

## Применение интерлейкина-2 в комплексном лечении хирургических больных

© А.А. АНДРЕЕВ<sup>1</sup>, В.К. ДОНЧЕНКО<sup>1</sup>, А.А. ГЛУХОВ<sup>1</sup>, В.В. НОВОМЛИНСКИЙ<sup>1,2</sup>, А.П. ОСТРОУШКО<sup>1</sup>, А.Ю. ЛАПТИЁВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Воронеж», Воронеж, Российская Федерация

*Иммунотерапия при хирургических заболеваниях остается одной из актуальных не только научных, но и клинических проблем. Иммунодефицитные состояния выявляются у больных с гнойными ранами, панкреонекрозом, остеомиелитом, онкологическими заболеваниями, эхинококкозом, гастроудоденальными язвами и другой патологией. Высокую эффективность для коррекции иммунодефицитных состояний показали препараты, вызывающие индукцию синтеза интерлейкина-2. Клинические эффекты rIL-2 обусловлены его способностью активировать клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, усиливать эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL-клетки) и естественных киллеров (NK-клетки), функциональную активность мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, синтез специфических иммуноглобулинов большинства изотипов плазматическими клетками и уменьшать апоптоз мононуклеаров. Данный цитокин – ключевое звено, определяющее развитие клеточного и гуморального иммунитета. Интерлейкин-2 обеспечивает противоопухолевую, противовирусную, противобактериальную и противогрибковую защиту, способен стимулировать процессы регенерации и репарации тканей. Выявлена высокая клиническая активность препарата в лечении эндотоксикоза, иммунологической недостаточности, воспалительных заболеваний у пациентов хирургического, онкологического, травматологического, комбустиологического, реанимационного профилей, в том числе, органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Рациональным является применение рекомбинантного интерлейкина 2 при неэффективности предшествующего стандартного лечения и хронизации процесса. Препарат имеет много положительных сторон: быстрое действие; сокращение длительности лечения, частоты инфекционных осложнений и сепсиса; уменьшение летальности. Отрицательная сторона его применения - высокая цена. Таким образом, иммунодепрессивные состояния диагностируются при многих хирургических заболеваниях. Высокая клиническая эффективность рекомбинантного интерлейкина 2, отсутствие осложнений, побочных реакций и нежелательных эффектов, хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать его к более широкому использованию в хирургической практике.*

**Ключевые слова:** иммунотерапия; интерлейкин-2; пациенты хирургического профиля

## Interleukin-2 in the Complex Treatment of Surgical Patients

© А.А. ANDREEV<sup>1</sup>, V.K. DONCHENKO<sup>1</sup>, A.A. GLUKHOV<sup>1</sup>, V.V. NOVOMLINSKY<sup>1,2</sup>, A.P. OSTROUSHKO<sup>1</sup>, A.YU. LAPTIYOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical hospital "Russian Railways-Medicine" Voronezh, Voronezh, Russian Federation

*Immunotherapy for surgical diseases remains one of the urgent scientific and clinical issues. Immunodeficiency is manifested in patients with purulent wounds, pancreatic necrosis, osteomyelitis, oncological diseases, echinococcosis, gastroduodenal ulcers and other pathology. Drugs inducing interleukin-2 synthesis have shown high efficacy for the correction of immunodeficiency status. Clinical effects of rIL-2 are due to its ability to activate clonal proliferation of T- and B-lymphocytes, to enhance the effector potential of cytotoxic T-lymphocytes (CTL cells) and natural killer cells (NK cells), functional activity of mononuclear phagocytes and antigen-presenting cells, synthesis of specific immunoglobulins of most isotypes by plasma cells and to reduce apoptosis of mononuclears. This cytokine is a key link determining the development of cellular and humoral immunity. Interleukin-2 provides antitumor, antiviral, antibacterial and antifungal protection, being able to stimulate the processes of tissue regeneration and repair. The high clinical activity of the drug was revealed in the treatment of endotoxemia, immunological insufficiency, inflammatory diseases in patients with surgical, oncological, traumatological, combusting, resuscitation profiles, involving abdominal organs, pelvis and retroperitoneal space. It is rational to use recombinant interleukin-2 in case of previous inefficient conventional treatment and the process chronization. The drug has a number of positive aspects: rapid effect; reduced terms of treatment, frequency of infectious complications and sepsis; reduced mortality rate. The negative side of its administration is its high cost. Thus, immunosuppressive conditions are manifested in multiple surgical diseases. High clinical efficacy of recombinant interleukin 2, absence of complications, adverse reactions and undesirable effects, and favourable tolerability of the drug allow recommending it for wider use in surgical practice.*

**Keywords:** immunotherapy; interleukin-2; surgical patients

Иммунотерапия при хирургических заболеваниях остается одной из актуальных не только научных, но и клинических проблем [1]. Эндогенные (инфекция, воспаление) и экзогенные стрессовые факторы (наркоз, операционная травма), сопровождающиеся выбросом в кровь стресс-гормонов, оказывают выраженное иммунодепрессивное воздействие, способствуют формированию вторичного иммунодефицита, осложняющего течение заболевания [17]. Иммунодефицитные состояния выявляются у больных с гнойными ранами [6, 37], панкреонекрозом [3, 4, 26, 32], остеомиелитом [8], онкологическими заболеваниями [1, 20], эхинококкозом [5], гастродуоденальными язвами [7] и другой патологией, что может являться основой для назначения соответствующих препаратов. Распространенность инфекционных осложнений обусловлена, в том числе, увеличением числа больных с иммунологической недостаточностью, существенную долю которых составляют пациенты с сахарным диабетом [22, 29, 30].

