



## СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ

### AGRICULTURE

УДК 619:615.849:616-001.28

DOI 10.30914/2411-9687-2024-10-3-209-219

#### ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОЛИПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ЛЕТАЛЬНО ОБЛУЧЕННЫХ КРОЛИКАХ

*Р. Р. Гайнуллин, Э. М. Плотникова, М. М. Шакуров, Р. Н. Низамов*

*Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности,  
г. Казань, Российская Федерация*

**Аннотация. Введение.** Достоинство липосом как носителей лекарственных средств очевидно: полученные из природных фосфолипидов липосомы полностью деградируемы и биосовместимы: пригодны для включения в них многих фармакологических агентов, в том числе ферментов, гормонов, витаминов, биологически активных веществ, антигенов и антител, в том числе и глобулинов. Липосомы, полученные по методу обращения фаз, в наибольшей степени предохраняют противорадиационные иммуноглобулины от разрушения. Нами разработана технология получения липосомального иммуноглобулина на основе фосфолипидов животного происхождения и изучена его лечебная эффективность на лабораторных животных.

**Цель:** испытание терапевтического потенциала липосомальной формы противорадиационного иммуноглобулина на лабораторных животных. **Материалы и методы.** Для проведения исследований использовали лабораторных животных – взрослых кроликов породы «Шиншилла» обоего пола живой массой 2,0–2,5 кг. Животных разделили на 3 группы по 10 голов в каждой. Моделирование острой лучевой болезни тяжелой степени осуществляли путем внешнего облучения на гамма-установке «Пума» с источником ионизирующего излучения  $Cs^{137}$  в летальной дозе – 11 Гр (ЛД<sub>100/30</sub>). Животным 1 группы испытуемый препарат вводили однократно, подкожно в объеме 1 см<sup>3</sup> через 24 ч после облучения. Облученным животным 2 группы препарат не вводили, они служили контролем облучения; животные 3 группы служили биологическим контролем (не облучали, препарат не вводили). В течение 30 сут за всеми животными вели клиническое наблюдение. Степенью оценки эффективности действия препарата служили цитологические, биохимические, гематологические показатели. Также была проведена оценка по показателям выживаемости и средней продолжительности жизни животных. **Результаты исследования, обсуждения.** Испытуемый препарат оказывал радиозащитное действие на летально облученных кроликов, обеспечивая 80 % выживаемость при его лечебном применении. Однократное подкожное введение испытуемого препарата через 24 ч после радиационного воздействия оказывало гемо- и миелопротекторное действие, предотвращая гибель миелокариоцитов, клеток эритроидного, гранулоцитарного и лимфоидного ряда в костном мозге. **Заключение.** Данные биологических экспериментов указывают на эффективность терапевтического применения иммунолипосомального препарата при гамма-облучении животных.

**Ключевые слова:** иммунолипосомальный препарат, лечение, острая лучевая болезнь, каталаза, интерлейкин 1, гематологические показатели, выживаемость, биохимические показатели

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Изучение терапевтической эффективности иммунолипосомального препарата на летально облученных кроликах / Р. Р. Гайнуллин, Э. М. Плотникова, М. М. Шакуров, Р. Н. Низамов // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2024. Т. 10. № 3. С. 209–219. DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2024-10-3-209-219>

**STUDYING THE THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF AN IMMUNOLIPOSOMAL DRUG  
ON FATALLY IRRADIATED RABBITS****R. R. Gainullin, E. M. Plotnikova, M. M. Shakurov, R. N. Nizamov***Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russian Federation*

**Abstract. Introduction.** The advantage of liposomes as drug carriers is obvious: liposomes obtained from natural phospholipids are completely degradable and biocompatible: they are suitable for inclusion of many pharmacological agents, including enzymes, hormones, vitamins, biologically active substances, antigens and antibodies, including globulins. Liposomes obtained by the phase inversion method protect antiradiation immunoglobulins from destruction to the greatest extent. We have developed a technology for obtaining liposomal immunoglobulin based on phospholipids of animal origin and studied its therapeutic efficacy in laboratory animals. **Purpose:** testing the therapeutic potential of the liposomal form of antiradiation immunoglobulin on laboratory animals. **Materials and methods.** For the studies, we used laboratory animals – adult Chinchilla rabbits of both sexes, weighing 2.0–2.5 kg. The animals were divided into 3 groups of 10 animals each. Modeling of acute radiation sickness of severe degree was carried out by external irradiation on the gamma-installation “Puma” with the source of ionizing radiation Cs137 in a lethal dose of 11 Gy (LD100/30). Animals of the 1st group were administered the test drug once, subcutaneously in a volume of 1 cm<sup>3</sup> 24 hours after irradiation. Irradiated animals of the 2nd group were not administered the drug, they served as a control of irradiation; animals of the 3rd group served as a biological control (not irradiated, the drug was not administered). For 30 days, all animals were clinically observed. The degree of evaluation of the effectiveness of the drug action was served by cytological, biochemical, hematological indices. An assessment was also made by the survival rates and average life expectancy of animals. **Results of the study, discussion.** The test drug had a radioprotective effect on lethally irradiated rabbits, providing 80 % survival with its therapeutic use. A single subcutaneous administration of the test drug 24 hours after radiation exposure had a hemo- and myeloprotective effect, preventing the death of myelokaryocytes, erythroid, granulocytic and lymphoid cells in the bone marrow. **Conclusion.** The data from biological experiments indicate the effectiveness of the therapeutic use of the immunoliposomal drug during gamma irradiation of animals.

