

DOI: 10.26693/jmbs05.05.349

УДК 612.11; 615.27

Швець В. А., Гасюк О. М., Бесчасний С. П.

ВПЛИВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 НА АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ КРОВІ ЛАБОРАТОРНИХ МИШЕЙ В УМОВАХ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Херсонський державний університет, Україна

shvetsvika88@gmail.com

Формування адаптаційних змін під час фізичного навантаження на сьогодні залишається актуальною темою. Фізичне навантаження, як стресовий фактор, здійснює помітний вплив на стан системи крові. Під час виконання фізичних вправ, в організмі на рівні органів і систем відбувається залучення різних фізіологічних процесів, що забезпечує розвиток адаптації. Відомо, що відразу після фізичного навантаження відбувається зміна кількості циркулюючих лімфоцитів. Важлива роль у процесах адаптації до стресу належить також цитокінам. Особливої уваги заслуговує інтерлейкін-2, який є прозапальним цитокіном та повинен впливати на процеси адаптації під час тренування.

На білих мишах було досліджено вплив прозапального інтерлейкіну-2 на адаптаційні процеси під час тренування шляхом примусового плавання з додатковою масою. Тваринам вводили інтерлейкін-2 (ІЛ-2) у концентраціях 5000 МО/кг, 7500 МО/кг та 30000 МО/кг та визначали динаміку лейкоцитарної формули. Паралельно було досліджено адаптаційні процеси за умов блокади рецепторів ІЛ-2. Про активність адаптаційних процесів судили за допомогою індексу напруженості адаптації за Л.Х. Гаркаві, що відображає взаємини гуморальної і клітинної ланок імунної системи.

Аналіз показників величини індексу напруженості адаптації в лейкограмі мишей показав неоднорідні зсуви під час різних періодів дослідження. Під впливом фізичного навантаження у всіх груп мишей відбувалось підвищення кількості паличкоядерних нейтрофілів та зниження лімфоцитів від 2-го до 6-го тижня. Введення ІЛ-2 в жодній концентрації не впливало на кількість еозинофілів, базофілів та викликало незначне коливання кількості юних нейтрофілів, моноцитів. При цьому, ІЛ-2 володіє дозозалежними ефектами. Інгібування ІЛ-2 гальмує вироблення моноцитів, різко пригнічує лімфопоез й підвищує кількість паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів. У незначній концентрації ІЛ-2 не чинить суттєвого впливу на адаптацію до фізичного навантаження. За концентрації 30000 МО/кг, ІЛ-2 спричинив наступну зміну реакцій: підвищена активація (1-й період) – спокійна активація (2-3-й період), а в концентрації 7500 МО/кг ІЛ-2 в 1-му періоді спровокував реакцію стресу та подальшу підвищену й спокійну активацію (2-3-й період). При інгібуванні ІЛ-2 не було переходу до реакції тренування або ж спокійної активації, що є несприятливим фактором під час адаптації.

Ключові слова: адаптація, цитокіни, інтерлейкін-2, тренування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Адаптаційні процеси організму в умовах цитокінового навантаження», № державної реєстрації 0119U101093.

Вступ. Адаптація організму до різних факторів стресового впливу багато в чому визначається станом системи крові та імунітету [1-5]. Відомо, що фізико-хімічні властивості крові відображають загальний стан організму, так як мають тісний взаємозв'язок з його різними функціями. В якості критеріїв адаптації організму використовують такі показники системи крові, як кількість лейкоцитів та еритроцитів, вміст глюкози, динаміка лейкограми та ін. За даними Мельникова В.І., збільшення рівня еозинофільних та нейтрофільних лейкоцитів спостерігається за умов інтенсивної та швидкої відповіді на стрес [6].

Фізичне навантаження, як стресовий фактор, здійснює помітний вплив на систему крові. Під час виконання фізичних вправ, в організмі на рівні органів і систем відбувається залучення різних процесів, що забезпечує розвиток адаптації [2, 7-10]. Відомо, що відразу після фізичного навантаження відбувається зміна субпопуляційної структури та кількості циркулюючих лімфоцитів [5, 9]. Спочатку відмічається збільшення загальної кількості лімфоцитів з подальшим зниженням їх кількості нижче початкового рівня. Тобто, після фізичного навантаження спостерігається явище лімфоцитопенії. Цей факт є основою так званої гіпотези «відкритого вікна» [5, 11]. В основному, неспецифічні імунні реакції досить різко стимулюються одразу після навантаження та поступово повертаються до норми, але іноді спостерігається їх транзиторне зниження нижче початкових значень [1, 7].

