

## **КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОИММУННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ ПРЕПАРАТОМ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2**

**Шанин С.Н.<sup>1</sup>, Фомичева Е.Е.<sup>1</sup>, Филатенкова Т.А.<sup>1</sup>, Серебряная Н.Б.<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — многофункциональное заболевание, которое характеризуется высокой летальностью и развитием хронической неврологической патологии у значительной части пострадавших. В иммунной системе на фоне ЧМТ развиваются разнонаправленные нарушения, затрагивающие содержание Т-, В- и НК-лимфоцитов, что приводит как к инфекционным осложнениям, так и аутосенсбилизации.

Для восстановления нарушенных нейроиммунных взаимодействий после ЧМТ представляется возможным использование иммуномодуляторов, обладающих нейропротекторной способностью и потенциалом для стимуляции регенераторной активности ЦНС. Одним из цитокинов, имеющих нейрорепаративную и нейропротекторную активность, является IL-2. Известно, что в иммунной системе IL-2 продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную стимуляцию, а в ЦНС — клетками головного мозга. В случае нарушения продукции IL-2 как Т-лимфоцитами, так и клетками мозга, создаются условия для развития аутоиммунной и воспалительной патологии.

Настоящее исследование было направлено на изучение возможности использования рекомбинантного IL-2 (rIL-2) человека (Ронколейкин ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург, Россия) для коррекции иммунных и нейроэндокринных изменений, развивающихся после ЧМТ. Работа выполнена на взрослых крысах-самцах породы Wistar, в качестве модели механической травмы головного мозга использовали модель «падающего груза». Через 72 часа после нанесения ЧМТ крысам в течение 3-х дней один раз в сутки внутривентриально вводили препарат rIL-2 в дозе 30 мг/кг. Контрольные животные получали 0,15М раствор NaCl в те же сроки. В работе показано, что в первые часы и сутки после нанесения ЧМТ в крови животных значительно повышается уровень кортикостерона и одновременно снижается концентрация тестостерона. В эти же сроки отмечено повышение цитотоксической и пролиферативной активности спленоцитов, а также увеличение количества спленоцитов, находящихся в поздней стадии апоптоза. В результате 3-дневного введения rIL-2 в дозе 30 мг/кг травмированным животным существенно повышает уровни кортикостерона и тестостерона на 7 сутки после ЧМТ. У животных, получавших rIL-2, отмечают более раннюю нормализацию показатели ци-

**Адрес для переписки:**

Шанин Сергей Николаевич  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
197376, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. акад. Павлова, 9а.  
Тел.: 8 (812) 234-15-83.  
Факс: 8 (812) 234-94-93.  
E-mail: shanins@yandex.ru

**Address for correspondence:**

Shanin Sergey N.  
Institute of Experimental Medicine  
197376, Russian Federation, St. Petersburg,  
Acad. Pavlov str., 9a.  
Phone: 7 (812) 234-15-83.  
Fax: 7 (812) 234-94-93.  
E-mail: shanins@yandex.ru

**Образец цитирования:**

С.Н. Шанин, Е.Е. Фомичева, Т.А. Филатенкова,  
Н.Б. Серебряная «Коррекция нарушений нейроиммунных  
взаимодействий при экспериментальной черепно-  
мозговой травме препаратом рекомбинантного  
интерлейкина-2» // Медицинская иммунология, 2018.  
Т. 20, № 2. С. 171-178.

doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-171-178

© Шанин С.Н. и соавт., 2018

**For citation:**

S.N. Shanin, E.E. Fomicheva, T.A. Filatenkova,  
N.B. Serebryanaya "Correction of disturbed neuroimmune  
interactions in experimental traumatic brain injury by means  
of recombinant interleukin 2", *Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 2,  
pp. 171-178.

doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-171-178

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-171-178

тотоксической и пролиферативной активности спленоцитов и соотношения количества пролиферирующих спленоцитов к числу клеток, вошедших в апоптоз. Таким образом, применение rIL-2 может скорректировать нарушение нейроэндокринных и иммунных дисфункций после ЧМТ и обеспечить снижение риска развития хронической неврологической патологии у больных ЧМТ.