**Keywords:** immunoliposomal drug, treatment, acute radiation sickness, catalase, interleukin 1, hematological parameters, survival, biochemical parameters

The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Gainullin R. R., Plotnikova E. M., Shakurov M. M., Nizamov R. N. Studying the therapeutic effectiveness of an immunoliposomal drug on fatally irradiated rabbits. *Vestnik of the Mari State University. Chapter “Agriculture. Economics”*, 2024, vol. 10, no. 3, pp. 209–219. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2024-10-3-209-219>

**Введение**

Проблема биологической и других форм защиты микроорганизма от ионизирующей радиации имеет наиважнейшее значение существования его в земной экосистеме и с каждым годом приобретает все большую актуальность с учетом расширяющихся сфер использования источников ионизирующих излучений в различных отраслях народного хозяйства и, конечно же, с продолжающимся на сегодняшний день влиянием трагических техногенных последствий прошлых лет. Это демонстрирует немаловажное значение комплексной, физической (экранирование, сокращение времени пребывания в опасных зонах), фар-

макологической с использованием химических и биологических радиопротекторов и других форм защиты [1; 2; 3; 4; 10].

На сегодняшний день создано и создается значительное количество противорадиационных препаратов различного механизма действия. Современный этап развития медико-биологических исследований характеризуется интенсивным развитием иммунологии и глубоким проникновением иммунологических концепций и методов в радиобиологию. Система иммунитета участвует в ряде физиологических и патофизиологических процессов, направленных на поддержание гомеостаза. Нарушения в иммунной системе обуславливают

развитие иммунодефицитов, инфекционных осложнений, нарушении гемопоэза, формирования новообразований, ускорение старения [5; 6; 7; 11; 12; 14; 20]

Согласно гипотезе, разработанной Ивановым А. А., 1987, в первые часы после облучения происходит интенсивное образование токсических продуктов тканевого распада (аутоантигенов, анафилоксинов, вазоактивных аминов), участвующих в развитии пост радиационного апоптоза. Радиомодифицирующий эффект достигается путем введения в пораженный организм противотканевых антител, сывороточных иммуноглобулинов [9].

С учетом перспективности иммунотерапии при радиационном поражении сотрудниками ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» были проведены исследования и разработан способ получения и применения противолучевой сыворотки для лечения радиационных поражений организма<sup>1</sup>.

Суть способа заключалась в том, что противолучевую сыворотку получали путем 2-кратного облучения свиней, овец, лошадей на гамма-установке в дозах 50–100 Р (1-я стадия облучения) и 300–450 Р (2-я стадия). Через 3 дня проводили эксфузию крови облученных доноров с последующим определением содержания белка и доведением его концентрации до 25–30 мг/мл. Для лечения больных острой лучевой болезнью животных противолучевую сыворотку вводили однократно в дозах 100–125 мг/кг массы тела молодым и 200–250 мг/кг взрослым в течение первых 10 сут после облучения. Однако, как выяснилось в последующем, недостатком способа получения и лечения противолучевой лечебной сыворотки являлся большой расход дорогостоящего лечебного препарата: эффективная лечебная доза для крупных животных (живой массой 200–500 кг) сыворотки составляла 200–500 мл на животное, что выглядело весьма неэкономично.

С учетом этого были проведены исследования по оптимизации лечебной дозы противолучевой сыворотки, и в результате сотрудниками ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (Низамов Р. Н., Конюхов Г. В., Тарасова Н. Б. и др.) была разработана технология получения противорадиационного иммуноглобулина путем высаливания сульфатом ам-

мония иммуноглобулиновой фракции противолучевой сыворотки. Полученную фракцию LgG стандартизировали по белку до 10 %-й концентрации (100 мг/кг) и с лечебной целью вводили больным острой лучевой болезнью животным в дозах 40–60 мл однократно, подкожно в течение первых 10 сут после облучения.

Несмотря на очевидный прорыв в технологии препаратов лечения острой лучевой болезни иммуноглобулинами, сочетающих в себе последние достижения науки, они еще не могут занять ведущее место в иммунотерапии. Это связано с тем, что иммуноглобулин, введенный подкожно, теряет 50 %-ую активность в процессе метаболизма препарата в месте введения (длительное всасывание и инактивация тканевыми ферментами и защита макрофагами), что затрудняет доставку иммунотропного средства к пораженным радиацией клеткам-мишеням (стволовым клеткам костного мозга, иммунопоэтическим клеткам – моноцитам, лимфоцитам, спленоцитам и др.), являющихся детерминантами выживаемости при острой лучевой болезни.

Последние десятилетия ознаменованы значительными успехами ученых в области создания инновационных препаратов, содержащих системы адресной доставки или системы направленного транспорта «действующих» веществ. Одним из таких средств являются липосомы [15; 19; 21]. При этом немаловажной задачей является обеспечение локального воздействия и снижение негативного влияния на организм в целом. На сегодняшний день липосомы активно и весьма эффективно используются в медицине в качестве носителей биологически активных веществ [16; 17]. Липосомальные формы препаратов имеют значительные преимущества в отличие от их нативных форм. Среди них можно выделить защиту лекарственных веществ от деградации здоровых клеток организма от токсического действия лекарственных веществ (к примеру в случаях борьбы со злокачественными образованиями). Липосомы способны проявлять нацеленную специфичность за счет селективного проникновения из крови в ткани и клетки организма, изменять фармакокинетику лекарственных препаратов, повышая их фармакологическую эффективность и биодоступность [18].

Научная концепция создания «волшебной пули», препарата, который при введении в организм больного сам найдет и убьет возбудителя

<sup>1</sup> Патент RU N 2169572, С2 А6 ПК 35/28 от 27.06.2001  
Способ лечения радиационных поражений организма и способ получения препарата для лечения радиационных поражений / Авилов В. М., Равилов А.З. и [др.].