Слід зазначити суттєву роль цитокінів, активація продукції яких при стрес-реакції не тільки призводить до підвищеної секреції глюкокортикоїдів, але й чинить істотну гальмівну дію на функції клітин системи імунітету через модуляцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [12-15]. При цьому встановлено, що в умовах стресової реакції норадреналін дозозалежно стимулює синтез ІЛ-6, який активізує каскадний синтез прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП- α . Це, в свою чергу, проковує підвищення продукції органоспецифічних

аутоантитіл, що призводить до розвитку аутоімунних реакцій і станів, пов'язаних з пошкодженням органів і систем [1, 11, 16]. Особлива роль у цих процесах належить інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), що являє собою центральний регуляторний цитокін імунної відповіді.

ІЛ-2 – прозапальний цитокін, який контролює проліферацію та диференціювання значної кількості клітин, тим самим визначає тип й відповідну тривалість імунної відповіді [12, 17]. Також він має вирішальне значення в підтримці функціонування Трег клітин: за відсутності ІЛ-2 Т-супресори зникають з периферичних лімфоїдних органів (дефіцит цього фактора росту призводить до загибелі клітин). ІЛ-2 регулює взаємодію клітинного та гуморального імунітету та чинить прямий вплив на клітини крові й імунної системи: НК-клітини, Т-хелпери, Т-лімфоцити, В-лімфоцити та моноцити [9, 14, 15]. Дослідженнями Tang Q. et al. було показано, що за відсутності ІЛ-2 (або блокування передачі його сигналу) відбувається кількісний та/або функціональний дефіцит Т-супресорів, що стає причиною аутоімунних захворювань [18].

Однак у роботі [6] на прикладі вірусної стимуляції лімфоцитів *in vitro* описано, що при інтенсивних тренуваннях знижується синтез ІЛ-2 та інтерферону- α . Ці зміни багато в чому пояснюються стрес-реакцією і перевтомою. Також відомо, що концентрація ІЛ-2 в крові знижується наприкінці довготривалих вправ, незалежно від величини навантажень [3, 7]. Проте, через різноспрямованість дії ІЛ-2, залишається недостатньо дослідженим його вплив на адаптаційні процеси організму, в тому числі й при тривалому фізичному навантаженні.

Мета дослідження – дослідити показники лейкограми лабораторних мишей в умовах стимуляції та інгібування ІЛ-2 під час фізичного навантаження.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили на білих безпородних статевозрілих мишах-самцях (n=96). У роботі дотримувалися загальних етичних принципів по догляду та використанню лабораторних тварин: «Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», прийняті V Національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Під час експерименту тварин розділили на 5 дослідних груп та контрольну (які не зазнавали фізичного навантаження). Тварини I групи отримували інгібітор ІЛ-2 (Сандимун Неорал Циклоспорин) перорально по 0,4 мл (10 мг/кг), II, III та IV групи – підшкірно ІЛ-2 (Ронколейкін, ПАТ «Біотех») по 0,2 мл у концентраціях 5000 МО/кг, 7500 МО/кг та 30000 МО/кг відповідно, а V група – фізіологічний розчин у еквіоб'ємі. Препарати вводили 3 рази на тиждень, перед кожним тренуванням – приму-

совим плаванням до повного виснаження з вантажем (7,5% від маси тіла).

Для визначення адаптаційних змін, експериментальне дослідження умовно поділили на періоди, тому розрахунки проводились наприкінці 2-го (1 період), 4-го (2 період) та 6-го тижня (3 період) експерименту. Для з'ясування впливу ІЛ-2 на систему крові під час адаптації до фізичного навантаження проводили дослідження лейкограми. Мазки крові робили за стандартною процедурою та фарбували за Романовським-Гімзою. Препарати переглядали за допомогою імерсійної системи мікроскопа фірми Micromed та фотографували цифровою камерою eTREK DCM 320-3.0 M. У препаратах периферичної крові визначали відсоткове співвідношення різних типів лейкоцитів та розраховували індекс напруженості адаптації за Л.Х. Гаркаві (лейкоцитарний коефіцієнт): лімфоцити (%) / сегментоядерні нейтрофіли (%) [19-21].

