исследовании противолучевой эффективности ИЛ-1 β в методиках эндогенного и экзогенного колониеобразования.

Так, в условиях профилактического и раннего терапевтического применения при всех исследуемых дозах облучения рекомбинантный ИЛ-1 β предотвращал снижение числа эндогенных КОЕ-С₉ у облученных мышей. Достоверные различия этого показателя по сравнению с контролем регистрировались после радиационного воздействия в дозах от 7 до 8 Гр.

Показано, что введение ИЛ-1 β способствует снижению выраженности нарушений костномозгового кроветворения в методике экзогенного колониеобразования, что проявляется в уменьшении постлучевого снижения количества КОЕ-С₉ у мышей различных линий. При этом радиозащитный эффект препарата в отношении клеток-предшественников проявлялся вне зависимости от радиочувствительности различных линий мышей: число колоний на селезенках облученных животных под влиянием препарата в среднем увеличивалось в 2–3 раза.

Выявлено, что у животных в условиях внешнего острого, пролонгированного и сочетанного (внешнего и внутреннего) облучения в дозах СД_{70/30} рекомбинантный ИЛ-1 β , введенный за 24 ч до или через 1 ч после радиационного воздействия, способствует не только предотвращению ранней постлучевой лейко-, лимфо- и нейтрофилопении, но и ускоряет восстановление количества клеток белой крови в поздние сроки после облучения. В частности, профилактическое применение рекомбинантного ИЛ-1 β уже через 1 сут после острого внешнего облучения приводит к повышению количества лейкоцитов в периферической крови на 25% относительно животных, получавших вместо препарата физиологический раствор. Кроме того, у животных, получавших ИЛ-1 β , начало восстановления числа лейкоцитов отмечалось через 8 сут после облучения, тогда как в контроле этот процесс начинался лишь к 12 сут. Установленные эффекты ИЛ-1 β обусловлены главным образом его способностью оказывать стимулирующее влияние на гранулоцитарный росток гемопоэза. Подтверждением этого является тот факт, что число нейтрофилов на протяжении всего срока исследования было выше (в среднем в 4–5 раз), чем в контроле.

Применение рекомбинантного ИЛ-1 β в условиях внешнего пролонгированного и сочетанного облучения в дозе 10 Гр как с профилактической, так и лечебной целью также способствует снижению выраженности пострадиационной лейко-, нейтрофило- и лимфоцитопении в ранние сроки после облучения и предотвращает развитие гиперлейкоцитоза в поздние сроки. Кроме того, установлено, что ИЛ-1 β оказывает стимулирующее влияние на нейтрофилы периферической крови облученных животных. Это проявляется в увеличении содержания катионных белков и гликогена, повышении активности миелопероксидазы и щелочной фосфатазы в клетках по сравнению с аналогичными показателями контрольных групп после острого, пролонгированного или сочетанного лучевого воздействия.

Экспериментальная оценка радиозащитной эффективности препаратов из групп антиоксидантов (генистеин), стероидов (β -эстрадиол, индометофен) в отношении показателей выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных при рентгеновском облучении с высокой мощностью дозы выявила их близкую радиозащитную эффективность.

Однако из изученных препаратов только ИЛ-1 β обладал радиомодифицирующей эффективностью

как при его профилактическом введении, так и при раннем лечебном применении после радиационного воздействия.

Учитывая, что ИЛ-1 β входит в список Формуляра лекарственных средств Вооруженных сил Российской Федерации, его можно рассматривать как эффективное средство профилактики и ранней патогенетической терапии радиационных поражений, возникающих при различных лучевых воздействиях на организм.

Вместе с тем в настоящее время в клинической практике как у нас в стране, так и за рубежом в качестве стимуляторов кроветворения при панцитопенических состояниях применяют различные гемопоэтические ростовые факторы [15]. Наиболее эффективными среди них являются препараты гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г-КСФ, ГМ-КСФ) [2, 8]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об эффективности комплексного применения гемостимулирующих препаратов с разными механизмами действия [10]. В частности, показана эффективность совместного применения Г-КСФ и агониста рецепторов тромбопоэтина и Г-КСФ и ИЛ-1 β по показателям выживаемости, ускорению восстановления клеточности красного костного мозга и клеток периферической крови при остром радиационном воздействии [9].