болезни, не нанося ущерба пациенту, предполагает, что одна часть молекулы должна состоять из фрагмента, распознающего и связывающего цель, а вторая – должна обеспечивать терапевтическое действие на эту цель. С открытием антител, нацеливающих молекулы с высокой специфичностью к лиганду, концепция «волшебной пули» была успешно реализована с различными иммуноцелевыми лекарственными веществами – иммуноконъюгатами, включающие иммунотоксины, иммунотерапевтические конъюгаты и иммунонацеленные системы доставки лекарственных веществ [8].

Вышеназванные иммуноконъюгаты в настоящее время получены, в основном, для лечения больных раком, сахарным диабетом и как антиоксидантные препараты на фоне поражения системы антиоксидантной защиты. Что касается применения иммунолипосомальных препаратов при радиационных поражениях, то в доступной литературе мы их не встречали.

С учетом актуальности проблемы и отсутствием препаратов на основе липосом в радиобиологии, мы проводили эксперименты по разработке радиозащитных препаратов на основе липосом, и в результате сотрудниками отделения радиобиологии ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» были получены липосомы с инкапсулированными в них специфическими противорадиационными иммуноглобулинами-липосомальная форма противорадиационного иммуноглобулина.

В связи с этим целью настоящего этапа исследований явилось испытание терапевтического потенциала липосомальной формы противорадиационного иммуноглобулина на лабораторных животных.

### Материалы и методы

Для проведения исследований использовали лабораторных животных – взрослых кроликов породы «Шиншилла» обоего пола, живой массой 2,0–2,5 кг. Животных разделили на 3 группы по 10 голов в каждой. Моделирование острой лучевой болезни тяжелой степени осуществляли путем внешнего облучения на гамма-установке «Пума» с источником ионизирующего излучения  $Cs^{137}$  в летальной дозе – 11 Гр ( $LD_{100/30}$ ). Животным 1 группы испытуемый препарат вводили однократно, подкожно в объеме 1 см<sup>3</sup> через 24 ч после облучения. Облученным животным 2 группы препарат не вводили, они служили кон-

тролем облучения; животные 3 группы служили биологическим контролем (не облучали, препарат не вводили). В течение 30 сут за всеми животными вели клиническое наблюдение. Степенью оценки эффективности действия препарата служили цитологические, биохимические, гематологические показатели. Также была проведена оценка по показателям выживаемости и средней продолжительности жизни животных. Цитологические исследования проводили путем подсчета общего количества клеток костного мозга – миелокариоцитов, а также содержания клеток гранулоцитарного, лимфоидного и эритроцитарного ряда. Гематологические исследования периферической крови осуществляли путем определения количественного содержания эритроцитов, лимфоцитов, лейкоцитов. Биохимические показатели оценивали по содержанию каталазы, интерлейкина ИЛ-1.

Для исследований периферическую кровь брали из ушной вены, а пунктат для исследования костного мозга – из бедренных костей. Морфологические исследования периферической крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Mythic 18. Клеточность костного мозга (общее количество клеток костного мозга – миелокариоцитов, содержание эритроидных, гранулоцитарных и лимфоидных клеток) определяли в «Гемотест» по Д.С. Сачилович, 2019. Оценку каталазной активности проводили по [13]. Уровень синтеза ИЛ-1 определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов цитокинов и моноклональных антицитокиновых антител производства ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Определение в сыворотке крови облученных животных радиоиндуцированных токсических соединений осуществляли с использованием антительного бентонитового диагностикума разработанного сотрудником отделения радиобиологии (Р. Р. Гайнуллин) ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (ТУ 21.10.60-011-00492374-2023).

Полученные результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием параметрических методов с применением программы Microsoft Excel 2012.

### Результаты исследования

Результаты радиозащитной эффективности иммунолипосомального препарата по критериям выживаемости и средней продолжительности жизни (СПЖ) кроликов представлены в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

**Выживаемость летально облученных в дозе 11,0 Гр кроликов на фоне лечебного применения иммунолипосомального препарата / Survival rate of lethally irradiated rabbits at a dose of 11.0 Gy during the therapeutic use of an immunoliposomal drug**

Группа животных / Group of animals	Кол-во животных, гол. / Quantity animals, heads	Пало животных, гол. / The animals died, heads	Выжило животных, гол. / Survived animals, heads	Выживаемость % / Survival %	СПЖ сут / Nuclear weapons
Облучение в дозе 11,0 Гр + лечение иммунолипосомальным препаратом	10	2	8	80	18,3
Контроль облучения (облучение в дозе 11,0 Гр)	10	10	0	0	7,9
Биологический контроль (без облучения и лечения)	10	0	10	100	-

Из данных таблицы видно, что испытуемый иммунолипосомальный препарат оказывал радиозащитное действие на летально облученных кроликов, обеспечивая 80 % выживаемость при 100 %-й гибели в группе контроля облучения. Средняя продолжительность жизни павших животных группы контроля облучения составляла 7,9 сут, тогда как в опытной группе 1 – 18,3 дня. Препарат оказывал весьма значительную лечебную эффективность.

Исходя из анализа данных таблицы 2 следует, что достаточно высокая степень выживаемости летально облученных животных на фоне приме-

нения иммунолипосомального противорадиационного препарата была обусловлена миелопротекторным и гемопротекторным его действием. При этом видно, что облучение животных в летальной дозе без лечения (группа контроля облучения) сопровождалось опустошением костного мозга – общее количество миелокариоцитов на 10 сут опыта было снижено по сравнению с контролем в 5,2 раза ( $P < 0,001$ ). Также массовая гибель миелокариоцитов наступала со стороны клеток эритроцитарного (в 1,8 раза,  $P < 0,001$ ), гранулоцитарного (в 2,3 раза,  $P < 0,001$ ) и лимфоцитарного ряда (в 6,4 раза,  $P < 0,001$ ).