Для встановлення відмінностей між досліджуваними групами для незв'язаних вибірок використовували критерій Манна-Уїтні, для зв'язаних – критерій для парних вибірок Уїлкоксона. Відмінності вважалися достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що лейкограма є відображенням функціонального стану організму в цілому та імунної системи зокрема. Адаптаційні процеси в організмі при виконанні фізичних вправ в першу чергу відображаються на системі крові [4, 7-9, 20]. При цьому відбувається зміна кількості, субпопуляційної структури та функціональної активності лімфоцитів. Фізичне навантаження супроводжується підвищенням кількості гранулоцитів, особливо нейтрофілів (так званий «лейкоцитоз фізичних вправ»). Нейтрофіли, в свою чергу, є важливою складовою клітинного імунітету та забезпечують синтез імунорегулюючих факторів [5, 7, 8, 14]. Гематологічна компонента, як нервова й ендокринна складова стрес-реакції, фігурує в якості ключової ланки у формуванні стрес-синдрому. Слід зазначити, що система крові відіграє важливу роль у розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій організму при стресових впливах, а лейкоцитарна формула є інтегральним показником цих змін. Причиною перебудов в лейкограмі є загальна мобілізація захисних механізмів організму, тому її використовують для оцінки неспецифічної реакції адаптації [2, 20-21].

У 1-му періоді дослідження було з'ясовано, що показники еозинофілів та юних нейтрофілів не відрізнялися від контрольних показників в усіх дослідних групах (**рис. 1**).

Рівень базофілів, в свою чергу, підвищився лише у IV дослідній групі та становив 2,9 %. У I та V дослідних групах значно зменшилися, а у III групі – підвищилися показники кількості сегментоядерних нейтрофілів (відносно контролю та норми). Кількість лімфоцитів, у порівнянні з контролем,

різко знизилась у III та IV дослідних групах (відповідно, на 72,3 % та 40,8 %). У V групі зростає кількість моноцитів (може бути артефактом дослідження). Кількість паличкоядерних нейтрофілів (у порівнянні з контролем) різко зростає у I-IV дослідних групах, при чому зростання сягало від 4,1 до 8,9 разів (найбільше у III – на 785 % та IV – на 525 % відповідно).

У 2-му періоді дослідження (як і в 1-му) кількість еозинофілів усіх дослідних груп практично не змінилася, кількість базофілів зростає лише у III дослідній групі відносно контролю та 1-го періоду (рис. 2).

Кількість моноцитів значно збільшилась у тварин I дослідної групи (на 94 %), а у тварин V групи суттєво зменшилась (на 88 %). Особливо помітні зміни були у співвідношенні кількості нейтрофілів, як і у 1-му періоді. При цьому, у II та III дослідних групах збільшилась кількість юних нейтрофілів (відповідно у 3,6 та 1,4 рази), чого не було в 1-му періоді дослідження. Кількість паличкоядерних нейтрофілів була вищою за контроль в усіх групах тварин. При цьому найменше збільшення відносно контролю було виявлено в групі, якій вводили інгібітор ІЛ-2, а у тварин із введенням ІЛ-2, кількість паличкоядерних нейтрофілів зростає від 6 до 7,3 разів, незалежно від дози ІЛ-2. Кількість зрілих форм нейтрофілів також змінилась, їх стало менше у тварин I та III груп (на 31,2 % та 25,4 % відповідно), а в інших дослідних груп спостерігалось підвищення. Кількість лімфоцитів була значно нижче контрольних значень у всіх тварин, окрім I групи.

На 3-му етапі дослідження показники кількості базофільних та еозинофільних лейкоцитів не відрізнялися від контрольних в жодній із досліджуваних груп (рис. 3).