Высокую эффективность для коррекции иммунодефицитных состояний показали такие препараты, как Т-активин, тимоген, иммунофан, полиоксидоний, механизм действия которых основан на индукции образования интерлейкина-2 и стимуляции макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы [8].

В последние годы возможность непосредственного применения рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2) позволило значительно повысить эффективность комплексного лечения больных [8].

Препарат представляет собой генно-инженерный аналог эндогенного цитокина, выделяемый из модифицированных клеток пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, генетический аппарат которых содержит ген человеческого интерлейкина-2 [8]. рИЛ-2 представляет собой одноцепочечный полипептид из 133 аминокислот с молекулярной массой  $15,3 \pm 0,2$  кДа [19].

Фармакологические эффекты рИЛ-2 связаны с его способностью активировать клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, усиливать эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL-клетки) и естественных киллеров (НК-клетки), функциональную активность мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, синтез специфических иммуноглобулинов большинства изотипов плазматическими клетками и уменьшать апоптоз мононуклеаров [19, 24]. Данный цитокин – ключевое звено, определяющее развитие клеточного и гуморального иммунитета [15].

Интерлейкин-2 обладает как про-, так и противовоспалительными действиями, принимая участие в формировании адекватной иммунореактивности [24]. При воспалении данный цитокин может проявлять противоположные функции, запуская процессы пролиферации Т-клеток, дифференциации Т-хелперов и Th2 эффекторов, оказывая влияние на жизнеспособность и

память иммунных клеток [15, 24]. Регуляторная роль данного цитокина также проявляется в активации Fas-индуцированного апоптоза клеток, торможении дифференцировки провоспалительных Th17 клеток [24]. Воздействие интерлейкина-2 на моноциты усиливает свободнорадикальные процессы, активирует перекисное окисление липидов, стимулирует продукцию биологически активных веществ и медиаторов воспаления: свободных радикалов, перекиси водорода, простагландина E2, тромбксана B2, ИНФ- $\gamma$  и ФНО $\beta$  [24].

рИЛ-2 – регуляторный и эффекторный цитокин, который индуцирует временную фазную активацию синтеза IFN $\gamma$ , IL-1, IL-6, сопровождающуюся снижением синтеза IL-8 и TNF $\alpha$ , что приводит к резкому увеличению количества и функциональной активности CD 16+, CD8+, HLA-DR+, CD25+ и CD4+ клеток, стимуляции микро- и макрофагального эффективного фагоцитоза [16]. Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает противоопухолевую, противовирусную, противобактериальную и противогрибковую защиту [4, 29]. Препарат способен оказывать воздействие на процессы регенерации и репарации тканей [24]. рИЛ-2 способствует уменьшению кишечной метаплазии, нейтрофильной и лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрации эпителия слизистой желудка, нормализации желудочной секреции и быстрому заживлению дефекта [16]. Препарат влияет на рост, дифференцировку и активацию олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса [4]. рИЛ-2 вызывает образование лимфокинактивированных киллеров и активирует опухолинфильтрующие клетки [4].

Выявлена высокая клиническая активность препарата при лечении гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости, органов малого таза, почек и септических состояний [1, 13]. Применение рИЛ-2 у больных с тяжелыми ранениями и травмами показало высокую эффективность препарата как средства профилактики гнойно-воспалительных осложнений [8]. Клиническая эффективность препарата показана при лечении гнойно-септических осложнений у пациентов хирургического, онкологического, травматологического, комбустиологического, реанимационного профилей [19]. Высокая активность рИЛ-2 отмечается при различной степени эндотоксикоза, иммунологической недостаточности, особенно при иммунопарализисе [13]. Рациональным является применение препарата при неэффективности предшествующего традиционного лечения и хронизации процесса [2, 13]. Введение рИЛ-2 в предоперационном периоде позволяет улучшить прогноз у больных с высокой степенью послеоперационного риска [13].