Таблица 2 / Table 2

**Влияние иммунолипосомального препарата на систему крови летально облученных кроликов в период разгара ОЛБ (10 сут опыта) (n=10) / Effect of an immunoliposomal drug on the blood system of lethally irradiated rabbits during the height of ARS (10 days of experience) (n=10)**

Показатель / Indicator	Группа животных / Group of animals		
	контроль облучения / control exposure	облучение в дозе 11,0 Гр + лечение иммунолипосомальным препаратом / irradiation at a dose of 11.0 Gy + treatment immunoliposomal drug	биологический контроль / biological control
Количество миелокариоцитов), $\times 10^9$ /л	$26,0 \pm 1,3^{xx}$	$114,9 \pm 8,9^{xx}$	$130,1 \pm 11,3$
Клетки эритроцитарного ряда, %	$27,1 \pm 3,7^{xx}$	$44,6 \pm 1,8^{xx}$	$46,3 \pm 2,7$
Клетки гранулоцитарного ряда, %	$17,9 \pm 1,8^{xxx}$	$55,2 \pm 2,9^{xxx}$	$62,1 \pm 1,4$
Клетки лимфоидного ряда, %	$2,4 \pm 0,8^{xxx}$	$12,9 \pm 2,2^{xxx}$	$14,8 \pm 1,0$
Содержание эритроцитов, $\times 10^{12}$ /л	$4,6 \pm 1,2^x$	$5,8 \pm 1,4^x$	$5,9 \pm 0,6$
Содержание лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	$2,2 \pm 0,6^{xx}$	$7,8 \pm 0,7^x$	$8,4 \pm 0,4$
Содержание лимфоцитов, $\times 10^9$ /л	$1,1 \pm 0,2^{xx}$	$4,2 \pm 0,2^x$	$4,9 \pm 0,8$

*Примечания:* разница статистически достоверна x –  $P < 0,05$ , xx –  $P < 0,01$ , xxx –  $P < 0,001$  по сравнению с контролем облучения и биологическим контролем

Однократное подкожное введение испытуемого препарата через 24 ч после радиационного воздействия оказывало гемо- и миелопротекторное действие, предотвращая гибель миелокарицитов. Данные таблицы 2 наглядно отражают количественный состав клеток периферической крови группы леченых животных. При этом количество эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, летально облученных животных достоверно отличалось от контрольных животных. Анализируя полученные данные можно предположить, что гемопротекторное и миелопротекторное действие испытуемого иммунолипосомального противорадиационного иммунолипосомального препарата реализуется путем своевременного перехвата, нейтрализации свободных радикалов, их метаболитов, радиоиндуцированных токсических

соединений, основной мишенью атаки которых в том числе являются клетки иммуногемопозеза. С целью проверки правильности вышесказанного предположения, была проведена серия опытов по индикации радиоиндуцированных токсических соединений и определению содержания антиоксидантных ферментов в сыворотке крови летально облученных кроликов на фоне терапевтического применения испытуемого лечебного препарата.

Поставленная задача решалась путем определения содержания радиотоксинов, фермента каталазы и цитокина ИЛ-1 в пробах периферической крови облученных в летальной дозе животных. Исследования показателей осуществляли в динамике на 0, 3 и 7 сутки после облучения. Результаты исследований сыворотки крови представлены в таблице 3.

Таблица 3 / Table 3

Влияние иммунолипосомального препарата на биохимические показатели сывороток крови летально облученных кроликов (n=10) / Effect of immunoliposomal preparation on biochemical parameters of blood serum of lethally irradiated rabbits (n=10)

Группа животных / Group of animals	Срок исследования, сут / Duration of the study, days	Показатели / Indicators		
		Концентрации радиотоксина, log <sub>2</sub> в РБФ / Concentrations radiotoxin, log <sub>2</sub> in RBF	концентрации каталазы, мкат/л / catalase concentration, mkat/l	концентрации цитокина (ИЛ-1), нг/мл / cytokine concentrations (IL-1), ng/ml
Облученные в дозе 11,0 Гр (Контроль облучения)	0	-	-	52,9 ± 2,6
	3	5,4±0,6 <sup>xx</sup>	12,2 ± 0,8 <sup>xx</sup>	27,0 ± 1,4 <sup>xx</sup>
	7	7,8±0,1	11,5 ± 0,4 <sup>xx</sup>	21,4 ± 2,0 <sup>xx</sup>
Облученные в дозе 11,0 Гр + лечение иммуно-липосомой	0	-	25,5 ± 1,3	54,0 ± 2,4
	3	1,85±0,2 <sup>xxx</sup>	23,0 ± 0,6	46,9 ± 3,0
	7	2,2±0,1 <sup>xxx</sup>	24,1 ± 1,2	45,4 ± 2,2
Биологический контроль (без облучения и лечения). Интактные животные	0	-	26,5 ± 0,7	53,1 ± 1,5
	3	-	26,1 ± 0,5	53,2 ± 2,2
	7	-	25,9 ± 0,2	53,5 ± 3,0

Примечания: разница статистически достоверна xx – P<0,01, xxx – P<0,001 по сравнению с контролем облучения и биологическим контролем

Из представленных в таблице данных видно, что летальное облучение кроликов гамма-лучами в дозе 11,0 Гр сопровождалось резким усилением образования токсических продуктов радиолитиза – радиотоксинов хиноидной природы. Уже на 3 сутки после облучения концентрация радиотоксинов составляла (5,4±0,6) log<sub>2</sub> и постепенно увеличиваясь, достигая максималь-

ного уровня (7,8±0,1) log<sub>2</sub>. Увеличение радиотоксинов в сыворотке крови (радиотоксинемия) у облученных животных сопровождалось reciprocal снижением синтеза антиоксидантного фермента – каталазы, концентрация которой на фоне развития острой лучевой болезни (на 3 сутки после облучения) снизилась в 2,2 раза (P<0,01) и постепенно снижалась в дальнейшем.