*Ключевые слова:* экспериментальная ЧМТ, rIL-2, кортикостерон, тестостерон, цитотоксичность, пролиферация лимфоцитов, апоптоз

## CORRECTION OF DISTURBED NEUROIMMUNE INTERACTIONS IN EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY BY MEANS OF RECOMBINANT INTERLEUKIN 2

Shanin S.N.<sup>a</sup>, Fomicheva E.E.<sup>a</sup>, Filatenkova T.A.<sup>a</sup>, Serebryanaya N.B.<sup>a, b, c</sup>

<sup>a</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Traumatic brain injury (TBI) commonly proceeds as a severe disease with high morbidity that can lead to neurological disorders in some of these patients. TBI is associated by multidirectional abnormalities of immune system, which affect quantity and functions of T-, B-, and NK-lymphocytes leading to infectious complications or autosensibilization. Restoration of the disturbances in neuroimmune interactions after TBI may be achieved by means of immunomodulators that have neuroprotective properties and may potentially initiate regenerative CNS activity. IL-2 is a cytokine that possesses neurooperative and neuroprotective properties. In immune system, IL-2 is produced by T-cells in response to antigen stimuli; in CNS, by brain cells. Lack of IL-2 production by both T-lymphocytes and brain cells increases a possibility of autoimmune and inflammatory pathologies. The objective of present study was to evaluate possible effects of human recombinant IL-2 (rIL-2, Roncoleukin<sup>®</sup>, Biothech Ltd., Russia) upon state and correction of immune and neuro-endocrine TBI consequences. The study was performed in adult Wistar rats. Mechanical TBI was produced by the dropping load model. 72 hours after inflicting the TBI, r-IL-2, at dose 30 mg/kg was injected once a day for three times. The animals from control group received 0.15M NaCl solution over the same period. The results have shown that, within first hours and days after TBI, corticosterone levels showed a sharp increase, whereas testosterone concentrations were decreased. In parallel, an increase in cytotoxic and proliferative activity of splenocytes was revealed, as well as increased number of splenocytes at their late apoptotic stage. Three daily injections of rIL-2 resulted into a significant increase in corticosterone and testosterone levels in injured animals on the day 7 after TBI. The animals treated with rIL-2 have exhibited more rapid normalization of cytotoxic and proliferative activity of splenocytes and return to normal ratio of proliferating splenocytes vs. apoptotic cells. Therefore, usage of rIL-2 may correct neuro-endocrine and immune interaction disturbances after TBI and decrease risk of chronic neurological disorders in TBI patients.

*Keywords:* traumatic brain injury, experimental, rIL-2, corticosterone, testosterone, cytotoxicity, lymphocyte proliferation, apoptosis

### Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — многофункциональное заболевание, которое характеризуется высокой летальностью и инвалидизацией значительной части пострадавших [3]. Первичное повреждение в области ЦНС приводит к развитию более широкого вторичного повреждения и нейровоспаления, которое в конечном счете определяет степень нейродегенерации, развитие неврологических заболеваний и поведенческих нарушений [14, 19, 20]. В иммунной системе на фоне ЧМТ развиваются разнонаправленные нарушения, затрагивающие содержание Т-, В- и NK-лимфоцитов, что приводит к брон-

хо-легочным осложнениям и аутосенсбилизации организма, в частности появлению аутоантител к антигенам структур мозга [3, 6].

В целом иммунная реакция на повреждение ткани мозга начинается с активации резидентных клеток врожденного иммунитета (микроглии и перицитов), привлечения к месту повреждения нейтрофилов, дендритных клеток, макрофагов, а также других клеточных и молекулярных компонентов [14]. Врожденная иммунная реакция, как правило, приводит к активации антигенспецифичных адаптивных иммунных реакций, причем этот переход регулируется несколькими механизмами. Важнейшим негативным регулято-

ром врожденных адаптивных иммунных реакций и острой фазы воспаления являются кортикостероиды. Активация продукции кортикостероидов инициируется провоспалительными цитокинами путем запуска гипоталамо-гипофизарной-адренкортикальной системы (ГПАКС). При экспериментальной ЧМТ активация этой адаптивной системы вызывает повышение уровня кортикостерона и снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток [8].

Показано, что уже в раннем периоде после ЧМТ развиваются лейко-, лимфо- и моноцитопения, снижается активность эффекторного звена клеточного иммунитета при повышении относительных количеств CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> клеток и уровней регулирующих воспаление цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) в крови [1, 3, 6].

Для восстановления нарушенных нейроиммунных взаимодействий после ЧМТ представляется возможным использование иммуномодуляторов, обладающих нейропротекторной способностью и потенциалом для стимуляции регенераторной активности ЦНС [8, 11]. Одним из иммуномодуляторов, имеющих нейрорепаративную и нейропротекторную активность, является препарат рекомбинантного IL-2 (rIL-2) человека – ронколейкин (ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург, Россия) [9].