Кількість моноцитів значно знизилась у тварин I групи та підвищилась у V групи. Також, у III дослідній групі збільшилась кількість юних нейтрофілів. Як і у попередні тижні, кількість паличкоядерних нейтрофілів залишилась у середньому в

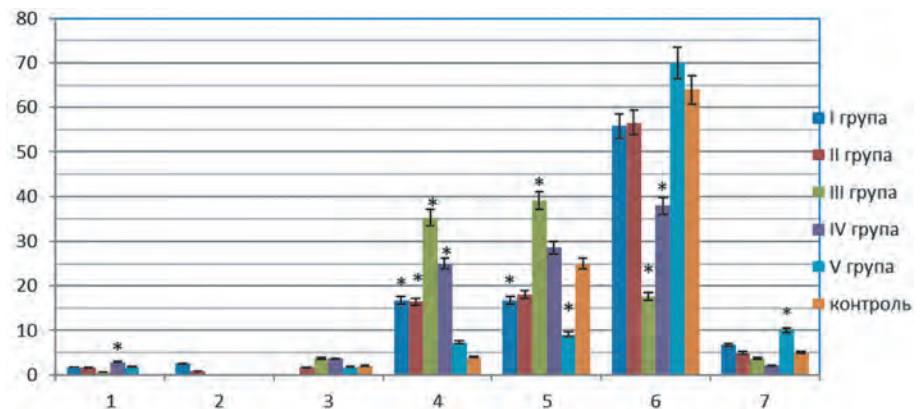


Рис. 1. Показники лейкограми мишей дослідних груп в 1-му періоді, %

Примітки: 1 – базофіли; 2 – еозинофіли; 3 – юні нейтрофіли; 4 – паличкоядерні нейтрофіли; 5 – сегментоядерні нейтрофіли; 6 – лімфоцити; 7 – моноцити. * – $p \leq 0,05$ в порівнянні з контролем; # – $p \leq 0,05$ в порівнянні з попереднім періодом

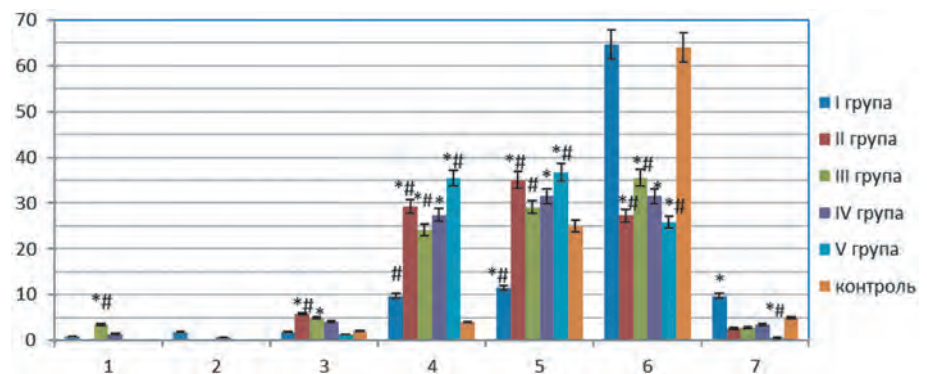


Рис. 2. Показники лейкограми дослідних груп в 2-му періоді, %

Примітки: 1 – базофіли; 2 – еозинофіли; 3 – юні нейтрофіли; 4 – паличкоядерні нейтрофіли; 5 – сегментоядерні нейтрофіли; 6 – лімфоцити; 7 – моноцити. * – $p \leq 0,05$ в порівнянні з контролем; # – $p \leq 0,05$ в порівнянні з попереднім періодом

