

DOI 10.22363/2312-797X-2022-17-2-210-220
УДК 612.414.017.1.019.08

Обзорная статья / Review article

Обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-2 при травматической болезни в ветеринарии

О.А. Гизингер Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
✉ OGizinger@gmail.com

Аннотация. Представлен анализ исследований о возможности использования рекомбинантного интерлейкина-2 при травматической болезни в ветеринарии. В анализ включались публикации из следующих баз данных: PubMed, MedLine, BIOSIS, CANCERLIT, CINAHL, CISCUM, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, NAPRALERT, с использованием 10 ключевых слов и их сочетаний, базы данных PubMed. Показано, что при травме любого генеза возникает иммунодефицитное состояние, связанное с дисбалансом Th1/Th2 цитокинов. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 восстанавливает продукцию эндогенного интерлейкина-2, обеспечивает адекватную целенаправленную медикаментозную коррекцию иммунных дисфункций, повышая клинико-иммунологическую эффективность терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: ветеринария, иммунитет, коррекция иммунных нарушений, животные, цитокины, интерлейкин-2, Ронколейкин, травматическая болезнь

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследования, представленные в статье, не финансировались производителем препарата Ронколейкин®. Статья не имеет рекламного характера.

История статьи: поступила в редакцию 11 апреля 2022 г., принята к публикации 16 мая 2022 г.

Для цитирования: Гизингер О.А. Обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-2 при травматической болезни в ветеринарии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. 2022. Т. 17. № 2. С.210—220. doi: 10.22363/2312-797X-2022-17-2-210-220

© Гизингер О.А., 2022

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/1>

Use of recombinant interleukin-2 in traumatic disease in veterinary medicine

Oksana A. Gizinger 

Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russian Federation
✉ OGizinger@gmail.com

Abstract. The article presents analysis of current information on the possibility of using recombinant interleukin-2 in traumatic disease in veterinary medicine. The analysis included publications from the following databases—PubMed, MedLine, BIOSIS, ToxiNet, CANCERLIT, CINAHL, CISCOP, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, and NAPRALERT, using 10 keywords and their combinations. It was shown that in trauma of any genesis, an immunodeficiency state occurs associated with an imbalance of Th1/Th2 cytokines. The use of recombinant interleukin-2 restores synthesis of endogenous interleukin-2, provides adequate targeted drug correction of immune dysfunctions, increasing the clinical and immunological effectiveness of therapeutic measures.

Key words: veterinary medicine, immunity, correction of immune disorders, animals, cytokines, interleukin-2, Roncoleukinum, traumatic disease

Conflicts of interest. The authors declared no conflicts of interest. The studies presented in this article were not funded by the producer of Roncoleukinum®. The article is not promotional.

Article history: Received: 11 April 2022. Accepted: 16 May 2022

For citation: Gizinger OA. Use of recombinant interleukin-2 in traumatic disease in veterinary medicine. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*. 2022;17(2):210—220. doi: 10.22363/2312-797X-2022-17-2-210-220

Важность иммуномодулирующей терапии в ветеринарии при травматической болезни

Травматизм — наиболее распространенная группа заболеваний из всех незаразных болезней животных, возникающих от погрешностей содержания, кормления, эксплуатации и транспортировки животных. На долю травматизма, который причиняет большой урон животноводству, приходится до 50 % общей заболеваемости незаразными болезнями. Как правило, травматизм — совокупность сходных травм у определенного вида животных с общими условиями содержания, кормления и эксплуатации. Изменение активности функций иммунной системы наблюдаются уже в первые минуты после травмы, а выраженность этих изменений и их продолжительность непосредственно зависит от силы и длительности воздействия повреждающего фактора, а также от степени повреждения тканей.