Известно, что в иммунной системе IL-2 продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию, обеспечивая их пролиферацию. Однако незаменимым фактором роста IL-2 является только для регуляторных супрессорных Т-лимфоцитов (Treg), функцию и жизнеспособность которых он поддерживает [2]. Дефицит IL-2 в иммунной системе животных приводит к спонтанному развитию аутоиммунного заболевания, характеризуемого инфильтрацией Т-клеток (а в некоторых случаях и депонированием аутоантител), поражающего определенные органы и системы [13].

В ЦНС IL-2 синтезируется в нейронах головного мозга, а альфа-цепь высокоаффинного рецептора (CD25) к этому цитокину экспрессируется на клетках микроглии. В случае нарушения продукции IL-2 только клетками головного мозга (без дефицита этого цитокина в иммунной системе) количество Т-клеток, поступающих во все области мозга, удваивается, создавая условия для развития аутоиммунного повреждения ЦНС [12, 16]. То есть при дефиците IL-2 нарушения развиваются как в иммунной системе, так и в ЦНС, причем коррекция процессов, происходящих в ЦНС, возможна при периферическом введении IL-2. Так, при внутрибрюшинном введении IL-2 увеличивается активация микроглии,

приводя к метаболическим изменениям и повышению экспрессии альфа-цепи рецептора IL-2 (CD25) [12].

Клинические данные показали, что тяжелая черепно-мозговая травма вызывает снижение мозгового кровотока в 2-3 раза за счет повышения тонуса артерий и артериол, а использование rIL-2 у больных ЧМТ в ранние сроки (3, 6, 9 дни) способствовало улучшению мозгового кровотока. Кроме того, введение rIL-2 существенно нормализовало количественные показатели Т-лимфоцитов в периферической крови, что приводило к снижению частоты развития внутричерепных гнойно-воспалительных осложнений [4].

Исходя из представления о способности rIL-2 улучшать течение нейрорепаративных процессов, в работе была поставлена задача исследовать влияние rIL-2 человека на изменение посттравматических показателей защитных функций организма в условиях восстановления после ЧМТ.

## Материалы и методы

Работа выполнена на взрослых крысах-самцах породы Wistar массой 200-300 г (питомник «Рапполово», Ленинградская область). Использование rIL-2 человека при изучении экспериментальной ЧМТ у крыс было возможно, поскольку этот цитокин эволюционно консервативен (последовательности гена IL-2 человека и крысы имеют гомологию в пределах 70%), и проводимые ранее исследования показали, что у грызунов rIL-2 человека изменяет параметры иммунной системы и поведенческие реакции аналогично тому, как он действует у человека [17].

В качестве модели механической травмы головного мозга использовали модель «падающего груза»: груз массой 115 г падал с высоты 120 см в центр теменной части головы животного [8]. Через 72 часа после нанесения ЧМТ крысам в течение 3-х дней ежедневно внутрибрюшинно вводили коммерческий препарат дрожжевого рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 – ронколейкин (ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург, Россия), который разводили стерильным изотоническим раствором хлорида натрия, в дозе 30 мкг/кг массы животного (на весь курс – 3 инъекции).

Контрольным животным (также с ЧМТ) по той же схеме вводили 0,15М раствор NaCl в том же объеме и в те же дни. На 7-14 сутки после нанесения ЧМТ и после окончания курса лечения rIL-2 животные выводились из эксперимента декапитацией: собирали кровь для определения содержания гормонов и извлекали селезенки для постановки иммунологических тестов.

Концентрацию гормонов в сыворотке крови экспериментальных животных измеряли иммуноферментным методом с использованием ELISA kit фирмы DRG Diagnostic (Германия).

Цитотоксическую активность спленоцитов — естественных киллерных (ЕК) клеток крыс — оценивали по их способности лизировать клетки эритромиелолойкоза человека К-562 (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург) *in vitro* [8]. Реакцию между ЕК-клетками селезенки крыс и клетками-мишенями (при соотношениях эффектор:мишень 2:1, 5:1 и 10:1) учитывали по восстановлению резазурина (Sigma-Aldrich, США) на планшетном флуориметре (POLARstar Omega, BMG Labtech).