К 7 дню исследований ее концентрация составляла ( $11,5 \pm 0,4$ ) мкат/л, что было ниже исходного уровня в 2,3 раза ( $P < 0,01$ ).

Результаты биохимических исследований сыворотки крови облученных и подвергнутых лечению испытуемым препаратом кроликов показали, что летальное радиационное поражение сопровождается резким нарушением функции цитокиновой системы организма. При этом установлено, что уже на 3 день после летального облучения кроликов в дозе 11,0 Гр последовало резкое снижение концентрации цитокина-интерлейкина 1, содержание которого было в 2 раза ниже исходного уровня. Установленная тенденция снижения цитокина продолжалась с развитием острой лучевой болезни, и на 7 сут после облучения, связанного с периодом разгара костномозговой формы острой лучевой болезни, последовало 2,5-кратное снижение его концентрации. Однократное подкожное применение иммунолипосомального препарата через 24 ч после облучения предотвращало радиоиндуцированное снижение концентрации антирадикального фермента – каталазы, и иммунорегуляторного цитокина (ИЛ-1), что свидетельствовало о частичной нейтрализации свободнорадикального образования и снижению пострадиационных последствий влияния на организм животных.

### Заключение

Однократное подкожное введение липосомальной формы противорадиационного иммуноглобулина в дозе  $1 \text{ см}^3$  ( $5,3 \text{ мг/кг}$ ) через 24 ч после облучения животных в дозе 11,0 Гр ( $\text{ЛД}_{100/30}$ ) обеспечивало 80 %-ую защиту животных от радиационной гибели. Повышение выживаемости летально облученных животных на фоне применения липосомального иммуноглобулина было обусловлено миело- и гемопротекторным эффектом препарата, который ингибировал образование радиотоксинов, мишенью атаки которых являются клетки стволового костного мозга, лейкоциты и лимфоциты, являющихся детерминантами выживаемости животных при остром костномозговом синдроме острой лучевой болезни. Ингибирование образования радио-

токсинов на фоне применения липосомального иммуноглобулина обеспечивало сохранение концентрации антиоксидантного фермента – каталазы, которая осуществляет дисмутацию токсических свободных радикалов:  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HO}$ ,  $\text{OH}^\cdot$  и синглетного кислорода, которые участвуют в синтезе вторичных радиотоксинов (хиноидных и липидных радиотоксинов). Повышение выживаемости летально облученных животных на фоне применения липосомального иммуноглобулина была также связана с регуляцией цитокиновой системы системы организма – введение испытуемого препарата на фоне радиационного поражения оказывало сохранение уровня иммунорегуляторного цитокина – интерлейкина 1, который является активным участником процесса нейтрализации токсичных свободных радикалов и радиотоксинов.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание считать, что липосомальные иммуноглобулины имеют преимущество по сравнению с противолучевой сывороткой и полученными из них иммуноглобулинами, поскольку они позволяют существенно (в 4–6 раз) снизить эффективную лечебную дозу регламентированного при острой лучевой болезни препарата – противорадиационного глобулина. Разработанная липосомальная технология, предусматривающая получение липосом из биологического сырья – мозговая ткань крупного рогатого скота, свиней, овец удешевляет получение фосфолипидов, основного материала липосомальных систем при получении липосом.

Полученные на данном этапе результаты дают основание для проведения дальнейших исследований по оценке эффективности экспериментального липосомального препарата на сельскохозяйственных животных, что является задачей следующего этапа работы, что в свою очередь указывает на перспективность дальнейших исследований иммунолипосомального препарата с целью создания высокоэффективных отечественных средств лечения острой лучевой болезни животных – одного из ведущих направлений в развитии и совершенствовании противолучевых препаратов.

1. Андрущенко В. Н., Иванов А. А., Мальцев В. Н. Противолучевое действие веществ микробного происхождения // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. № 2. С. 195–208. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20955295> (дата обращения: 03.09.2024).