В ветеринарной медицине на протяжении длительного времени отсутствовало четкое представление об алгоритмах воздействия на иммунную систему с целью устранения дисбаланса цитокинов, восстановления количества и метаболического статуса клеток-продуцентов цитокинов, нормализации гомеостатического регулирования при лечении травм, репарации костной ткани, устранения иммунных нарушений. Количество публикаций об использовании препаратов, нормализующих иммунный ответ при различных патологических состояниях у животных, ограничен несколькими десятками статей 2017—2022 гг. в научных базах PubMed, MedLine, BIOSIS, CANCERLIT, CINAHL, CISCOM, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, NAPRALERT. Поиск проводился по 10 ключевым словам и сочетаниям: дефицит интерлейкина-2 у животных, ветеринария, животные, цитокины, интерлейкин-2, рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2), травматическая болезнь. Для сложного запроса в системе PubMed вводили параметры трех операторов (AND, OR, NOT). Для уточнения и увеличения количества информации автором были подробно проанализированы индексируемые в системе MEDLINE публикации типов: Bibliography (библиография), Classical Article (классическая работа), Clinical Trial (клинические испытания — включает все типы и фазы клинических испытаний), Controlled Clinical Trial (контролируемые клинические испытания), Guideline (руководство), Practice Guideline (клинические руководство), Review (обзор), Review of Reported Cases (описание случаев заболеваний), Review Literature (обзор литературы), Multicenter Study (многоцентровое исследование), Meta Analysis (метаанализ), Letter (Письма), Comment (комментарии).

На сегодняшний день знание иммунопатологических процессов в ветеринарии и умение влиять на механизмы и поляризацию иммунного ответа особенно востребованы в связи с формированием антибиотикорезистентности, ростом агрессивности патогенов, действием на организм животных факторов внешней среды, наличием нутриентных дефицитов, в т. ч. коферментов иммунных реакций. Вышеперечисленные обстоятельства обосновывают необходимость расширения возможностей для использования средств и методов, регулирующих работу иммунной системы животных, проведения исследований и на их основе формирования методических комплексов и лечебных алгоритмов. **Цель исследования** — проанализировать научные данные по особенностям иммунного статуса у животных с травматической болезнью и обосновать применение рИЛ-2 при травматической болезни в ветеринарии.

На сегодняшний день иммунологи и специалисты в области ветеринарной медицины уделяют пристальное внимание изучению состояния клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунитета при различных патологических состояниях у животных, в частности, при травматической болезни, значение и роль которой в общей структуре патологических состояний у животных не имеет тенденции к снижению в XXI в. [1].

Известно, что травма любого генеза сопровождается дисбалансом Th1/Th2 цитокинов, нарушением синтеза эйкозаноидов, альфа и бета дефензинов нейтрофильными гранулоцитами, количества и функционально-метаболического статуса

клеток адаптивного иммунитета [2]. Более того, при исследовании osteo- и иммуногенетических механизмов выявлена положительная корреляционная связь ($R=1,45$) и, соответственно, влияние врожденной и адаптивной системы клеточного и гуморального иммунитета на репаративные процессы в мягких и костных тканях, а также на весь характер течения периода репарации [3]. В формировании воспаления при травматической болезни особая роль отводится дисбалансу оппозитных групп цитокинов: интерлейкин ИЛ-2, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа ФНО- α , ИЛ-10. При травматической болезни дисбаланс системы цитокинов часто коррелирует с оксидативным стрессом и дезактивацией системы антиоксидантной защиты, что позволяет рассматривать эти процессы как компоненты единого механизма повреждения [4]. В условиях острой воспалительной реакции, вызванной повреждением тканевых структур, активные формы кислорода, вырабатываемые фагоцитами в процессе своего кислород-зависимого метаболизма, высвобождаются, формируя патологические изменения, итогом которых может быть оксидативный стресс, приводящий к структурной дезорганизации мембран клеток, усилению процессов пероксидации фосфолипидов клеточных мембран, гибели лимфоцитов путем апоптоза и формировании лимфопении [5]. Имеющиеся на сегодняшний день знания в области иммунологии травмы в ветеринарии и непосредственно по проблеме иммунокоррекции на этапе посттравматического восстановления у животных хоть и являются противоречивыми, но имеют доказательную базу, свидетельствующую в пользу применения иммуномодулирующих эффектов рекомбинантных цитокинов, в частности рИЛ-2 для оптимизации репаративного остеогенеза.