#### *Острый деструктивный панкреатит*

Исследования продемонстрировали высокую клинико-иммунологическую эффективность применения рИЛ-2 в комплексном лечении острого деструктив-

ного панкреатита, главным патогенетическим звеном которого является снижение количества Т-лимфоцитов в организме и ослабление иммунной системы в целом [10, 32]. Применение препарата позволяло уменьшить число осложнений на 19,3%, а число летальных исходов в 2 раза [15]. Назначение рИЛ-2 при панкреатите на стадии инфильтрации приводило к быстрому улучшению самочувствия, рассасыванию воспалительного инфильтрата и нормализации показателей воспаления, снижению в 2-3 и 1,5 раза частоты гнойных осложнений, развития сепсиса, соответственно, в 3-7 раз показателей летальности [4]. Клинический эффект включения рИЛ-2 в комплексную терапию острого деструктивного панкреатита проявлялся быстрым улучшением самочувствия, нормализацией показателей воспаления, повышением вероятности рассасывания перипанкреатического инфильтрата, снижением частоты гнойных осложнений и сепсиса [4, 10]. Включение в комплексную терапию острого деструктивного панкреатита рИЛ-2 позволило уменьшить число осложнений на 19,3%, а число летальных исходов сократилось в 2 раза [26]. Через 7-10 суток лечения пациенток с панкреонекрозом в период беременности и в раннем послеродовом периоде наблюдалось увеличение количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и В-лимфоцитов (CD 19), фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагальной активности и иммуноглобулинов [3]. Полученные данные свидетельствуют, что рИЛ-2 может быть рекомендован к широкому применению для лечения выраженной вторичной иммунной недостаточности при остром деструктивном панкреатите [26].

#### *Гнойные раны мягких тканей*

Местное применение рИЛ-2 при лечении гнойных ран приводило к более быстрой смене фаз раневого процесса: возрастанию количества отделяемого в ране в первые 2-3 суток от начала лечения с последующим резким его уменьшением, более раннему появлению признаков регенерации (грануляции и эпителизации) [6]. Под влиянием препарата сроки заживления гнойных ран по сравнению с контролем сокращались в среднем на 4,6 дня [6]. Включение в комплексное лечение гнойных ран мази «Левомиколь» в сочетании с локорегиональным введением рИЛ-2 обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и биостимулирующим действиями, позволяя ускорить купирование воспалительных процессов, регенерацию, сократить сроки лечения больных в 2,5 раза и ограничить применение антибактериальных средств [37].

#### *Остеомиелит*

рИЛ-2 показал эффективность при применении до и после секвестрнекрэктомии в комплексном лечении хронического остеомиелита [8]. Применение препарата в комплексном лечении метаэпифизарного остеомиелита у детей способствовало более быстрому восстановлению нормальных показателей пророста-

тельных цитокинов IL-1 $\alpha$  и IL-8, клиническому выздоровлению больных [14].

#### *Сепсис, перитонит*

Препарат при распространенном гнойном перитоните оказывает непосредственное влияние на течение воспалительного процесса в тонкой кишке и предотвращает развитие деструктивных процессов в ее тканях [24]. Применение рИЛ-2 показало высокую эффективность в коррекции вторичного иммунодефицита у больных с перитонитом [12, 17, 28]. Рекомбинантный интерлейкин-2 может использоваться в комплексной терапии сепсиса [8].

#### *Сахарный диабет, синдром диабетической стопы*

Включение в комплексное лечение СДС иммунотерапии рИЛ-2 при адекватном хирургическом лечении приводит к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, позволяет сократить продолжительность стационарного лечения, количество случаев сепсиса и смертность больных [29, 35]. При лечении больных с синдромом диабетической стопы с применением рИЛ-2 при нейропатической и нейроишемической формах способствует увеличению дистанции безболевого ходьбы, исчезновению болей и парестезий, по данным ангиографического исследования – формированию новых капилляров; при гнойно-некротических очагах – снижению частоты послеоперационных инфекционных осложнений с 20% до 3,3%, сокращению сроков госпитализации на 8,4 $\pm$ 0,9 суток; у лиц старческого возраста – уменьшению сроков очищения ран на 5 суток, уменьшению частота рецидивов – с 55,2% до 38,3% [30]. Применение препарата в экстренной периоперационной иммунопрофилактике у больных сахарным диабетом при ампутации нижних конечностей на уровне бедра достоверно уменьшает число случаев хирургической инфекции и нормализует показатели клеточного иммунитета [22].

#### *Острый холецистит*

Применение рИЛ-2 у лиц пожилого и старческого возраста с острым холециститом может быть рекомендовано для своевременной и рациональной коррекции сдвигов в иммунной системе [11]. Использование иммуномодулятора в первые дни после операции позволило увеличить количество Т-лимфоцитов и, тем самым, предупредить прогрессирование вторичного иммунодефицита.

#### *Перфоративные язвы и кровоточащие гастродуоденальные язвы*

Локальное интраоперационное введение рИЛ-2 при хирургическом лечении перфоративных язв двенадцатиперстной кишки позволило снизить частоту формирования грубых рубцовых деформаций, стеноза и рецидивов язв, что, в совокупности, повысило эффективность лечения и качество жизни больных с данной патологией [16]. Применение рИЛ-2 у больных с гастродуоденальными язвами приводило к купированию диспепсических синдромов с 5 суток, в контрольной группе – лишь на 10-11 сутки, заживлению язвы

в среднем на 20 сутки и 35–36 сутки, соответственно; эрадикация о *H. pylori* через 2 месяца отмечена у 93,2% и 80,2% больных, соответственно, сроки лечения сократились почти в 1,5–2 раза [7].