Для военной медицины важно иметь лекарственное средство, одинаково эффективное как для профилактики, так и лечения радиационных и химических поражений. В качестве такого препарата может рассматриваться именно ИЛ-1 β . Область его применения – коррекция лейкопении химического и радиационного генеза [12, 13]. Поэтому нами также была проведена комплексная оценка эффективности ИЛ-1 β на моделях острого тяжелого отравления цитотоксикантами.

Большой группой высокотоксичных веществ, включающей отравляющие вещества (иприт, люизит, ипритно-люизитные смеси), некоторые промышленные агенты (бензол, этиленоксид, тринитротолуол и др.), лекарственные препараты (циклофосфамид, 5-фторурацил, триметамин, азатиоприн и др.), являются цитотоксиканты.

Известно, что цитотоксиканты в первую очередь поражают активно делящиеся клетки, к которым относятся кроветворные клетки, тем самым формируя цитопенический синдром и подавляя иммунную систему. При тяжелых отравлениях изменения в крови устойчивы и носят закономерный характер. В связи с этим большой интерес представляет применение препаратов, терапевтический эффект которых был бы обусловлен вмешательством в ключевые звенья патогенеза поражений цитотоксикантами, в частности, направлен на снижение выраженности миелодепрессии.

На разработанной нами модели острого тяжелого отравления цитотоксикантами проведено комплексное исследование эффективности ИЛ-1 β как при профилактическом, так и при лечебном введении.

Установлено, что применение ИЛ-1β через 24 ч после введения 5-фторурацила, циклофосфида обладает более выраженным терапевтическим эффектом, чем его применение через 1 ч после введения этих препаратов. В частности, применение ИЛ-1β через 1 ч после введения цитотоксикантов не влияет на показатели выживаемости, средней продолжительности жизни погибших животных, функционально-метаболического статуса нейтрофилов, а порой ухудшает их (табл.).

Таблица

Выживаемость (%) и средняя продолжительность жизни (сут) белых беспородных мышей при внутрибрюшинном введении ИЛ-1β через 1 и 24 ч после применения циклофосфида в дозах 450, 500, 550 и 600 мг/кг

Доза, мг/кг	Группа	Количество животных в группе	Выживаемость за 30 сут, %	Средняя продолжительность жизни, сут
450 (0,8 ЛД ₅₀)	Контроль	9	88±11	6
	ИЛ-1 через 1 ч	9	67±17	4,7±1,8
	ИЛ-1 через 24 ч	9	88±11	10,0
500 (0,9 ЛД ₅₀)	Контроль	9	56±18	4,7±3,6
	ИЛ-1 через 1 ч	9	44±18	6±2,6
	ИЛ-1 через 24 ч	9	44±18	4,3±1,0
550 (1,0 ЛД ₅₀)	Контроль	9	67±17	5,7±1,8
	ИЛ-1 через 1 ч	9	22±14*	2,3±0,7*
	ИЛ-1 через 24 ч	9	67±17	8±3,3#
600 (1,1 ЛД ₅₀)	Контроль	9	11±11	6,1±1,3
	ИЛ-1 через 1 ч	9	11±11	3,3±1,1*
	ИЛ-1 через 24 ч	9	67±17*#	4±0,9

Примечание: * – различия по сравнению с 5-ФУ (контролем); # – по сравнению с группой животных, получивших ИЛ-1β через 1 ч, p < 0,05.

Применение ИЛ-1β через 1 ч после циклофосфида в дозе 0,8 ЛД₅₀ вызывает снижение числа лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови почти в 3 раза по сравнению с аналогичными показателями контроля, но не влияет на длительность лейкопенического синдрома.