2. Будагов Р. С., Ульянова Л. П. Изучение роли интерлейкина-6 в патогенезе комбинированных радиационно-термических поражений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 4. С. 398–402. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17688990> (дата обращения: 03.09.2024).
3. Будагов Р. С., Ульянова Л. П. Влияние средств микробного происхождения на уровень цитокинов в сыворотке крови, гематологический статус и выживаемость мышей при комбинированных радиационных поражениях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 1. С. 38–42. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14959169> (дата обращения: 03.09.2024).
4. Бударков В. А., Киршин В. А. О ветеринарных правилах обеспечения радиационной безопасности сельскохозяйственных животных // Диагностика, профилактика и меры борьбы с особо опасными, экзотическими и зооантропонозными болезнями животных. 2000. С. 279–280. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18938746&pff=1> (дата обращения: 03.09.2024).
5. Влияние микробных иммуотропных препаратов на радиоиндуцированный иммунодефицит животных / Р. Н. Низамов [и др.] // Ветеринарный врач. 2019. № 4. С. 31–35. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-mikrobnyh-immunotropnyh-preparatov-na-radioindutsirovannyu-immunodefitsit-zhivotnyh?ysclid=m1t5ssibs4551076018> (дата обращения: 03.09.2024).
6. Гончаренко Е. Н. Лучевой оксидативный стресс и проблема химической защиты // Тез. докл. IV-го съезда по радиологическим исследованиям. М. : НИИ Химической физики РАН, 2001. Т. 1. С. 414.
7. Детоксикационная и гомеопротекторная активность сывороточно-бифидогенной композиции (СБК) на фоне комбинированного радиационно-термического поражения организма / Г. В. Конюхов, Р. Н. Низамов [и др.] // Аграрная наука – сельскому хозяйству : сб. матер. XIV международной научно-практической конференции. Барнаул : Алтайский аграрный государственный университет. 2019. С. 327–329. URL: <https://elibrary.ru/xinoxd?ysclid=m1t63agcm5776729000> (дата обращения: 03.09.2024).
8. Конструкция иммунолипосом (обзор) / М. В. Дмитриева, И. В. Ярош [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. № 3. С. 97–112. DOI: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-97-112>
9. Иванов А. А. Влияние радиации на систему иммунитета и иммунологические методы модификации радиорезистентности // Лучевое поражение. М. : Изд-во МГУ, 1987. С. 154–160.
10. Изучение радиопротекторных свойств антигенов микробного происхождения / Р. Н. Низамов [и др.] // Тез. докл. IV съезда по радиологическим исследованиям. М. : НИИ Химической физики РАН, 2001. Т. 2. С. 457.
11. Использование модификаторов продукции оксида азота для защиты организма от лучевых повреждений и стрессовых воздействий / Н. И. Рябченко [и др.] // Тез. докл. IV съезда по радиологическим исследованиям. М. : НИИ Химической физики РАН, 2001. Т. 1. С. 433.
12. Клемпарская Н. Н. Аутосенсбилизация облученного организма // Иммунотерапия экспериментальной острой лучевой болезни / под редакцией Н. Н. Клемпарской. М. : Энергоиздат, 1981. С. 5–14.
13. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова [и др.] // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21757139&ysclid=m1t8a9ak79251906405> (дата обращения: 03.09.2024).
14. Лечебно-профилактическая эффективность пробиотика на основе *B. bifidum*, апифитопрепарата «Вита-Форце» и противорадиационного глобулина при экспериментальном колибактериозе на фоне радиоиндуцированной иммуносупрессии / Р. Н. Низамов [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. 2013. Т. 216. С. 240–245. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechebno-profilakticheskaya-effektivnost-probiotika-na-osnove-b-bifidum-apifitopreparata-vita-fortse-m-i-protivoradiatsionnogo?ysclid=m1t8jtfjk9977172541> (дата обращения: 03.09.2024).
15. Катионные липосомы как средства доставки нуклеиновых кислот / А. А. Михеев, Е. В. Шмендель [и др.] // Тонкие химические технологии. 2020. Т. 15. № 1. С. 7–27. DOI: <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-7-27>
16. Паштецкая А. В., Остапчук П. С., Емельянов С. А. Формирование питательных свойств мышечной ткани у овец на фоне применения липосомальной формы антиоксидантов // Современное состояние, проблемы и перспективы развития аграрной науки : матер. V международной научно-практической конференции. 2020. С. 290–291. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44115447&pff=1> (дата обращения: 03.09.2024).
17. Изучение морфологических изменений в организме белых мышей после введения липосом / Плотникова Э. М. [и др.] // Современные проблемы ветеринарной радиобиологии, агроэкологии и радиационных технологий в АПК : матер. Третьей Международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения профессора В. А. Киршина (г. Казань, 12 октября 2023). Казань. 2023. С. 217–220.
18. Современные проблемы технологии получения фосфолипидов (обзор) / Э. М. Плотникова, Р. Н. Низамов [и др.] // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2023. Т. 9. № 2. С. 168–177. DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2023-9-2-168-177>
19. Методика получения липосомальных систем доставки лекарственных веществ в организм животных / А. В. Поздеев [и др.] // Ветеринарный врач. 2021. № 3. С. 33–39. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-polucheniya-liposomalnyh-sistem-dostavki-lekarstvennyh-veschestv-v-organizm-zhivotnyh?ysclid=m1tbmo7zmx905282339> (дата обращения: 03.09.2024).



20. Противолучевые эффекты иммуноглобулинов / А. К. Гуценко, А. А. Иванов, Н. Н. Клемпарская. М.: Энергоатомиздат, 1990. С. 22–40.

21. Lombardo D., Kiselev M. A. Methods for obtaining liposomes: formation and control factors of universal nanocarriers for biomedical and nanomedical applications // *Pharmaceutics*. 2022. Т. 14. No. 3. P. 543.