#### Онкологические заболевания

Применение рИЛ-2 у онкологических больных приводило к снижению количества гнойных осложнений с 22,5% до 10% [1]. У больных диссеминированным почечно-клеточным раком системная химиоиммунотерапия с включением рИЛ-2 позволяет получить отдаленные результаты, не уступающие современным таргетным препаратам из группы тирозинкиназ [27]. Применение препарата при резектабельном немелкоклеточном раке легкого приводило к снижению общего количества Т- и В-лимфоцитов с  $1,15 \pm 0,08$  до  $0,76 \pm 0,12 \times 10^9$  /л и с  $0,36 \pm 0,03$  до  $0,240,04 \times 10^9$  /л соответственно, CD4+ - с  $0,73 \pm 0,06$  до  $0,47 \pm 0,06 \times 10^9$  /л, CD8+ - с  $0,62 \pm 0,04$  до  $0,4 \pm 0,06 \times 10^9$  /л; уменьшению содержания NK-лимфоцитов с маркерами CD16 и CD56 с  $0,37 \pm 0,03$  до  $0,23 \pm 0,04$  и с  $0,12 \pm 0,02$  до  $0,07 \pm 0,01 \times 10^9$  /л соответственно [1]. Сочетанное применение ИЛ-2 и ингибиторов контрольных точек при лечении онкологических заболеваний способствует сокращению курса терапии, снижению побочных эффектов, увеличению длительности безрецидивной выживаемости [31].

#### Протекция мозга при его повреждениях

ИЛ-2 оказывает выраженный комплексный церебропротекторный эффект и, в перспективе, может использоваться для фармакологической защиты мозга при его повреждениях, в том числе при лечении инсультов [18, 21, 23, 25].

#### Химическая травма

Применение рИЛ-2 при химической травме позволяет в более ранние сроки нормализовать лейкоцитарную формулу, увеличить концентрацию IgG в плазме крови, повысить функциональную активность фагоцитирующих клеток, нормализовать показатели перекисного гомеостаза и уменьшить концентрацию специфических и неспецифических маркеров эндотоксикоза, а также увеличить выживаемость пациентов в соматогенной фазе химической болезни [19].

#### Вторичный альвеолярный эхинококкоз

По мнению некоторых авторов, применение ИЛ-2 в комплексе лечения вторичного альвеолярного эхинококкоза показало недостаточную эффективность [5]. 65% больных жаловались на боли в суставах и мышцах, появляющиеся на 2–3 сутки после операции, которые по-видимому, были обусловлены действием рон-

колейкина, вызывающим гриппоподобный синдром, и купировались самостоятельно [1, 34–37]. По другим данным применение рИЛ-2 не приводит к развитию осложнений, побочных реакций или нежелательных эффектов, удовлетворительно или хорошо переносится больными [2, 10, 13, 36], способствует улучшению течения послеоперационного периода [1, 36], не приводит к возникновению аллергических реакций [13].

Препарат имеет много положительных сторон: быстрое действие; сокращение времени течения заболевания; обеспечивает снижение частоты возникновения инфекционных осложнений и сепсиса; уменьшает летальность [10, 36]. Противопоказанием для применения препарата являются терминальные состояния [2].

### Заключение

Таким образом, иммунодепрессивные состояния диагностируются при многих хирургических заболеваниях, что обусловлено, в том числе, влиянием эндогенных и экзогенных стрессовых факторов, таких как инфекция, воспаление, психологических стресс, наркоз, хирургическое вмешательство, операционная травма и другие. Высокую эффективность для коррекции иммунодефицитных состояний показали препараты, действие которых основано на индукции образования интерлейкина-2. рИЛ-2 обладает как про-, так и противовоспалительными действиями, обеспечивает противоопухолевую, противовирусную, противобактериальную и противогрибковую защиту, стимулирует процессы регенерации и репарации тканей. Препарат показал высокую клиническую активность при лечении гнойно-воспалительных заболеваний (гнойные раны, синдромом диабетической стопы, острый деструктивный панкреатит, остеомиелит, перитонит, сепсис), осложнениях гастродуоденальных язв, онкологических заболеваниях, тяжелых ранениях, механических и химических травмах, протекции головного мозга при его повреждениях. Высокая клиническая эффективность рИЛ-2, отсутствие осложнений, побочных реакций и нежелательных эффектов применения, хорошая переносимость позволяют рекомендовать его к более широкому использованию в хирургической практике.