Пролиферативную активность и апоптоз спленоцитов определяли по интенсивности их реакции в ответ на воздействие Конканавалина А (Sigma-Aldrich, США) в оптимальной дозе с последующей окраской ДНК клеток пропидиумом йодидом (Sigma-Aldrich, США) [8]. Учитывали эти реакции на проточном цитофлуориметре Becton Dickinson. Данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

## Результаты

### Изменение концентраций кортикостерона (Кс) и тестостерона (Тс) в крови животных после ЧМТ и введения rIL-2

Активность ГТАКС и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГГС) как стресс-систем, функциональная активность которых отражает включение регуляторных механизмов [8], направленных на преодоление последствий ЧМТ,

оценивалась по показателям концентрации кортикостерона и тестостерона в крови животных после ЧМТ. Полученные результаты свидетельствуют, что в первые часы после ЧМТ уровни гормонов изменяются разнонаправленно: концентрация тестостерона (Тс) в крови достоверно снижается ( $p < 0,05$ ), тогда как концентрация кортикостерона (Кс) после ЧМТ резко повышается ( $p > 0,05$ ) (рис. 1А, Б). Снижение уровня тестостерона, как и повышение уровня кортикостерона, являются чувствительными индикаторами развития стресса и имеют адаптивный характер, направленный на оптимизацию защитных реакций [7].

Дальнейшее наблюдение выявило, что уровень кортикостерона после кратковременного пика существенно снижается до уровня интактных животных к 7-м суткам, а далее увеличивается к 14 суткам до уровня в 2 раза более высокого, чем у животных в контрольной группе (рис. 1А).

Уровень тестостерона после кратковременного падения начинает повышаться уже к концу первых суток, практически достигая нормальных значений к 3 суткам, максимальные значения регистрируются на 7-ой день, после чего возвращаются к уровню интактных животных к 14 дню после ЧМТ (рис. 1Б).

Введение rIL-2 контрольным животным (без ЧМТ) само по себе повышает концентрацию исследованных гормонов к 7-м суткам эксперимента, причем уровень Кс сохраняется повышенным и на 14 сутки по сравнению с уровнем гормона у интактных животных.

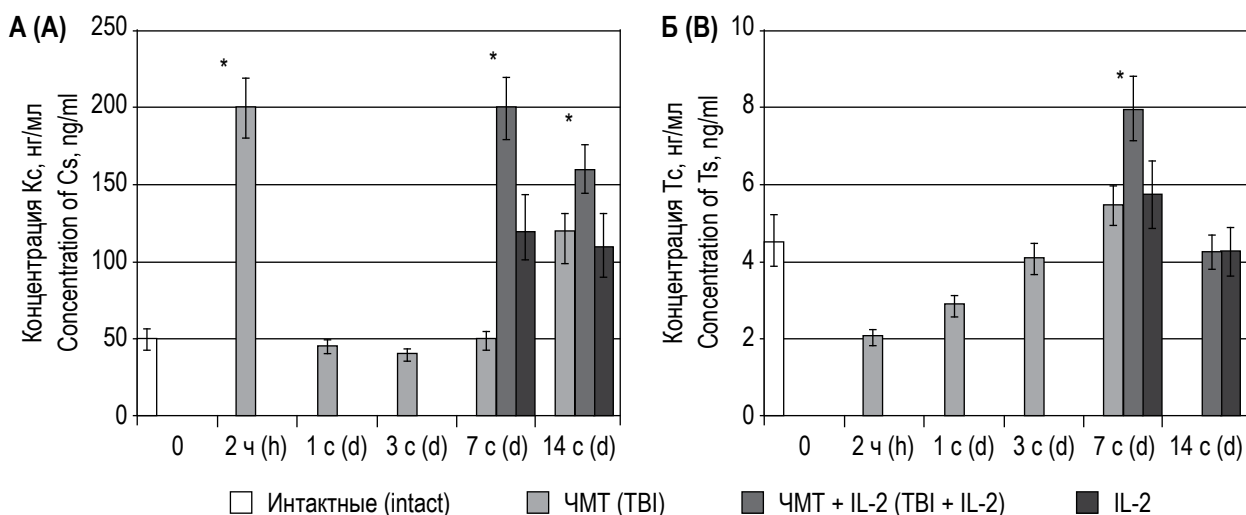
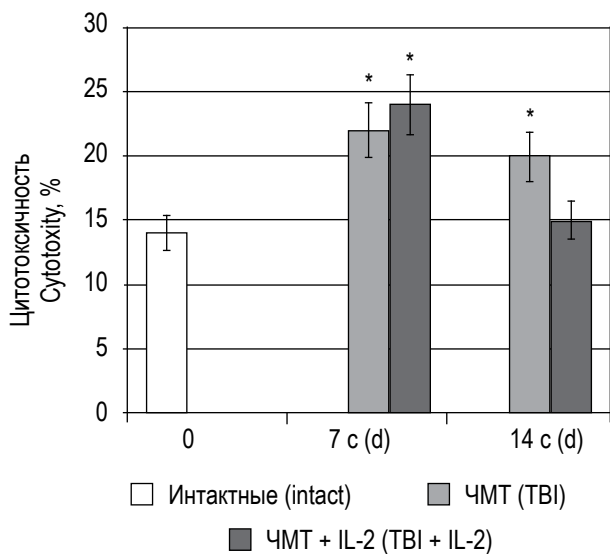