Роль интерлейкина-2 в модуляции иммунных реакций при травматической болезни

Интерлейкин-2 принимает участие в активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток: NK-клеток, моноцитов, дендритных клеток I типа [6]. Участвуя в активации субпопуляции клеток с фенотипом $CD3^+CD8^+$, он способствует выработке перфоринов, которые, полимеризуясь, формируют каналы в мембране клетки-мишени, через эти каналы в клетку-мишень входят ионы натрия, за ними вода, что приводит к гибели клетки в результате осмотического шока и предупреждает бактериальные осложнения при травматической болезни. Интерлейкин-2 регулирует выработку клетками с фенотипом $CD3^+CD8^+$ (Т-цитотоксическими лимфоцитами) специальных пептидов-гранзимов, которые входят в клетку-мишень через отверстие, подготовленное перфорином, и активируют каспазы — посредники апоптотического процесса, запускающие программируемую клеточную гибель. Влияние интерлейкина-2 на лиганд Fas-зависимого апоптоза-FasL приводит к активации Fas-зависимого каспазного механизма, предотвращающего бактериальные осложнения травматической болезни. Показана роль интерлейкина-2 в усилении активности и интенсивности фагоцитов, активации их поглотительных и переваривающих возможностей в отношении патогенов [5] (рис. 1, 2).

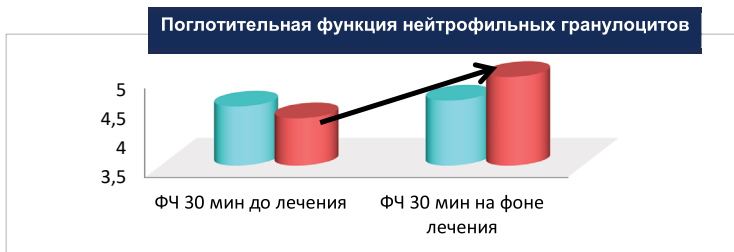


Рис. 1. Поглощительная активность нейтрофильных гранулоцитов при совместном культивировании с интерлейкином-2 in vitro, статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона). По материалам [5]

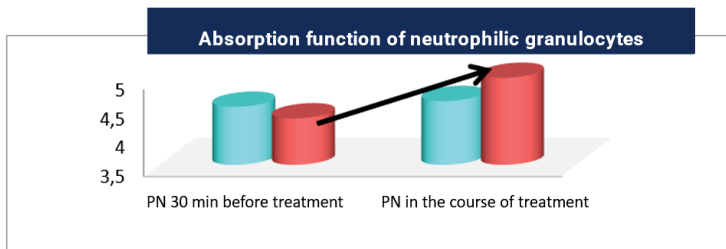


Fig. 1. Absorption activity of neutrophilic granulocytes during co-cultivation with interleukin-2 in vitro, statistical significance of differences from the indicators on the 0th day of the study (Wilcoxon test). According to [5]

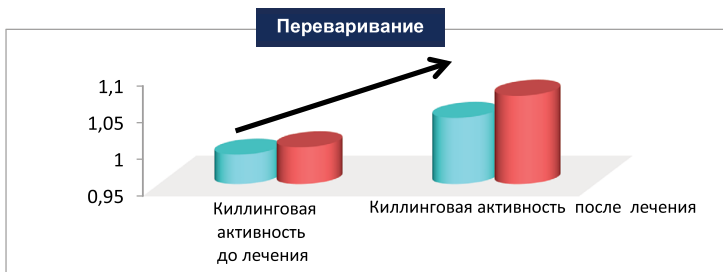


Рис. 2. Переваривающая способность нейтрофильных гранулоцитов при совместном культивировании с интерлейкином-2 in vitro, статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона). По материалам [5]