### Дополнительная информация

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Список литературы

1. Зинькович С.А., Златник Е.Ю., Загора Г.И., Анистратов П.А. Интраоперационное применение ронколейкина в лечении больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого. *Академический журнал Западной Сибири*. 2012; 1: 23.
2. Стяжкина С.Н., Шарафиева Р.В., Серазиева А.И., Машенина П.Ю. Применение и эффективность спленопада и ронколейкина в лечении гнойно-воспалительных и иммунодефицитных заболеваний. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016; 1-3: 113-116.

### References

1. Zinkovich SA, Zlatnik EYu, Zakora GI, Anistratov PA. Intraoperative use of roncoleikin in the treatment of patients with resectable non-small cell lung cancer. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2012; 1: 23. (in Russ.)
2. Styazhkina SN, Sharafieva RV, Serazieva AI, Mashenina PYu. Application and effectiveness of splenopid and roncoleukin in the treatment of purulent-inflammatory and immunodeficiency diseases. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016; 1-3:113-116. (in Russ.)



3. Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Леднева А.В., Матусевич А.Е., Башкиров А.А., Гимранова А.Я., Мустафина Р.Х. Применение ронколейкина при панкреонекрозе у женщин в послеродовом периоде. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016; 12-2: 87-90.
4. Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Асоскова А.А., Плотникова Е.М. Цитокинотерапия препарата ронколейкина в лечении панкреонекроза. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016; 12-2: 95-98.
5. Бережко В.К., Сасикова М.Р., Хайдарова А.А. Изучение иммунотерапевтического действия иммуномодулятора ронколейкина при вторичном альвеолярном эхинококкозе. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2016; 17: 58-61.
6. Нулемин М.Э., Чернова А.А., Стяжкина С.Н., Байрамкулов Э.Д., Федоров В.Г., Кирьянов Н.А., Емельянова А.М. Местное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей препаратами "ронколейкин" и "димексид". *Academy*. 2019; 1 (40): 75-76.
7. Мамедов А.М., Эйвазова К.А., Таирова З.А., Мамедов Р.А. Роль рекомбинантного интерлейкина-2 ронколейкин в комплексном лечении гастродуоденальных язв. *Вестник хирургии Казахстана*. 2011; 1 (25): 26-28.
8. Жанкин Б.А., Альходжаев С.С., Килыбаев А.К., Джаксыбаев М.Н., Нурылбеков Д.К. Ронколейкин в комплексном лечении хронического остеомиелита. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2017; 3-2: 225-227.
9. Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Асоскова А.А., Плотникова Е.М. Эффективность ронколейкина в лечении панкреонекроза на примере клинического случая. *Научный журнал*. 2016; 12 (13): 86-87.
10. Стяжкина С.Н., Красноперова О.В., Кузнецов С.В., Хазиева Л.Д., Горшков М.С., Акимов А.А. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных острым деструктивным панкреатитом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 6-1: 119-121.
11. Полянский М.Б., Назаренко П.М., Ишунина Т.А., Назаренко Д.П., Тарасов О.Н. Применение ронколейкина для коррекции вторичного иммунодефицита пациентов пожилого и старческого возраста с острым холециститом. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11(20): 3: 470-471.
12. Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В., Хабибуллина Г.В. Клиническая эффективность лечения больных перитонитом с применением препарата "ронколейкин". *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016; 4-2: 92-99.
13. Галимова А.Р., Банникова В.А., Приходько А.О., Приходько Н.Н., Стяжкина С.Н. Эффективность ронколейкина в комплексном лечении гнойно-воспалительных и иммунодефицитных заболеваний. *Интерактивная наука*. 2016; 3: 42-45.
14. Шамсиев А.М., Гришаев В.В. Ронколейкин в комплексном лечении метаэпифизарного остеомиелита у детей раннего возраста. *Цитокины и воспаление*. 2010; 9: 4: 47-50.
15. Авакимян С.В., Жане Д.А., Дидигов М.Т. Ронколейкин в коррекции иммунной недостаточности у больных с острым деструктивным панкреатитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 9 (123): 11-13.
16. Карипиди Г.К., Бабенко Е.С. Интраоперационное применение ронколейкина при хирургическом лечении перфоративных дуоденальных язв. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 9 (123): 98-101.
17. Тусупкалиев А.Б., Баубекоев Ж.Т. Иммунологическая характеристика эффективности местного применения ронколейкина у детей с перитонитом. *Успехи современного естествознания*. 2015; 9: 92-94.
18. Супрун Э.В. Влияние ронколейкина на активность системы оксида азота в головном мозге крыс с экспериментальным геморрагическим инсультом. *Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.А.Можжева*. 2010; 11: 4: 117-121.
19. Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ливанов А.С. Дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин) в комплексной терапии химической травмы. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2011; 2 (42): 26-29.
20. Сачивко Н.В., Жаврид Э.А., Баранов Е.В., Коленик О.А. Интерлейкин-2 (ронколейкин) в первой линии химиотерапии в-клеточных неходжкинских лимфом. *Вопросы онкологии*. 2013; 59: 2: 52-58.
21. Бут Н.А., Супрун Э.В., Громов Л.А., Пиминов А.Ф. Влияние ронколейкина на эффекты системы оксида азота в головном мозге крыс с экспериментальным геморрагическим инсультом. *Патология*. 2012; 3: 123.