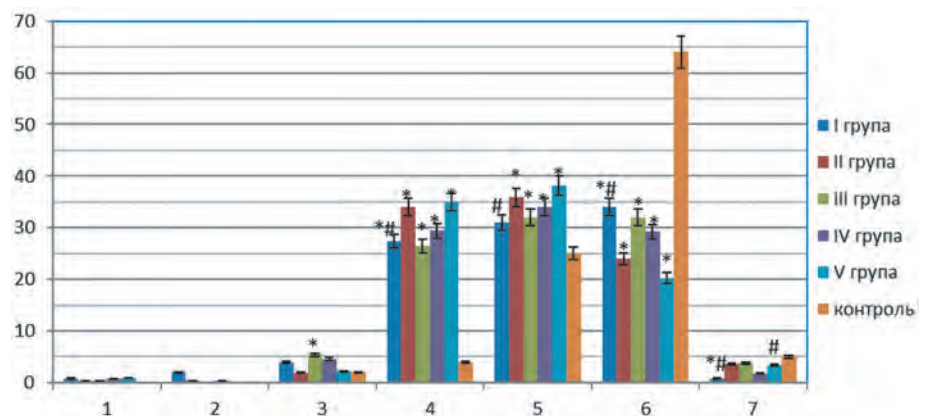


Рис. 3. Показники лейкограми мишей дослідних груп в 3-му періоді, %

Примітки: 1 – базофіли; 2 – еозинофіли; 3 – юні нейтрофіли; 4 – паличкоядерні нейтрофіли; 5 – сегментоядерні нейтрофіли; 6 – лімфоцити; 7 – моноцити. * – $p \leq 0,05$ в порівнянні з контролем; # – $p \leq 0,05$ в порівнянні з попереднім періодом

7,5 разів вище, а кількість лімфоцитів – в 2 рази меншою від контролю в усіх групах тварин. Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що тенденція до збільшення молодих форм нейтрофілів та зменшення кількості лімфоцитів продовжується і наприкінці експерименту. Це свідчить про те, що незрілі форми нейтрофілів виходять в периферичну кров у дуже обмеженій кількості. Отже, ІЛ-2 не спричиняє появу патологічних форм нейтрофілопоезу.

Аналіз динаміки змін лейкограми за періодами дозволяє побачити зміни протягом всього експерименту. В групі, якій проводили інгібування ІЛ-2, найменших змін зазнала кількість базофілів, еозинофілів та юних нейтрофілів (дещо збільшились наприкінці експерименту). Кількість моноцитів утримувалась приблизно однаковою в 1-му та 2-му періоді, натомість в 3-му періоді – різко зменшилась. Найбільш значних змін зазнали лімфоцити, паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли. Нейтрофіли продемонстрували таку тенденцію: зменшення у 2-му періоді відносно 1-го та різке зростання кількості наприкінці дослідження. Лімфоцити навпаки, незначно зростали від 1-го до 2-го періоду, але в 3-му періоді їх кількість різко зменшилась. Таким чином, уведення блокатору рецепторів ІЛ-2 гальмує диференціювання моноцитів, різко пригнічує утворення лімфоцитів та збільшує вироблення паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, що яскраво виражено в 3-му періоді.

Введення ІЛ-2 у невеликих дозах (5000 МО/кг) не впливало на кількість базофілів та еозинофілів. В свою чергу, кількість юних нейтрофілів зростала в 2-му періоді, а в 3-му – практично поверталась до показників 1-го періоду. Кількість моноцитів навпаки, у 2-му періоді дещо знижувалась, а в 3-му поверталась до показників 1-го періоду. Кількість сегментоядерних та паличкоядерних нейтрофілів збільшувалась, а кількість лімфоцитів стрімко знижувалась, при чому дуже різко від 1-го до 2-го періоду і дещо менше до 3-го.

У групі тварин, яким вводили ІЛ-2 в концентрації 7500 МО/кг, співвідношення еозинофілів та моноцитів не змінювалося, а кількість базофілів незначно зростала в 2-му періоді, та наприкінці повернулася до показників 1-го. Спостерігалось збільшення кількості юних нейтрофілів на всіх періодах, різке підвищення сегментоядерних та паличкоядерних нейтрофілів у 1-му періоді, зниження в 2-му та незначне підвищення в 3-му. Кількість лімфоцитів, навпаки, значно зменшилася у 1-му періоді, стрімко зросла у 2-му періоді та повторно знизилась у 3-му.

У групі тварин із введенням ІЛ-2 в концентрації 30000 МО/кг кількість еозинофілів не змінювалась протягом експерименту, а кількість базофілів дещо

зменшилась від 1-го періоду до 3-го. Моноцити незначно зростали в 2-му періоді дослідження, а в 3-му їх кількість зменшилась. Кількість юних нейтрофілів незначно зростала, а паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів продемонструвала поступове зростання протягом всіх тижнів експерименту. Кількість лімфоцитів в 1-му періоді була значно нижче контролю та продовжила падіння протягом всіх тижнів.