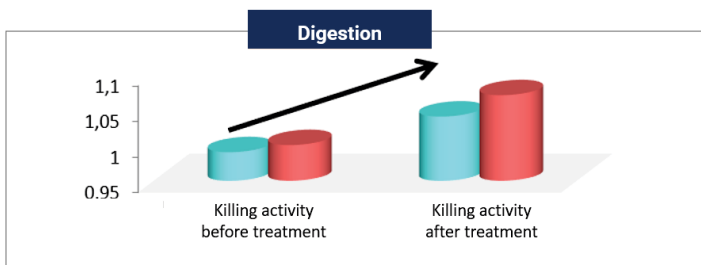


Fig. 2. Digestive capacity of neutrophilic granulocytes during co-cultivation with interleukin-2 in vitro, statistical significance of differences from the indicators on the 0th day of the study (Wilcoxon test). According to [5]

Показано, что интерлейкин-2 участвует в процессах преодоления оксидативного стресса, который является следствием дисбаланса прооксидантных систем и активности ферментов антиоксидантной защиты. Нейтрофильные гранулоциты, подвергнутые *in vitro* окислительному стрессу, вызывают гипореактивность Т-лимфоцитов, при этом активные формы кислорода и метаболиты азота, действуя непосредственно на TCR рецепторы Т-лимфоцитов, вызывают гибель клеток посредством Fas-зависимого апоптоза. Совместное культивирование нейтрофильных гранулоцитов, выделенных из периферической крови, подвергшихся окислительному стрессу, и интерлейкина-2 не только не приводит к гибели Т-лимфоцитов, а вызывает состояние гипореактивности у 23 % клеток, по данным цитофлюорометрического анализа [4].

Возможности рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина®) в репарации костной ткани и терапии бактериальных осложнений

Активная субстанция рИЛ-2 (Ронколейкин®) — рекомбинантный дрожжевой полипептид, состоящим из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,3 кДа. Ронколейкин® применяют в комплексной терапии сельскохозяйственных, домашних, диких и экзотических животных. Лицензия № 12517-ЛС-П выдана Министерством промышленности и торговли РФ 10 июля 2013 г., срок действия лицензии — бессрочно.

Препарат активирует процессы репарации и регенерации тканей [6]. Выявление возможностей данного препарата особенно важно при тяжелой патологии костной ткани, когда применение традиционных иммуномодуляторов, например, препаратов, индуцирующих фагоцитарные реакции, активаторов функционально-метаболического статуса фагоцитов или индукторов эндогенного синтеза цитокинов становится невозможным из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы и снижения адаптационного потенциала иммунных клеток. В пользу выбора рекомбинантного интерлейкина-2 как препарата для комплексной терапии травматической болезни свидетельствует то, что его применение эффективно и безопасно по сравнению с неспецифическими иммуномодуляторами, применяемыми в ветеринарии [9—12]. Это объясняется выраженной селективностью действия, обусловленной наличием специфических рецепторов на клетках-мишенях для этого цитокина [7].

Для предупреждения бактериальных осложнений рИЛ-2 применяют в комплексной терапии инфекционно-деструктивных процессов в костной ткани: 2...3 инъекции из расчета 10 000 МЕ/кг с интервалом 24...48 ч. При тяжелом состоянии животного курс можно повторить через 30 дней.

По данным В.А. Косинец (Витебский государственный медицинский университет), применение рИЛ-2 в послеоперационном периоде способствовало снижению воспалительной реакции, о чем свидетельствовало смещение маргинального пула нейтрофильных гранулоцитов в сторону клеток лимфоцитарного ряда [8]. А.С. Джабраиловой с соавторами выполнены исследования *in vivo* и морфофунк-

ционального состояния организма у экспериментальных животных с переломами трубчатых костей, предложен системный научно обоснованный подход к вопросам эффективной организации репаративного остеогенеза на основе анализа структуры и функциональных механизмов иммуноморфологической обеспеченности, регулирования и контроля процессов репарации [9].

В исследовании А.С. Джабраиловой показано, что вводимый в организм животного рИЛ-2 восполняет дефицит эндогенного одноименного цитокина и может способствовать:

- процессам распознавания антигена комплексами МНС I и МНС II, что усиливает пролиферацию и дифференцировку Th(0) в направлении Th(1); восстанавливает баланс оппозитных (провоспалительных/противовоспалительных) групп цитокинов.