22. Зубрицкий В.Ф., Брюсов П.Г., Фоминых Е.М., Низовой А.В., Кулезнев Р.А., Исламов Р.Н., Самойлов О.А. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2011; 3 (43): 27-31.
23. Супрун Э.В. Эффекты окислительной модификации белков и формирование неврологических дисфункций при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне коррекции ронколей-
3. Styazhkina SN, Akimov AA, Ledneva AV, Matusевич AE, Bashkirov AA, Gimranova AY, Mustafina RH. The use of roncoleikin in pancreatic necrosis in women in the postpartum period. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016; 12-2: 87-90. (in Russ.)
4. Styazhkina SN, Akimov AA, Asoskova AA, Plotnikova EM. Cytokine therapy of roncoleikin in the treatment of pancreatic necrosis. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016; 12-2: 95-98. (in Russ.)
5. Berezhko VK, Sasikova MR, Haidarova AA. The study of the immunotherapeutic effect of the roncoleikin immunomodulator in secondary alveolar echinococcosis. *Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami*. 2016; 17: 58-61. (in Russ.)
6. Kulemin ME, Chernova AA, Styazhkina SN, Bairamkulov ED, Fedorov V, Kiryanov NA, Emelyanova AM. Local treatment of purulent-inflammatory diseases of soft tissues preparations "Roncoleikin" and "dimexid". *Academy*. 2019; 1 (40): 75-76. (in Russ.)
7. Mammadov AM, Eyvazova KA, Tairova ZA, Mammadov RA. The role of recombinant interleukin-2 roncoleikin in the complex treatment of gastroduodenal ulcers. *Vestnik khirurgii Kazakhstana*. 2011; 1 (25): 26-28. (in Russ.)
8. Zhankin BA, Alkhodzhaev SS, Kilybaev AK, Dzhaksybaev MN, Nurlybekov DK. Roncoleikin in the complex treatment of chronic osteomyelitis. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2017; 3-2: 225-227. (in Russ.)
9. Styazhkina SN, Akimov AA, Asoskova AA, Plotnikova EM. The effectiveness of roncoleikin in the treatment of pancreatic necrosis by the example of a clinical case. *Nauchnyi zhurnal*. 2016; 12 (13): 86-87. (in Russ.)
10. Styazhkina SN, Krasnoperova OV, Kuznetsov SV, Khazieva LD, Gorshkov MS, Akimov AA. The use of roncoleikin in the complex treatment of patients with acute destructive pancreatitis. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; 6-1: 119-121. (in Russ.)
11. Polyansky MB, Nazarenko PM, Ishunina TA, Nazarenko DP, Tarasov ON. The use of roncoleikin for the correction of secondary immunodeficiency in elderly and senile patients with acute cholecystitis. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2017; 11(20): 3: 470-471. (in Russ.)
12. Styazhkina SN, Sitnikov VA, Ledneva AV, Khabibullina GV. Clinical efficacy of treatment of patients with peritonitis using the drug "roncoleikin". *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016; 4-2: 92-99. (in Russ.)
13. Galimova AR, Bannikova VA, Prikhodko AO, Prikhodko NN, Styazhkina SN. The effectiveness of roncoleikin in the complex treatment of purulent-inflammatory and immunodeficiency diseases. *Interaktivnaya nauka*. 2016; 3: 42-45. (in Russ.)
14. Shamsiev AM, Grishaev VV. Roncoleikin in the complex treatment of metaepiphyseal osteomyelitis in young children. *Tsitokiny i vospalenie*. 2010; 9: 4: 47-50. (in Russ.)
15. Avagimyan SV, Janet DA, MT. Didigov. Roncoleikin in the correction of immune deficiency in patients with acute destructive pancreatitis. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2010; 9 (123): 11-13. (in Russ.)
16. Karipidi GK, Babenko ES. The use of intraoperative Roncoleikin in the surgical treatment of perforated duodenal ulcers. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2010; 9 (123): 98-101. (in Russ.)
17. Tusupkaliev AB, Baubekov ZH. Immunological characteristics of the effectiveness of topical application of roncoleikin in children with peritonitis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 9: 92-94. (in Russ.)
18. Suprun EV. The influence of roncoleikin on the activity of the nitric oxide system in the brain of rats with experimental hemorrhagic stroke. *Ukrainskii zhurnal ekstremal'noi meditsiny imeni G.A.Mozhaeva*. 2010; 11: 4: 117-121. (in Russ.)
19. Alekhovich AV, Ivanov VB, Livanov AS. Yeast recombinant interleukin-2 (roncoleikin) in the complex therapy of chemical trauma. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2011; 2 (42): 26-29. (in Russ.)
20. Sachivko NV, Zhavrid EA, Baranov EV, Kolenik OA. Interleukin-2 (roncoleikin) in the first line of chemotherapy of b-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Voprosy onkologii*. 2013; 59: 2: 52-58. (in Russ.)
21. Booth NA, Suprun EV, Gromov LA, Piminov AF. The influence of roncoleikin on the effects of the nitric oxide system in the brain of rats with experimental hemorrhagic stroke. *Patologiya*. 2012; 3: 123. (in Russ.)
22. Zubritskiy VF, PG Bruce, EM. Fominykh, Grassroots AV, Kuleznev RA, Islamov RN, Samoilov OA. The use of yeast recombinant interleukin-2 (Roncoleikin) in an emergency to prevent postoperative infectious complications in patients with diabetes mellitus type 2. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2011; 3 (43): 27-31. (in Russ.)
23. Suprun EV. Effects of oxidative modification of proteins and the formation of neurological dysfunctions in experimental ischemic stroke on the background of roncoleikin correction. *Ukrainskii zhurnal ekstremal'noi meditsiny imeni G.A. Mozhaeva*. 2011; 12: 3: 87-94. (in Russ.)