Применение ИЛ-1β через 24 ч после введения цитотоксикантов снижает летальность затравленных животных, уменьшает глубину и длительность лейкопенического синдрома, снижает выраженность нарушений функционально-метаболического статуса нейтрофилов периферической крови.

Применение у крыс ИЛ-1β в дозе 50 мкг/кг через 24 ч после введения 5-фторурацила в дозе 1,3 ЛД₅₀ способствует увеличению числа лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови. Введение интерлейкина-1β через 24 ч после циклофосфида в дозе 0,8 ЛД₅₀ снижает глубину лейкопении, увеличивая число лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной крупы в 1,5–2 раза.

Выявлено, что при использовании ИЛ-1β для коррекции токсической лейкопении, вызванной введением 5-фторурацила, клеточность органов кроветворения, число стволовых клеток и зрелых форм гранулоцитов в костном мозге и селезенке, спонтанная и митоген-индуцированная пролиферативная активность спленоцитов у отравленных мышей на 7 сут после введения токсиканта были выше, чем аналогичные показатели у животных контрольной группы.

Обращает внимание разнонаправленность терапевтической эффективности ИЛ-1β при его применении через 1 ч после радиационного или токсического воздействия: при введении ИЛ-1β через 1 ч после радиационного воздействия отмечается не только предотвращение ранней постлучевой лейко-, лимфо- и нейтрофилопении, но и ускорение восстановления количества клеток белой крови в поздние сроки после облучения, однако применение ИЛ-1β по такой же схеме после введения цитотоксикантов увеличивает выраженность лейкопенического синдрома.

Выводы

1. В целях повышения эффективности системы профилактики и оказания медицинской помощи при радиационных и химических поражениях требуется дальнейшее изучение и обоснование оптимальных лечебно-профилактических схем применения ИЛ-1β при комбинированных (радиационно-химических) поражениях.

2. Необходимо продолжить проведение исследований по изучению эффективности комплексного применения гемостимулирующих препаратов с разными механизмами действия при различных вариантах радиационных и химических поражений, вызывающих угнетение кроветворения.

3. Перспективным видится оценка эффективности комплексного применения ИЛ-1β и колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ и др.) в экспериментах на крупных лабораторных животных.

Литература

1. Аветисов, Г.М. Руководство по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при крупномасштабных радиационных авариях / Г.М. Аветисов [и др.]. – М.: Защита, 2000. – 244 с.
2. Аклеев, А. В. Влияние синтетического пептида активного центра GM-CSF на восстановление гемопоэза у мышей C57Bl/6 после фракционированного облучения / А.В. Аклеев [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. Т. 54, № 2. – С. 117–126.
3. Васин, М.В. Противолучевые лекарственные средства / М.В. Васин. – М.: ГИУВ МО РФ, 2010. – 180 с.
4. Гребенюк, А.Н. Радиационные аварии: опыт медицинской защиты и современная стратегия фармакологического обеспечения / А.Н. Гребенюк [и др.] // Радиационная гигиена. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 53–57.
5. Гребенюк, А.Н. Сравнительное изучение эффективности генистеина, мексидола, литана и цитохрома С как средств профилактики и ранней терапии радиационных поражений / А.Н. Гребенюк [и др.] // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2013. – № 1 (41). – С. 102–106.
6. Легеза, В.И. Медицинские средства противорадиационной защиты: пособие для врачей / В.И. Легеза [и др.]. – СПб.: Лань, 2001. – 96 с.