- повышению цитолитической активности НК клеток, моноцитов, продукции антител, что наряду с обеспечением стабильной жесткой фиксации на протяжении всего периода лечения позволяет сократить сроки консолидации отломков в среднем на 7...10 сут. [9].

По результатам анализа качественных и количественных различий в цитограммах животных, проведенных М.А. Куцоля, была установлена высокая активность нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов у травмированных крыс, получавших иммунотерапию. Сопоставление результатов исследований, проведенных различными авторами в 2000—2020-х гг., позволяет утверждать, что аппликация на рану, подкожная инъекция или введение рИЛ-2, или сочетание всех трех способов введения при лечении животного с травматической болезнью приводит к сходным позитивным цитологическим изменениям (табл. 1).

Таблица 1

Влияние рИЛ-2 на заживление раны in vivo, по данным [10]

№	Способ местного лечения заживающей раны через 10 дней после операции	Величина структур заживающей раны, мкм (M±m)			
		Струп	Лейкоцитарный вал	Грануляционная ткань	Протяженность эпителия
1	0,9 % раствора NaCl: аппликации 1 мл на рану + 1 мл п/к; n = 10 крыс (контроль)	213,5± 15,9	82,2 ± 6,2	750,6 ± 27,2	768,3 ± 53,1
2	Рекомбинантный интерлейкин-2: аппликации 1 мл (50000 МЕ) на рану + 0,5 мл (20000 МЕ/кг) п/к; n = 12 крыс	190,0 ± 16,2	53,1 ± 6,2*	1077,1 ± 34,6*	994,2 ± 43,1*
3	Рекомбинантный интерлейкин-2: аппликации 1 мл (25000 МЕ) на рану + 0,5 мл (20000 МЕ/кг) п/к; n=12 крыс	173,7 ± 14,9*	49,2 ± 5,2*	1118,7 ± 39,7*	972,1 ± 49,2*

Примечание. *Различия по отношению к данным серии № 1 достоверны при $p \leq 0,001$ (использован критерий Стьюдента).

Effect of rIL-2 on wound healing in vivo, according to [10]

№	Method of local treatment of wound 10 days after surgery	The size of the structures of the healing wound, μm ($M \pm m$)			
		Scab	Leukocyte shaft	Granulation tissue	Epithelium length
1	0.9 % NaCl solution: 1 ml applications on the wound + 1 ml s.c.; n = 10 rats (control)	213.5 \pm 15.9	82.2 \pm 6.2	750.6 \pm 27.2	768.3 \pm 53.1
2	Recombinant interleukin-2: 1 ml (50,000 IU) applications on the wound + 0.5 ml (20,000 IU/kg) s.c.; n = 12 rats	190.0 \pm 16.2	53.1 \pm 6.2*	1077.1 \pm 34.6*	994.2 \pm 43.1*
3	Recombinant interleukin-2: 1 ml (25,000 IU) applications on the wound + 0.5 ml (20,000 IU/kg) s.c.; n=12 rats	173.7 \pm 14.9*	49.2 \pm 5.2*	1118.7 \pm 39.7*	972.1 \pm 49.2*

Note: *Differences in relation to the data of series No. 1 are significant at $p \leq 0.001$ (Student's t-test was used).

Опыты, проведенные на модели заживления полнослойного дефекта кожи у крыс, показали, что рИЛ-2 влияет на онтогенез фибробластов: увеличивается скорость их дифференцировки, в результате чего в грануляционной ткани преобладают их зрелые формы, активно синтезирующие коллаген.

В результате проведенного исследования показано, что патогенетическая терапия с применением рИЛ-2 характеризуется противовоспалительным и противоотечным эффектом, стимулирует пролиферацию клеток и способствует коллагенообразованию. В итоге это приводит к активации репаративных процессов и сокращению сроков заживления раны, в среднем, на 3—4 сут. И.Ю. Гессе проведено исследование морфофункционального состояния организма у животных с травмами конечностей *in vivo* и клиничко-рентгенологический мониторинг спонтанно травмированных собак с переломами с патогенетической терапии рИЛ-2 (табл. 2).