- кином. *Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.А. Можяева*. 2011; 12: 3: 87-94.
24. Косинец В.А. Влияние интерлейкина-2 на структурное состояние тонкой кишки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните. *Новости хирургии*. 2014; 22: 6: 643-648.
  25. Супрун Э.В., Бут Н.А., Терешченко С.В. Динамика неврологических нарушений при экспериментальном геморрагическом инсульте на фоне коррекции интерлейкином-2 (ронколейкином). *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95: 6: 801-806.
  26. Авакимян С.В., Карипиди Г.К., Авакимян В.А., Дидигов М.Т. Наш опыт лечения острого деструктивного панкреатита ронколейкином. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 3 (138): 21-24.
  27. Молчанов О.Е. Современные прогностические системы в оценке эффективности системной химиотерапии почечно-клеточного рака с использованием рекомбинантного интерлейкина-2. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013; 2: 141-147.
  28. Косинец В.А. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2012; 4: 46-49.
  29. Стяжкина С.Н., Ахмедханов Г.Р., Гейдарова П.А., Юлдашев А.Ш. Лечение больных с синдромом диабетической стопы "ронколейкином". *Наука и образование сегодня*. 2017; 5 (16): 77-79.
  30. Бубнова Н.А., Егорова В.Н. Рекомбинантный интерлейкин-2 в лечении синдрома диабетической стопы. *Главный врач Юга России*. 2021; 5 (80): 66-67.
  31. Киселевский М.В., Чикилева И.О., Жаркова О.В., Зиганшина Н.В., Короленкова Л.И., Ситдикова С.М. Перспективы комбинированной терапии онкологических больных интерлейкином-2 и ингибиторами контрольных иммунных точек. *Вопросы онкологии*. 2020; 66: 1: 23-28.
  32. Аглиуллина Д.Р., Стяжкина С.Н. Наш опыт применения ронколейкина в лечении острого деструктивного панкреатита. *Modern Science*. 2021; 4-4: 18-21.
  33. Гасанов И.А., Косаев Д.В. Сочетанное применение внутривенной лазерной терапии, внутривенного лазерного облучения и ронколейкина при не прямой ревааскуляризации у больных дистальным поражением артерий с критической ишемией нижних конечностей. *Лазерная медицина*. 2019; 23: S3: 16.
  34. Гаджиев Д.Н., Тагиев Э.Г., Гаджиев Н.Д. Сравнительная оценка содержания интерлейкина-6 в ткани печени, протоковой желчи, сыворотки крови и моче у больных с обтурационной желтухой доброкачественной этиологии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2016; 9: 1: 33-38.
  35. Михайлов А.Ю., Стяжкина С.Н., Фахртдинова А.Р., Осипова И.А., Айрапетян Н.К. Особенности патогенеза и лечения синдрома диабетической стопы. *Modern Science*. 202; 12-2: 84-86.
  36. Михайлов А.Ю., Стяжкина С.Н., Камашева Ю.П., Ишкильдина О.А., Волкова Е.А. Течение гнойного перитонита на фоне декомпенсации сахарного диабета 2 типа. *Modern Science*. 2021; 12-2: 89-91.
  37. Николаева А.Р., Стяжкина С.Н., Емельянова А.М. Особенности течения раневого процесса при применении "ронколейкина" и мази "левомеколя" при лечении гнойных ран. В сборнике: Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ "Нацразвитие". Санкт-Петербург. 2021; 55-58.
  24. Kosinets VA. The effect of interleukin-2 on the structural state of the small intestine in experimental widespread purulent peritonitis. *Novosti khirurgii*. 2014; 22: 6: 643-648. (in Russ.)
  25. Suprun EV, But NA, Tereshchenko SV. Dynamics of neurological disorders in experimental hemorrhagic stroke on the background of correction with interleukin-2 (roncoleukin). *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2014; 95: 6: 801-806. (in Russ.)
  26. Avakimyan SV, Karipidi GK, Avakimyan VA, Didigov MT. Our experience in the treatment of acute destructive pancreatitis with roncoleikinin. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2013; 3 (138): 21-24. (in Russ.)
  27. Molchanov OE. Modern prognostic systems in assessing the effectiveness of systemic chemoimmunotherapy of renal cell carcinoma using recombinant interleukin-2. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2013; 2: 141-147. (in Russ.)
  28. Kosinets VA. Immunocorrecting therapy in the complex treatment of widespread purulent peritonitis. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh*. 2012; 4: 46-49. (in Russ.)
  29. Styazhkina SN, Akhmedkhanov GR, Heydarova PA, Yuldashev ASH. Treatment of patients with diabetic foot syndrome "ronkoleikinin". *Nauka i obrazovanie segodnya*. 2017; 5 (16): 77-79. (in Russ.)
  30. Bubnova NA, Egorova VN. Recombinant interleukin-2 in the treatment of diabetic foot syndrome. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2021; 5 (80): 66-67. (in Russ.)
  31. Kiselevskiy MV, Chikileva IO, Zharkova OV, Ziganshina NV, Korolenkova LI, Sitdikova SM. Prospects of combined therapy of oncological patients with interleukin-2 and inhibitors of control immune points. *Voprosy onkologii*. 2020; 66: 1: 23-28. (in Russ.)
  32. Agliullina DR, Styazhkina SN. Our experience of using roncoleukinin in the treatment of acute destructive pancreatitis. *Modern Science*. 2021; 4-4: 18-21. (in Russ.)
  33. Hasanov IA, Kosaev DV. Combined use of intravenous laser therapy, intraosseous laser irradiation and roncoleukinin in indirect revascularization in patients with distal arterial lesion with critical lower limb ischemia. *Lazernaya meditsina*. 2019; 23: S3: 16. (in Russ.)
  34. Hajiyev DN, Tagiyev EG, Gadzhiev ND. Comparative assessment of interleukin-6 in liver tissue, ductal bile, blood serum and urine in patients with obstructive jaundice of benign etiology. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2016; 9: 1: 33-38. (in Russ.)
  35. Mikhailov AYU, Styazhkina SN, Fakhrtudinova AR, Osipova IA, Hayrapetyan HT. Pathogenesis and treatment of diabetic foot syndrome. *Modern Science*. 202; 12-2: 84-86. (in Russ.)
  36. Nikolaeva AR, Styazhkina SN, Kamashева YP, Ishkildin OA, Volkova EA. For purulent peritonitis on the background of decompensation of diabetes mellitus type 2. *Modern Science*. 2021; 12-2: 89-91. (in Russ.)
  37. Nikolaeva AR, Styazhkina SN, Emelyanova AM. Osobennosti techeniya ranevogo protsessa pri primenenii "ronkoleikina" i mazi "levomekolya" pri lechenii gnoynykh ran. V sbornike: Sbornik izbrannykh statei po materialam nauchnykh konferentsii GNII "Natsrazvitie". Sankt-Peterburg. 2021; 55-58. (in Russ.)