*Статья поступила в редакцию 10.09.2024 г.; одобрена после рецензирования 01.10. 2024 г.; принята к публикации 08.10.2024 г.*

## Об авторах

### Гайнуллин Руслан Рустамович

старший научный сотрудник, кандидат биологических наук, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7411-0005>, [gairuslan10@mail.ru](mailto:gairuslan10@mail.ru)

### Плотникова Эдие Миначетдиновна

доктор ветеринарных наук, доцент, главный научный сотрудник сектора радиационной микробиологии отделения радиобиологии, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, ул. Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8445-2922>, [adiya2397031@mail.ru](mailto:adiya2397031@mail.ru)

### Шакуров Муланур Махсутович

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, ул. Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2563-5948>, [MulanurShakurov@gmail](mailto:MulanurShakurov@gmail)

### Низамов Рамзи Низамович

доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиобиологии, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, ул. Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8595-0800>, [adiya2397031@mail.ru](mailto:adiya2397031@mail.ru)

*Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

1. Andrushchenko V. N., Ivanov A. A., Mal'tsev V. N. Protivoluchevoe deistvie veshchestv mikrobnogo proiskhozhdeniya [The radioprotective effect of microbial substances]. *Radiation Biology. Radioecology = Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, 1996, vol. 36, no. 2, pp. 195–208. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20955295> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

2. Budagov R. S., Ul'yanova L. P. Izuchenie roli interleikina-6 v patogeneze kombinirovannykh radiatsionno-termicheskikh porazhenii [Evaluation of the role of interleukin-6 (il-6) in the pathogenesis of combined radiation/thermal injuries]. *Radiation Biology. Radioecology = Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, 2004, vol. 44, no. 4, pp. 398–402. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17688990> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

3. Budagov R. S., Ul'yanova L. P. Vliyanie sredstv mikrobnogo proiskhozhdeniya na uroven' tsitokinov v syvorotke krovi, gematologicheskii status i vyzhivaemost' myshei pri kombinirovannykh radiatsionnykh porazheniyakh [Bacterially derived products action to the blood serum cytokines levels, hematological status, and mice survival following combined radiation injury]. *Radiation Biology. Radioecology = Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2001, vol. 41, no. 1, pp. 38–42. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14959169> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

4. Budarkov V. A., Kirshin V. A. O veterinarnykh pravilakh obespecheniya radiatsionnoi bezopasnosti sel'skokhozyaistvennykh zhivotnykh [On veterinary rules for ensuring radiation safety of farm animals]. *Diagnostika, profilaktika i mery bor'by s osobopasnymi, ekzoticheskimi i zooantroponoznymi boleznyami zhivotnykh = Diagnostics, prevention and measures to combat especially dangerous, exotic and zoonotic diseases of animals*, 2000, pp. 279–280. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18938746&ppf=1> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

5. Nizamov R. N., Konyukhov G. V. [et al.]. Vliyanie mikrobnyykh immunotropnykh preparatov na radioindutsirovannyi immunodefitsit zhivotnykh [Immunotropic influence of microbial preparations on radiation-induced immunodeficiency in animals]. *Veterinarnyi vrach = Veterinarian*, 2019, no. 4, pp. 31–35. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-mikrobnyykh-immunotropnykh-preparatov-na-radioindutsirovannyi-immunodefitsit-zhivotnyh?ysclid=m1t5sibs4551076018> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

6. Goncharenko E. N. Luchevoi oksidativnyi stress i problema khimicheskoi zashchity [Radiation oxidative stress and the problem of chemical protection]. *Tez. dokl. IV-go s'ezda po radiologicheskim issledovaniyam* = Abstract of the report of the IV Congress on radiological research, M., Research Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 2001, vol. 1, p. 414. (In Russ.).

7. Nizamov G.V. [et al.] Detoksikatsionnaya i gomeoprotekornaya aktivnost' syvorotochno-bifidogennoi kompozitsii (SBK) na fone kombinirovannogo radiatsionno-termicheskogo porazheniya organizma [Detoxifying and homeoprotective activity of whey-bifidogenic composition (SBC) against the background of combined radiation-thermal damage to the body]. *Agrarnaya nauka – sel'skomu khozyaistvu : sb. mater. XIV mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* = Agrarian science – to agriculture: collection of materials of the XIV international scientific and practical conference, Barnaul, Altai Agrarian State University, 2019, pp. 327–329. Available at: <https://elibrary.ru/xinoxd?ysclid=m1t63agcm5776729000> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

8. Dmitrieva M. V., Yarosh I. V. [et al.] Konstruktsiya immunoliposom (obzor) [The Construction of Immunoliposomes (Review)]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* = Drug development & registration, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 97–112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-97-112>

9. Ivanov A. A. Vliyanie radiatsii na sistemu immuniteta i immunologicheskie metody modifikatsii radiorezistentnosti [The Effect of Radiation on the Immune System and Immunological Methods of Modifying Radioresistance]. *Luchevoe porazhenie* = Radiation Injury, M., Moscow State University Publishing House, 1987, pp. 154–160. (In Russ.).

10. Nizamov R. N. [et al.] Izuchenie radioprotekturnykh svoystv antigenov mikrobnogo proiskhozhdeniya [Study of Radioprotective Properties of Antigens of Microbial Origin]. *Tez. dokl. IV s'ezda po radiologicheskim issledovaniyam* = Abstract of the Report of the IV Congress on Radiological Research. M., Research Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 2001, vol. 2, p. 457. (In Russ.).

11. Ryabchenko N. I. [et al.] Ispol'zovanie modifikatorov produktsii oksida azota dlya zashchity organizma ot luchevykh povrezhdenii i stressovykh vozdeystvii [Use of Nitric Oxide Production Modifiers to Protect the Body from Radiation Damage and Stress Effects]. *Tez. dokl. IV s'ezda po radiologicheskim issledovaniyam* = Abstract of the Report of the IV Congress on Radiological Research, M., Research Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 2001, vol. 1, p. 433. (In Russ.).

12. Klemparskaya N. N. Autosensibilizatsiya obлучennogo organizma [Autosensitization of the irradiated organism]. *Immunoterapiya eksperimental'noi ostroi luchevoi bolezni* = Immunotherapy of experimental acute radiation sickness. *Edited by N. N. Klemparskaya*, M., Energoizdat, 1981, pp. 5–14. (In Russ.).