Таблица 2

Влияние рИЛ-2 на репаративный остеогенез. По данным [11]

№	Клинические показатели	Лабораторные показатели
1.	Снижение уровня эндотоксикоза	Уменьшение значений скорости оседания эритроцитов (СОЭ)
2.	Эритропоэтическая активность рИЛ-2	Увеличение числа эритроцитов на 23 % в сравнении с ранним послеоперационным периодом
3.	Противовоспалительная активность рИЛ-2	Нормализация соотношения различных форм нейтрофильных гранулоцитов
4.	Иммуномодулирующее влияние рИЛ-2	Снижение содержания ИЛ-4 в более ранние сроки Нормализация уровня ФНО- α Поддержание уровня ИФН- γ
5.	Остеоиндуцирующая способность рИЛ-2	Активация остеобластов, минерализация костного матрикса. Нормализация содержания ионизированного и общего кальция и неорганического фосфора
6.	Восстановление функциональных свойств конечностей	Сокращение длительности консолидации отломков в 1,4 раза
<p>Схема патогенетической терапии рИЛ-2: подкожно в дозе 20000 МЕ/кг живой массы в 1-, 3-, 5- и 7-е сутки лечения.</p>		

Effect of rIL-2 on reparative osteogenesis. According to [11]

№	Clinical indicators	Laboratory indicators
1.	Reducing endotoxemicosis	Decreased erythrocyte sedimentation rate (ESR)
2.	rIL-2 erythropoietic activity	Increase in the number of erythrocytes by 23 % compared with the early postoperative period
3.	rIL-2 anti-inflammatory activity	Normalization of the ratio of various forms of neutrophilic granulocytes
4.	rIL-2 immunomodulating effect	Decreased content of IL-4 at an earlier date Normalization of TNF- α level Maintaining IFN- γ level
5.	rIL-2 osteoinducing ability	Activation of osteoblasts, mineralization of the bone matrix Normalization of the content of ionized and total calcium and inorganic phosphorus
6.	Functional limb restoration	Reducing the duration of fragment consolidation by 1.4 times
Scheme of pathogenetic therapy of rIL-2: subcutaneously at a dose of 20,000 IU/kg of body weight on the 1st, 3rd, 5th and 7th days of treatment.		

И.Ю. Гессе доказано повышение функциональной активности эритроцитов и появление их новых пулов в первые десять суток в послеоперационный период при комплексной терапии с использованием рИЛ-2, что подтверждает эритропоэтическую активность рекомбинантного интерлейкина-2 [12]. Важность применения лабораторных методов исследования, использования препаратов, влияющих на факторы иммунной системы у животных, подтверждены рядом российских и зарубежных авторов [13–15].

Заключение

Анализ литературных данных подтверждает необходимость оценки состояния клеточного и гуморального иммунитета животных с травмами различной степени тяжести. Приведенные авторами данные свидетельствуют о клинических, биохимических, иммунологических изменениях у травмированных животных. На основании экспериментального моделирования, комплекса клинических, биохимических и иммунологических исследований, проведенных исследователями на протяжении последних десятилетий, авторы научно обосновали положения о возможности стимуляции репаративного остеогенеза при переломах посредством применения в комплексной терапии цитокинов с регуляторным направлением действия и использованием патогенетической терапии рекомбинантного интерлейкина-2.

Применение рИЛ-2 способствует уменьшению выраженности воспалительной реакции, ускорению очищения ран, их грануляции и эпителизации. На фоне перечисленных изменений происходит уменьшение отека и купирование сосудистых нарушений. За счет активации цитокиновой регуляции, девиации направлении иммунных реакций, активации TLR на поверхности иммунных клеток реализуется пролиферативный и регенерирующий эффекты рИЛ-2, что делает его препаратом выбора в комплексной терапии травматической болезни и профилактики бактериальных осложнений у животных.