### Информация об авторах

1. Андреев Александр Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: sugery@mail.ru
2. Донченко Виталий Константинович – аспирант кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: sugery@mail.ru
3. Глухов Александр Анатольевич - д.м.н., заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru
4. Новомлинский Владислав Валерьевич - заместитель главного врача по хирургической помощи ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Воронеж, ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: sugery@mail.ru
5. Остроушко Антон Петрович - к.м.н., доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: anton@vrmgmu.ru
6. Лаптиева Анастасия Юрьевна – ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: laptievaa@mail.ru

### Information about the Authors

1. Alexander Alekseevich Andreev - M.D., Professor of the Department of General and Outpatient Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: sugery@mail.ru
2. Donchenko Vitaliy Konstantinovich - graduate student at the Department of General and Outpatient Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: sugery@mail.ru
3. Alexander Anatolievich Glukhov - M.D., head of the Department of General and Outpatient Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru
4. Vladislav Valeryevich Novomlinsky - Deputy Chief Physician for Surgical Care of the CHUZ Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of Voronezh, assistant of the Department of General and Outpatient Surgery of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: sugery@mail.ru
5. Anton Petrovich Ostroushko - Ph.D., associate Professor of the Department of Department of General and Outpatient Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: anton@vrmgmu.ru
6. Anastasia Yurievna Laptiyova – assistant at the Department of General and Outpatient Surgery N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: laptievaa@mail.ru

**Цитировать:**

Андреев А.А., Донченко В.К., Глухов А.А., Новомлинский В.В., Остроушко А.П., Лаптиёва А.Ю. Применение интерлейкина-2 в комплексном лечении хирургических больных. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2022; 15: 1: 85-91. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-1-85-91.

**To cite this article:**

Andreev A.A., Donchenko V.K., Glukhov A.A., Novomlinsky V.V., Ostroushko A.P., Laptiyova A.Yu. Interleukin-2 in the Complex Treatment of Surgical Patients. Journal of experimental and clinical surgery 2022; 15: 1: 85-91. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-1-85-91.