За даними [15] частка лімфоцитів на тлі проведення імунореакції ІЛ-2 перевищувала аналогічний показник контролю, а надалі кількість лімфоцитів нормалізувалась. Але, в нашому випадку відбувалось значне зменшення кількості лімфоцитів, що є результатом впливу фізичних вправ.

У V групі тварин (які не зазнавали впливу препаратів, а лише фізичного навантаження) з'ясовано, що кількість базофілів, еозинофілів та юних нейтрофілів не змінювалась протягом всього експерименту. Кількість моноцитів зменшилась у 2-му періоді відносно 1-го, а потім зросла. Кількість сегментоядерних та паличкоядерних нейтрофілів продемонструвала різке зростання від 1-го до 2-го періоду, а потім незначно збільшилась до 3-го. Вміст лімфоцитів значно зменшувався протягом 2-3-го періодів. Таким чином підтвердилося те, що тварини мали певну реакцію на фізичні вправи, при цьому збільшення вмісту паличкоядерних нейтрофілів (зсув вліво) свідчить про реакцію на фізичне навантаження нетренованого організму [5, 7-8].

У роботі [22] описано, що помірне фізичне навантаження мишей значно знижувало циклоспорин-індуковану імуносупресію і призводило до більш високої активності макрофагів та Т-хелперів I типу, в порівнянні з введенням лише циклоспорину. Це свідчить про те, що імунітет, пригнічений інгібуванням ІЛ-2, може модулюватися помірними регулярними фізичними вправами. Тому, можна припустити, що саме через це в нашому дослідженні введення інгібітору ІЛ-2 не мало значного негативного впливу на лімфоцити дослідних тварин.

Лейкоцитарні індекси, які засновані на визначенні співвідношення клітин білої крові в лейкоцитарній формулі, відкривають можливість проведення діагностики стресу [19-20]. Встановлено, що лейкоцитарні індекси мають прогностичне значення, оскільки дозволяють оцінити роботу ефективних механізмів імунної системи, а також рівень імунологічної реактивності, що визначають процес формування неспецифічних адаптаційних реакцій та вираженість стресу [2-21].

Індекс напруженості адаптації за Л.Х. Гаркаві (лейкоцитарний коефіцієнт) використовується для оцінки реактивності організму при стресових впли-

вах та відображає взаємини гуморальної і клітинної ланок імунної системи. Зниження індексу є негативним моментом, що вказує на можливу неспроможність адаптаційних реакцій, в тому числі з боку імунної системи, при дії стрес-факторів. Особливо насторожує значне зниження індексу напруженості як закономірне відображення вже наявної лімфопенії. Цей тип реакції адаптації визначають як стресовий [19-20].

За Л.Х. Гаркаві виділяють такі типи адаптаційної реакції: стрес, реакція тренування, спокійної активації, підвищеної активації, переактивації [21]. Основним критерієм для характеристики неспецифічних адаптаційних реакцій є співвідношення між числом лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів. Найбільша величина спостерігається за реакції переактивації, далі в порядку спадання – підвищеної активації, спокійної активації, реакції тренування, стресу.

Аналізуючи показники величини індексу напруженості адаптації в лейкограмі мишей, були відмічені неоднорідні зсуви під час різних періодів дослідження (рис. 4). При цьому спостерігалась певна закономірність та відзначено формування загальної адаптаційної відповіді організму – перехід від реакції стресу і переактивації до спокійної активації або ж тренування.

Група тварин із введенням ІЛ-2 у концентрації 5000 МО/кг та група без введення препаратів мали схожі результати – переактивація (1 період) переходила до стану тренування (2-3 період). Це свідчить про те, що в малій концентрації ІЛ-2 не чинить значного впливу на адаптацію до фізичного навантаження. У концентрації 30000 МО/кг, ІЛ-2 спричинив наступну зміну реакцій: підвищена активація (1-й період) – спокійна активація (2-3 період), а в концентрації 7500 МО/кг ІЛ-2 в 1-му періоді спровокував реакцію стресу, та подальшу підвищену й спокійну активацію (2-3 період). Це підтверджує участь ІЛ-2 (у оптимальній концентрації) в процесах адаптації організму до фізичних навантажень та свідчить про формування стресу. При застосуванні інгібітору ІЛ-2 динаміка неспецифічних адаптаційних реакцій організму під час фізичного навантаження була наступною: реакція переактивації (1-2 період) та підвищеної активації