Библиографический список

1. Evans S.W., Whicher J.T. The Cytokines: physiological and pathological aspects // *Adv. Clin. Chem.* 1993. Vol. 30. P. 1—88. doi: 10.1016/S 0065-2423(08)60194-8
2. Hauser C.J., Lagoo S., Lagoo A., Hale E., Hardy K.J., Barber W.H., Bass J.D., Poole G.V. Human peripheral mononuclear cells do not show proinflammatory patterns of cytokine transcription in early trauma: preliminary report // *Shock*. 1995. Vol. 4. № 4. P. 247—250. doi: 10.1097/00024382-199510000-00003
3. Ertel W., Keel M., Bonaccio M., Steckholzer U., Gallati H., Kenney J.S., Trentz O. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome // *J. Trauma*. 2005. Vol. 39. № 5. P. 879—885. doi: 10.1097/00005373-199511000-00011
4. Pereda J., Sabater L., Aparisi L., Escobar J., Sandoval J., Viña J., López-Rodas G., Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis // *Curr Med Chem*. 2006. Vol. 13. № 23. P. 2775—2787. doi: 10.2174/092986706778522011
5. Егорова В.Н., Бабаченко И.В., Гизингер О.А., Тумов К.С. Лимфопения как показание к применению рекомбинантного интерлейкина-2 // *Терапевт.* 2020. № 8. С. 32—54. doi: 10.33920/MED-12-2008-04
6. Байрамкулов Э.Д. Оптимизация диагностики, комплексного лечения и реабилитации больных с синдромом диабетической стопы: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2019. 24 с.
7. Havran W.L., Kim D.K., Moldwin R.L., Lancki D.W., Fitch F.W. Interleukin-2 differentially regulates IL-2 receptors on murine cloned cytolytic and helper T cells // *Clin Immunol Immunopathol.* 1986. Vol. 39. № 3. P. 368—378. doi: 10.1016/0090-1229(86)90165-0
8. Косинец В.А. Влияние интерлейкина-2 на структурное состояние тонкой кишки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните // *Новости хирургии.* 2014. Т. 22. № 6. С. 643—648. doi: 10.18484/2305-0047.2014.6.643
9. Джабраилова А.С., Луцай В.И. Использование иммуностимуляторов как метод активизации репаративного остеогенеза // *Молодой ученый.* 2019. № 50 (288). С. 57—59. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/288/65255/> Дата обращения: 10.04.2022.
10. Куцоля М.А. Характеристика клеточного состава грануляционной ткани при применении иммунокорректора «Ронколейкин» // *Морфология.* 2008. Т. 133. № 2. С. 75.
11. Гессе И.Ю. Иммуноморфологические аспекты цитокиновой оптимизации репаративного остеогенеза у собак в условиях внешней стержневой фиксации: автореф. дисс. ... канд. вет. наук. Саратов, 2008. 22 с.
12. Гессе И.Ю. Динамика иммуноморфологических показателей при различных способах оптимизации остеогенеза в условиях экстерналистержневой фиксации // *Вавиловские чтения: Матер.* Саратов, 2006. С. 14—17.
13. Puddu P., Carollo M., Pietraforte I., Spadaro F., Tombesi M., Ramoni C., Belardelli F., Gessani S. IL-2 induces expression and secretion of IFN-gamma in murine peritoneal macrophages // *J Leukoc Biol.* 2005. Vol. 78. № 3. P. 686—695. doi: 10.1189/jlb.0105035
14. Анников В.В. Оценка состояния клеточного и гуморального иммунитета травматологически больных животных при имплантации стержневых остеофиксаторов, обогащенных лантаном методом термоокисидирования // *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии.* 2012. Т. 2. № 4. С. 94—97.
15. Деревянченко В.В., Анников В.В. Клинико-гемо-биохимические изменения при имплантации остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана // *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии.* 2013. № 4. С. 30—36.