Рисунок 1. Изменение концентрации кортикостерона (Кс) нг/мл (А) и тестостерона (Тс) нг/мл (Б) у крыс, подвергнутых ЧМТ и получавших в/бр rIL-2

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с уровнем гормона у интактных животных.

Figure 1. Changes in corticosterone (Cs), ng/ml (A), and testosterone (Ts) ng/ml (B) concentrations in rats subjected to TBI and treated with rIL-2 *i/p*

Note. \*,  $p < 0.05$  compared to the levels of the hormone in intact animals.



**Рисунок 2. Цитотоксическая активность ЕК клеток селезенки крыс на 7-е и 14-е сутки после нанесения ЧМТ и введения rIL-2**

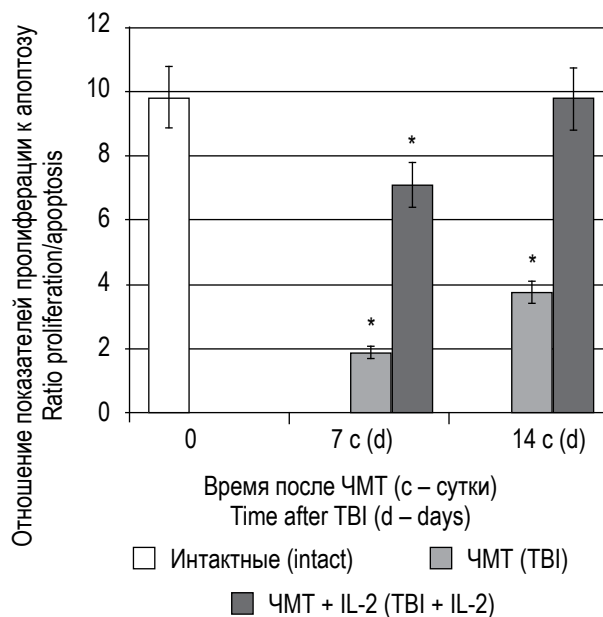
Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем цитотоксической активности ЕК клеток у контрольных животных.

Figure 2. Cytotoxic activity of NK cells in the spleen of rats on the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after experimental TBI and rIL-2 treatment  
Note. \*,  $p < 0.05$  as compared with indices of NK cytotoxic activity in control animals.

Курсовое введение rIL-2 травмированным животным вызывает существенное повышение уровней и Кс, и Тс на 7 сутки после ЧМТ, как по сравнению с животными контрольной группы, не получавшими rIL-2 после травмы, так и по сравнению с животными, получившими rIL-2 без ЧМТ. К 14 суткам после ЧМТ уровень Кс остается еще повышенным, а уровень Тс сравнивается с показателями у интактных животных. То есть введение препарата rIL-2 отменяло длительное снижение уровней гормонов, вызываемое ЧМТ. Полученные результаты свидетельствуют о развитии системных нейроэндокринных регуляторных реакций при введении rIL-2.

#### **Изменение цитотоксической и пролиферативной активности клеток селезенки после ЧМТ и введения rIL-2**

На фоне гормональных нарушений, наблюдаемых после ЧМТ, изменяются и параметры клеточного иммунитета, такие как естественная цитотоксическая активность против мишеней К-562 и пролиферативная активность спленоцитов в ответ на действие Конканавалина А. Так, после окончания травмирующего воздействия и цитотоксическая, и пролиферативная активность спленоцитов остаются повышенными на 7-е



**Рисунок 3. Отношение количества спленоцитов в G2/M фазе клеточного цикла к количеству клеток с гиподиплоидным набором ДНК на 7-е и 14-е сутки после нанесения ЧМТ и введения rIL-2**

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем у контрольных животных.