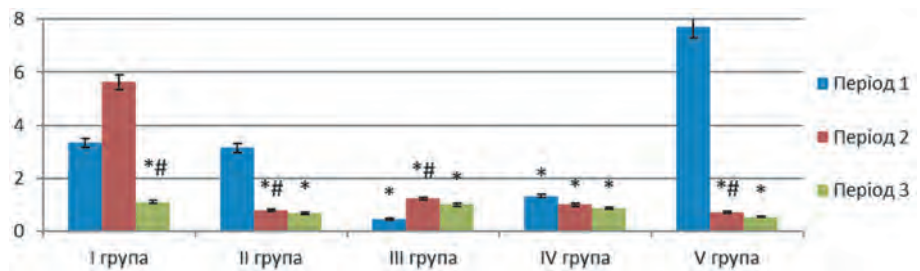


Рис. 4. Показники індексу напруженості адаптації дослідних груп мишей

Примітка: * – $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; # – $p < 0,05$ в порівнянні з попереднім періодом

(3 період). Тож, при інгібуванні ІЛ-2 не було переходу до реакції тренування або ж спокійної активації, що є несприятливим фактором під час адаптації.

Таким чином, з'ясовано, що ІЛ-2 має дозозалежний вплив на показники лейкограми білих мишей під час виконання фізичних вправ. Можна зробити висновок про особливості такого впливу в залежності від тривалості введення препарату та фізичної активності мишей. ІЛ-2 в різних концентраціях чинить неоднорідний вплив на формування загальної адаптаційної відповіді організму.

Висновки

1. Під впливом фізичного навантаження у всіх груп мишей відбувалось підвищення кількості паличкоядерних нейтрофілів та зниження вмісту лімфоцитів від 2-го до 6-го тижня.
2. Введення ІЛ-2 в жодній концентрації не впливало на кількість еозинофілів, базофілів та викликало незначне коливання кількості юних нейтрофілів, моноцитів. Інгібування ІЛ-2 гальмувало дозрівання моноцитів, пригнічувало лімфоцити й підвищувало кількість паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів.
3. ІЛ-2 володіє дозозалежними ефектами. У незначній концентрації ІЛ-2 (5000 МО/кг) не чинить значного впливу на адаптацію до фізичного навантаження. В концентрації 30000 МО/кг ІЛ-2 спричинив наступну зміну реакцій: підвищена активація (1-й період) – спокійна активація (2-3 період), а в концентрації 7500 МО/кг цей інтерлейкін в 1-му періоді спровокував реакцію стресу, та подальшу підвищену й спокійну активацію (2-3 період). При інгібуванні ІЛ-2 не було переходу до реакції тренування або ж спокійної активації, що є несприятливим фактором під час адаптації.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується дослідження біохімічних показників крові під впливом інтерлейкіну-2 під час адаптації до тривалих фізичних тренувань.

References

1. Suzdalnitskiy RS, Levando VA. Novye podkhody k ponimaniyu sportivnykh stressornykh immunodefitsitov [New approaches to understanding sports stress immunodeficiencies]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. 2003; 1: 18-22. [Russian]