13. Korolyuk M. A., Ivanova L. I. [et al.] Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining catalase activity]. // *Laboratornoe delo* = Laboratory work, 1988, no. 1, pp. 16–19. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21757139&ysclid=m1t8a9ak79251906405> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

14. Ovsyannikov A. P., Tuchphatullof M. Z. [et al.] Lechebno-profilakticheskaya jeffektivnost' probiotika na osnove B. bifidum, apifitopreparata “Vita-Force” i protivoradiacionnogo globulina pri jeksperimental'nom kolibakterioze na fone radioinducirovannoj immunosupressii [Therapeutic and prophylactic efficacy of probiotic based on b. bifidum, apiphytopreparation “Vita-foptse m” and radiationprotective globulin in experimental colibacteriosis on the background of radioinductive immunosuppression]. *Uchenye zapiski Kazanskoi gosudarstvennoi akademii veterinarnoi meditsiny im. N. E. Baumana* = Scientific Notes of Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine, 2013, vol. 216, pp. 240–245. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechebno-profilakticheskaya-effektivnost-probiotika-na-osnove-b-bifidum-apifitopreparata-vita-fortse-m-i-protivoradiacionnogo?ysclid=m1t8jtfjk9977172541> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

15. Mikheev A. A., Shmendel E. V. [et al.] Kationnye liposomy kak sredstva dostavki nukleinykh kislot [Cationic liposomes as delivery systems for nucleic acids]. *Tonkie khimicheskie tekhnologii* = Fine Chemical Technologies, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 7–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-7-27>

16. Pashtetskaya A. V., Ostapchuk P. S., Emelyanov S. A. Formirovanie pitatel'nykh svoystv myshechnoi tkani u ovets na fone primeniya liposomal'noi formy antioksidantov [Nutritional properties of sheep muscle tissue on the background of the use of liposomal form of antioxidants]. *Sovremennoe sostoyanie, problemy i perspektivy razvitiya agrarnoi nauki : mater. V mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* = Current state, problems and prospects for the development of agricultural science: material. V international scientific and practical conference, 2020, pp. 290–291. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44115447&pff=1> (accessed 03.09.2024). (In Russ.).

17. Plotnikova E. M. [et al.] Izuchenie morfologicheskikh izmenenii v organizme belykh myshei posle vvedeniya liposom [Study of morphological changes in the body of white mice after the introduction of liposomes]. *Sovremennye problemy veterinarnoi radiobiologii, agroekologii i radiatsionnykh tekhnologii v APK : mater. Tre'tei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 95-letiyu so dnya rozhdeniya professora V. A. Kirshina* = Modern problems of veterinary radiobiology, agroecology and radiation technologies in the agro-industrial complex : materials of the Third International scientific and practical conference dedicated to the 95th anniversary of the birth of Professor V. A. Kirshin, Kazan October 12, 2023, Kazan, pp. 217–220. (In Russ.).

18. Plotnikova E. M., Nizamov R. N. [et al.]. Sovremennye problemy tekhnologii polucheniya fosfolipidov (obzor) [Modern problems of phospholipid obtaining technology (review)]. *Vestnik Mariiskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya “Sel'skokhozyaistvennye nauki. Ekonomicheskie nauki”* = Vestnik of the Mari State University. Chapter “Agriculture. Economics”, 2023, vol. 9, no. 2, pp. 168–177. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2023-9-2-168-177>

19. Pozdeev A. V. [et al.] Metodika polucheniya liposomal'nykh sistem dostavki lekarstvennykh veshchestv v organizm zhivotnykh [Method of obtaining liposomal systems of delivery of medicines to animals]. *Veterinarnyi vrach* = Veterinarian, 2021, no. 3, pp. 33–39. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-polucheniya-liposomalnyh-sistem-dostavki-lekarstvennyh-veschestv-v-organizm-zhivotnyh?ysclid=m1tbmo7zmx905282339> (дата обращения: 03.09.2024). (In Russ.).

20. Gutsenko A. K., Ivanov A. A. [et al.] Protivoluchevye efekty immunoglobulinov [Antiradiation effects of immunoglobulins]. M., Energoatomizdat, 1990, pp. 22–40. (In Russ.).

21. Lombardo D., Kiselev M. A. Methods for obtaining liposomes: formation and control factors of universal nanocarriers for biomedical and nanomedical applications. *Pharmaceutics*, 2022, vol. 14, no. 3, p. 543. (In Eng.).

*The article was submitted 10.09.2024; approved after reviewing 01.10.2024; accepted for publication 08.10.2024.*

#### About authors

##### **Ruslan R. Gainullin**

Senior Researcher, Ph. D. (Biology), Federal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety (2 Nauchny Gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7411-0005>, [gairuslan10@mail.ru](mailto:gairuslan10@mail.ru)

##### **Edie M. Plotnikova**

Ph. D. (Veterinary), Associate Professor, Chief Researcher of the Sector of Radiation Microbiology, Department of Radiobiology, Federal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety (2 Nauchny Gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8445-2922>, [adiya2397031@mail.ru](mailto:adiya2397031@mail.ru)

##### **Mulanur M. Shakurov**

Ph. D. (Biology), Senior Researcher, Department of Radiobiology, Federal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety (2 Nauchny Gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2563-5948>, [MulanurShakurov@gmail](mailto:MulanurShakurov@gmail)

##### **Ramzi N. Nizamov**

Ph. D. (Veterinary), Professor, Chief Researcher of the Department of Radiobiology, Federal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety (2 Nauchny Gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8595-0800>, [adiya2397031@mail.ru](mailto:adiya2397031@mail.ru)

*All authors have read and approved the final manuscript.*