Figure 3. Ratio of G2/M-phase splenocyte numbers to amounts of cells with DNA hypodiploidy on the day 7 and 14 after TBI and rIL-2 treatment

Note. \*,  $p < 0.05$  as compared with the rates in the control animals.

и 14-е сутки наблюдения (рис. 2, табл. 1). Вместе с повышением пролиферативной активности наблюдается значительное увеличение количества спленоцитов с гиподиплоидным набором ДНК, находящихся в поздней стадии апоптоза (табл. 1).

Курсовое введение rIL-2 травмированным крысам не изменяет уровень активности спленоцитов в реакции естественной цитотоксичности и бласттрансформации на 7-й день после ЧМТ, но к 14-му дню эти параметры существенно снижаются до уровня активности клеток интактных животных, не получивших ЧМТ (рис. 2, табл. 1). В это же время снижается и количество апоптотических спленоцитов, что приводит к нормализации соотношения количества пролиферирующих спленоцитов к числу клеток, вошедших в апоптоз при применении rIL-2, по сравнению с группой травмированных крыс, не получивших этого препарата (рис. 3). Таким образом, анализ соотношения количества пролиферирующих спленоцитов к числу клеток, вошедших в апоптоз, показывает, что применение rIL-2 ускоряет нормализацию этого показателя у травмированных животных, что свидетельствует о восстановлении их функциональных характеристик.

**ТАБЛИЦА 1. КОЛИЧЕСТВО АПОПТОТИЧЕСКИХ И ПРОЛИФЕРИРУЮЩИХ СПЛЕНОЦИТОВ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧМТ И ВВЕДЕНИЯ rIL-2**

TABLE 1. PERCENTAGES OF APOPTOTIC AND PROLIFERATING SPLENOCYTES AFTER EXPERIMENTAL TBI AND THE rIL-2 INJECTIONS

Экспериментальные группы Experimental groups	Фазы клеточного цикла Phases of the cell cycle			
	SubG <sub>0</sub>	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub> /M
	апоптотические спленоциты, % apoptotic splenocytes	покоящиеся спленоциты, % resting splenocytes	пролиферирующие спленоциты, % proliferating splenocytes	
Контроль Controls	2,57±0,68	57,54±1,01	9,55±1,92	25,08±0,91
7 сутки после ЧМТ 7 <sup>th</sup> day after TBI	17,22±1,10*	29,19±3,11*	8,99±1,08	32,68±2,52*
14 сутки после ЧМТ 14 <sup>th</sup> day after TBI	8,78±0,23*	36,87±1,83*	9,16±0,84	31,18±1,40*
7 сутки после ЧМТ и введения rIL-2 7 <sup>th</sup> day after TBI + treatment with rIL-2 i/p	4,33±0,31*	43,75±2,12*	9,05±2,58	30,84±1,11*
14 сутки после ЧМТ и введения rIL-2 14 <sup>th</sup> day after TBI and treatment with rIL-2 i/p	2,72±0,22	55,37±2,93	8,88±1,20	26,62±9,04

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с количеством спленоцитов у животных контрольной группы.

SubG<sub>0</sub> – клетки, вступившие в апоптоз, несут неполный или гиподиплоидный набор ДНК (менее 2N).

G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> – покоящиеся клетки (G<sub>0</sub>) и клетки, находящиеся в фазе G<sub>1</sub> клеточного цикла, содержат диплоидный набор ДНК (2N).

S – в фазе синтеза клеточного цикла содержание ДНК постепенно возрастает с 2N до 4N.

G<sub>2</sub>/M – в фазе G<sub>2</sub> и во время митоза содержание ДНК и количество хромосом удваиваются (4N).

Note. \*,  $p < 0.05$  in comparison to the number of splenocytes in control group.

SubG<sub>0</sub>, cells which entered into apoptosis, are incomplete or hypodiploidy DNA set (less than 2N).

G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, resting cells (G<sub>0</sub>) and cells in G<sub>1</sub> phase of the cell cycle containing a diploid DNA set (2N).

S, cells in DNA-synthetic phase: gradual increase of DNA content from 2N to 4N.

G<sub>2</sub>/M, cells in G<sub>2</sub> phase or mitosis (M): DNA content and double chromosome number (4N).

## Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что после ЧМТ у экспериментальных животных развиваются нейроэндокринные изменения, отражающие включение стрессорных регуляторных механизмов [8], что проявляется в снижении уровня тестостерона, значительном повышении уровня секреции кортикостерона с последующим выраженным угнетением уровня обоих гормонов. Ранее показано, что повышение концентрации эндогенного кортикостерона в физиологических пределах, например, при развитии стрессорной реакции, не только не тормозит, но и оказывает стимулирующее действие на пролиферативные процессы, оптимизирует реализацию иммунного ответа, а также индуцирует выделение ряда провоспалительных цитокинов [7]. Наблюдаемое отсутствие адаптивного повышения уровня Кс

у травмированных животных можно расценивать как неблагоприятное, связанное с риском развития гиперактивности иммунных реакций, которые могут сопровождаться как усилением воспалительного повреждения, так и развитием аутоиммунитета [18]. Длительное угнетение гормональной функции гонад также является неблагоприятным фактором, способствующим развитию депрессии и других стресс-индуцированных патологических состояний [10].

Гормональный дисбаланс, наблюдаемый у животных после нанесения ЧМТ, был ассоциирован с возрастанием цитотоксической и пролиферативной активности спленоцитов, сопровождаемой усилением апоптотической гибели значительной части клеток. Описанные нарушения нейроиммунных взаимодействий при черепно-мозговой травме в определенной степени

корректировались у крыс, получавших после повреждения рекомбинантный IL-2 человека (ронколейкин). Трехкратное введение rIL-2 как нормализовало изменения в периферической иммунной системе к 14 дню после травмы (по показателям пролиферации и апоптоза спленоцитов), так и восстанавливало уровень тестостерона и повышало уровень Кс у травмированных животных. Нормализация соотношения количества пролиферирующих спленоцитов к числу клеток, вошедших в апоптоз при применении rIL-2, может свидетельствовать об информативности этого показателя для оценки динамики иммунных процессов после ЧМТ. Опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют,

что введение rIL-2 (ронколейкина) пациентам с ЧМТ значительно улучшает показатели Т-клеточного иммунитета (отменяет дефицит Т-лимфоцитов и моноцитов и их функциональную недостаточность) и снижает интенсивность посттравматических воспалительных процессов, определяя позитивный исход заболевания [5].

Полученные данные позволяют предположить, что применение rIL-2 может скорректировать нарушение нейроиммунных взаимодействий после ЧМТ, препятствуя развитию дисфункций иммунной системы, что снизит риск развития хронической неврологической патологии, регистрируемой у части больных после ЧМТ [3, 15, 19].

## Список литературы / References

1. Исаева Р.Х., Антонюк И.А., Гридякина А.В., Евстафьева А.Е. Иммунологические изменения при черепно-мозговой травме // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2014. № 8-2. С. 41-47. [Isaeva R.Ch., Antoniuk I.A., Gridyakina A.V., Evstafieva A.E. Immunologic changes in traumatic brain injury. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2014, no. 8-2, pp. 41-47. (In Russ.)]
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 550 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 550 p.
3. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т. 1. М.: Антидор, 1998. 553 с. [Konovalov A.N., Likhтерman L.B., Potapov A.A. Clinical manual of head injury. Vol. 1]. Moscow: Antidor, 1998. 553 p.
4. Леонов А.В. Мозговой кровоток при тяжелых черепно-мозговых травмах // Общая реаниматология, 2008. Т. 4, № 2. С. 9-13. [Leonov A.V. Cerebral blood flow in severe brain injuries. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2008, Vol. 4, no. 2, pp. 9-13. (In Russ.)]
5. Леонов А.В., Иванов Г.К. Апоптоз при тяжелой черепно-мозговой травме и его изменение при иммуномодуляции ронколейкином // Иммунология, 2006. Т. 27, № 4. С. 246-248. [Leonov A.V., Ivanov G.K. Apoptosis and its changes at skull-brain injury after roncoleukin immunomodulation. *Immunologiya = Immunology*, 2006, Vol. 27, no. 4, pp. 246-248. (In Russ.)]
6. Мамытова Э.М. Динамика иммунологического ответа у пациентов с черепно-мозговой травмой в раннем посттравматическом периоде // Медицинская наука и образование Урала, 2014. Т. 15, № 3. С. 96-99. [Mamytova E.M. Dynamics of the immunological response in patients with traumatic brain injury in the acute posttraumatic period. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of Ural*, 2014, Vol. 15, no. 3, pp. 96-99. (In Russ.)]
7. Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Козинец И.А., Корнева Е.А. Активность защитных функций организма при стрессе и их коррекция препаратом деринат // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 4-5. С. 431-438. [Rybakina E.G., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Kozinec I.A., Korneva E.A. Activity of host defense functions in stress conditions by the Derinat drug. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 4-5, pp. 431-438. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-431-438.
8. Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Филатенкова Т.А., Дмитриенко Е.В. Клеточно-молекулярные механизмы изменения защитных функций организма при черепно-мозговой травме и попытка лечения // Медицинский академический журнал, 2014. Т. 14, №4. С. 55-62. [Rybakina E.G., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Filatenkova T.A., Dmitrienko E.V. Cell-molecular mechanisms of protective function's changes under traumatic brain injury and ways for it's medication. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*, 2014, Vol. 14, no. 4, pp. 55-62. (In Russ.)]
9. Серебряная Н.Б., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Василенко А.В. Рекомбинантный интерлейкин IL-2 человека как агент антиэпилептической терапии // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 3. С. 723-726. [Serebryayana N.B., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Vasilenko A.V. The recombinant human interleukin-2 (IL-2) as the agent of antiepileptic therapies. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 3, pp. 723-726. (In Russ.)]
10. Чирков А.М., Кацья Г.В., Чиркова С.К., Гончаров Н.П. Влияние иммобилизационного стресса на гонадотропную функцию гипофиза самцов павианов гамадрилов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1989. Т. 107, № 2. С. 231-234. [Chirkov A.M., Katsiya G.V., Chirkova S.K., Goncharov N.P. Effect of immobilization stress on pituitary gonadotropin of baboon (*Papio hamadryas*). *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1989, Vol. 107, no. 2, pp. 231-234. (In Russ.)]