References

1. Evans SW, Whicher JT. The Cytokines: physiological and pathological aspects. *Adv Clin Chem.* 1993; 30:1—88. doi: 10.1016/S 0065-2423(08)60194-8
2. Hauser CJ, Lagoo S, Lagoo A, Hale E, Hardy KJ, Barber WH, et al. Human peripheral mononuclear cells do not show proinflammatory patterns of cytokine transcription in early trauma: a preliminary report. *Shock.* 1995;4(4):247—250. doi: 10.1097/00024382-199510000-00003
3. Ertel W, Keel M, Bonaccio M, Steckholzer U, Gallati H, Kenney JS, Trentz O. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome. *J Trauma.* 2005;39(5):879—885. doi: 10.1097/00005373-199511000-00011

4. Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Viña J, López-Rodas G, Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem*. 2006;13(23):2775—2787. doi: 10.2174/092986706778522011
5. Egorova V, Babachenko IV, Gizinger OA, Titov KS. Lymphopenia as an indication for the use of recombinant interleukin-2. *Terapevt*. 2020;(8):32—54. (In Russ.) doi: 10.33920/MED-12-2008-04
6. Bayramkulov ED. *Optimizatsiya diagnostiki, kompleksnogo lecheniya i reabilytatsii bol'nykh s sindromom diabeticheskoi stopy* [Optimization of diagnosis, complex treatment and rehabilitation of patients with diabetic foot syndrome]. Sciences. Perm; 2019. (In Russ.)
7. Havran WL, Kim DK, Moldwin RL, Lancki DW, Fitch FW. Interleukin-2 differentially regulates IL-2 receptors on murine cloned cytolytic and helper T cells. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986;39(3):368—378. doi: 10.1016/0090-1229(86)90165-0
8. Kosinets VA. The effects of interleukin-2 on the small intestine structural state in experimental generalized purulent peritonitis. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(6):643—648. (In Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2014.6.643
9. Dzhabrailova AS, Lutsai VI. The use of immunostimulants as a method of activating reparative osteogenesis. *Molodoi uchenyi*. 2019;(50):57—59. (In Russ.)
10. Kutsoly MA, Petrova MB. Lighthoptical characteristic of the granulation tissue after using immunocorrector «Roncoleukinum». *Morphology*. 2008;133(2): 75. (In Russ.)
11. Hesse IY. *Immunomorfologicheskie aspekty tsitokinovoi optimizatsii reparativnogo osteogeneza u sobak v usloviyakh vneshnei sterzhnevoi fiksatsii* [Immunomorphological aspects of cytokine optimization of reparative osteogenesis in dogs under conditions of external rod fixation]. Saratov; 2008. (In Russ.)
12. Hesse IY. Dynamics of immunomorphological parameters in various methods of optimizing osteogenesis under conditions of external rod fixation. In: *Vavilovskie chteniya: conference proceedings*. Saratov; 2006. p.14—17. (In Russ.)
13. Puddu P, Carollo M, Pietraforte I, Spadaro F, Tombesi M, Ramoni C, et al. IL-2 induces expression and secretion of IFN- γ in murine peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol*. 2005;78(3):686—695. doi:10.1189/jlb.0105035
14. Annikov VV. Assessment of the state of cellular and humoral immunity in traumatologically ill animals during implantation of rod osteofixators enriched with lanthanum by the method of thermal oxidation. *Issues of Legal Regulation in Veterinary Medicine*. 2012;(4–2):94—97. (In Russ.)
15. Derevyanchenko VV, Annikov VV. Clinical and hemo-biochemical changes during implantation of osteofixators from nanomodified titanium dioxide. *Issues of Legal Regulation in Veterinary Medicine*. 2013;(4):30—36 (In Russ.)

Об авторе:

Гизингер Оксана Анатольевна — доктор биологических наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Российская Федерация, 117049, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: OGizinger@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9302-0155

About author:

Gizinger Oksana Anatolyevna — Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Microbiology and Virology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 8 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117049, Russian Federation; e-mail: OGizinger@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9302-0155