7. Планирование медико-санитарного обеспечения населения при радиационной аварии на атомной электростанции: методические рекомендации. / под ред. Г.М. Аветисова. – 2-е изд., перераб. и доп.е – М.: Защита, 2006. – 77 с.
8. Рождественский, Л.М. Оценка лечебной эффективности отечественных препаратов Г-КСФ в опытах на облученных собаках / Л.М. Рождественский [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. Т. 53, № 1. – С. 47–54.
9. Салухов, В.В. Экспериментальное изучение влияния агониста тромбоцитарных рецепторов на гемостимулирующие свойства гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при костномозговом синдроме лучевой этиологии / В.В. Салухов [и др.] // Medline.ru. – 2012. Т. 13, № 4. – С. 1011–1016.
10. Салухов, В.В. Влияние интерлейкина-1 на противолучевую активность гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в эксперименте / В.В. Салухов [и др.] // Medline.ru. – 2012. Т. 13, № 4. – С. 1017–1023.
11. Самойлов, А.С. Ближайшие медицинские последствия радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (1949–1991 гг.) и Российской Федерации (1992–2014 гг.) / А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, В.Ю. Соловьев // Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии: тез. докл. Росс. научн. конф. – СПб., 2015. – С. 12.
12. Симбирцев, А.С. Генно-инженерные препараты цитокинов в токсикологии и радиобиологии / А.С. Симбирцев [и др.] // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: тез. докл. Росс. научн. конф. с междунар. участием. – СПб., 2011. – С. 10–11.
13. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. / А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2011. – 480 с.
14. Симбирцев, А.С. Перспективы разработки радиозащитных препаратов на основе рекомбинантного интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2008. – № 3 (23). – Прилож. 1. – С. 224–225.
15. Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений / под ред. проф. В.Д. Гладких. – М.: Комментарий, 2017. – 304 с.
16. Akiyama, M. Future perspective of radiobiological studies / M. Akiyama, N. Nakamura // Radiat. Res. – 1991. – Vol. 32, Suppl. – P. 394–395.
17. Hosseinimehr, S.J. Trends in the development of radioprotective agents / S.J. Hosseinimehr // Dr. Disc. Tod. – 2007. – № 12. – P. 794–805.
18. Landauer, M.R. Behavioral toxicity of selected radioprotectors / M.R. Landauer, H.D. Davis, K.S. Kumar // Adv. Space Res. – 1992. – Vol. 12, № 2–3. – P. 273–283.
19. Zhou, Y. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice / Y. Zhou, M. Mi // Radiat. Res. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 425–433.

V.V. Zatsepin, Yu.V. Shilov

Interleukin-1 β in the system of medical anti-radiation and anti-chemical protection

Abstract. An important task of modern medical radiobiology and toxicology is the search for effective medical means of anti-radiation and anti-chemical protection. Important is the development of drugs that would be effective not only for acute radiation exposure, but the lesions of toxic and highly toxic substances. These substances include a large group of compounds represented by hormones, growth factors and cytokines. Experimental evaluation of drugs from the groups of antioxidants, steroids and cytokines in the survival rate and life expectancy of animals irradiated with x-rays irradiation revealed their comparative radioprotective efficacy. Application of interleukin-1 β as a prophylactic and early therapeutic purpose with different variants of radiation exposure increases survival of irradiated animals, reduces the severity of post-irradiation hematopoietic depression; has a positive impact on the dynamics of the number and the functional-metabolic status of peripheral blood leukocytes of irradiated animals. Shown the therapeutic efficacy of interleukin-1 β in cases of poisoning by cytotoxicants with different mechanisms of cytotoxic action by criteria of survival rate, the severity of depression of hematopoiesis, the dynamics and the functional-metabolic status of peripheral blood leukocytes of animals. The results of the studies allow us to recommend further studies on the effectiveness of the integrated use of gemostimulating drugs with different mechanisms of action for various variants of radiation and chemical injuries that cause hematopoietic suppression. In particular, the evaluation of the effectiveness of the complex application of interleukin-1 β and colony-stimulating factors (G-CSF, GM-CSF, etc.) in experiments on large laboratory animals is promising.

Key words: radiation injury, prevention of radiation injuries, early therapy of radiation injuries, poisoning cytotoxic substances, antioxidants, steroids, cytokines, treatment of lesions of cytotoxicants, medical anti-radiation protection, medical anti-chemical protection, interleukin-1 β .

Контактный телефон: +7(981)783-20-44; email: zatsepin_vv@mail.ru