11. Hernandez-Ontiveros D.G., Tajiri N., Acosta S., Giunta B., Tan J., Borlongan C.V. Microglia activation as a biomarker for traumatic brain injury. *Front. Neurol.*, 2013, Vol. 4, no. 30, pp. 1-9.
12. Huang Z., Meola D., Petitto J.M. Loss of CNS IL-2 gene expression modifies brain T lymphocyte trafficking: response of normal versus autoreactive Treg-deficient T cells. *Neurosci Lett.*, 2011, Vol. 499, no. 3, pp. 213-218.
13. Huang Z., Dauer D.J., Ha G.K., Lewis M.H., Petitto J.M. Interleukin-2 deficiency-induced T cell autoimmunity in the mouse brain. *Neurosci. Lett.*, 2009, Vol. 463, no. 3, pp. 44-48.
14. Loane D.J., Byrnes K.R. Role of microglia in neurotrauma. *Neurotherapeutics*, 2010, Vol. 7, no. 4, pp. 366-377.
15. Menon D.K., Risdall J.E. Traumatic brain injury. *Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences*, 2011, Vol. 366, no. 1562, pp. 241-250.
16. Ousman S.S., Kubes P. Immune surveillance in the central nervous system. *Nat. Neurosci.*, 2012, Vol. 15, no. 8, pp. 1096-1101.
17. Saleem Basha N., Kewani Ghirmay, Melles Kahase. In silico comparison of interleukin-2 of Homo sapiens with different species. *Pharma Focus: The journal of Eritrean Pharmaceutical Association (ERIPA)*, 2011, Vol. 14, no. 10, pp. 32-37.
18. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 2006, Vol. 6, pp. 318-328.
19. Tobin R.P., Mukherjee S., Kain J.M., Rogers S.K., Henderson S.K., Motal H.L., Rogers M., Newell K., Shapiro L.A. Traumatic brain injury causes selective, CD74-dependent peripheral lymphocyte activation that exacerbates neurodegeneration. *Acta Neuropathologica Communications*, 2014, Vol. 2, p. 143.
20. Walker K.R., Tesco G. Molecular mechanisms of cognitive dysfunction following traumatic brain injury. *Front Aging Neurosci.*, 2013, Vol. 5, pp. 29-40.

---

**Авторы:**

**Шанин С.Н.** — к.м.н., старший научный сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Фомичева Е.Е.** — к.б.н., старший научный сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Филатенкова Т.А.** — научный сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Серебряная Н.Б.** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

---

**Authors:**

**Shanin S.N.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Fomicheva E.E.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Filatenkova T.A.**, Research Associate, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Serebryanaya N.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine; St. Petersburg State University; I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 30.06.2017  
Принята к печати 13.07.2017

---

Received 30.06.2017  
Accepted 13.07.2017