2. Meerson FZ, Pshennikova MG. *Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim zagruzkam* [Adaptation to stress situations and physical loads]. M: Meditsina; 1988. 256 s. [Russian]
3. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiological Reviews*. 2000; 80(3): 1055-81. PMID: 10893431. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1055
4. Sarapultsev PA, Sarapultsev AP. Stress i immunnaya sistema [Stress and the immune system]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2014; 13(4): 5-10. [Russian]
5. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *The Journal of Sport and Health Science*. 2019; 8(3): 201-17. DOI: 10.1016/j.jshs.2018.09.009
6. Melnikov VI. Uroven pro- i protivovospalitelnykh tsitokinov u sportsmenov vodnykh vidov sporta v period intensivnykh fizicheskikh nagruzok [The level of pro- and anti-inflammatory cytokines in athletes of water sports during intense physical activity]. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2011; 10: 122-125. [Russian]
7. Kozlov VA, Kudaeva OT. Immunnaya sistema i fizicheskie nagruzki [The immune system and physical activity]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2002; 4(3): 427-38. [Russian]
8. Terra R, Silva SAG, Pinto VS, Dutra PML. Effect of exercise on immune system: response, adaptation and cell signaling. *The Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2012; 18(3): 208-14. DOI: 10.1590/S1517-86922012000300015
9. Gleeson M. Effects of exercise on immune function. *Sports Science Exchange*. 2015; 28 (151): 1-6.
10. Shvets VA, Gasyuk OM. Fizychna trenovanist bilykh myshey pid chas plavannya v umovakh stymulyatsiyi ta ingibuvannya interleykinu-2. [Physical training of white mice during swimming in conditions of stimulation and inhibition of Interleukin-2]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu*. 2020; 4(26): 395-400. [Ukrainian]
11. Futorny SM, Imas YeV, Osadcha OI, Shmatova EA, Hlukhovskiy PV. Osoblyvosti imunolohichnoi adaptatsii pid vplyvom znachnykh fizychnykh navantazhen [Features of immunological adaptation under the influence of significant physical exertion]. *Naukovyi chasopys NPU imeni MP Drahomanova*. 2018; 10(104): 93-8. [Ukrainian]
12. Abbas AK, Trotta ER, Simeonov D, Marson A, Bluestone JA. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Science Immunology*. 2018; 3(25). DOI: 10.1126/sciimmunol.aat1482
13. Ovanesyan IG. Sovremennye predstavleniya o roli tsitokinov v gomeostaze [Modern concepts of the role of cytokines in homeostasis]. *Nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2006; 4: 8-17. [Russian]
14. Malm C, Sjodin TL, Sjoberg B, Lenkei R, Renstrom P, et al. Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *The Journal of Physiology*. 2004; 556(3): 983-1000. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.056598
15. Kashkin PK. Tsitokiny immunnoy sistemy: osnovnye svoystva i immunobiologicheskaya aktivnost [Cytokines of the immune system: basic properties and immunobiological activity]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; 11: 21-32. [Russian]
16. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017; 7(11). DOI: 10.1101/cshperspect.a029793
17. Malek ThR. The biology of Interleukin-2. *The Annual Review of Immunology*. 2008; 26: 453-79. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357
18. Tang Q, Adams JY, Penaranda C, Melli K, Piaggio E, Sgouroudis E, et al. Central role of defective interleukin-2 production in the triggering of islet autoimmune destruction. *Immunity*. 2008; 28(5): 687-97. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.016
19. Tkachenko EA, Derkho MA. Leykotsitarnye indeksy pri eksperimentalnoy kadmievoy intoksikatsii myshey [Leukocyte indices in experimental cadmium intoxication in mice]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2014; 3(47): 81-83. [Russian]
20. Garkavi LKh, Kvakina EB, Ukolova MA. *Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost organizma* [Adaptive reactions and body resistance]. R-na-Donu: Rostovskiy universitet; 1990. 224 s. [Russian]
21. LKh Garkavi, Kvakina EB, Kuzmenko TS. *Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya* [Antistress reactions and activation therapy]. M: Kniga po Trebovaniyu; 2015. 559 s. [Russian]
22. Ko MH, Chang CK, Wu CL, Hou YC, Hong W, Fang SH. The interactive effect of exercise and immunosuppressant cyclosporin A on immune function in mice. *Journal of Sports Sciences*. 2010; 28(9): 967-73. DOI: 10.1080/02640414.2010.481306

УДК 612.11; 615.27

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НА АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**Швец В. А., Гасюк Е. Н., Бесчасный С. П.**

Резюме. Формирование адаптационных изменений при физической нагрузке остается актуальной темой. Физическая нагрузка, как стрессовый фактор, осуществляет заметное влияние на состояние крови. Во время выполнения физических упражнений, в организме на уровне органов и систем происходит привлечение различных физиологических процессов, которое обеспечивает развитие адаптации. Известно, что сразу после физической нагрузки происходит изменение количества циркулирующих лимфоцитов. Важная роль в процессах адаптации к стрессу принадлежит также цитокинам. Особого внимания заслуживает интерлейкин-2, который является провоспалительным цитокином и должен определять процессы адаптации во время тренировки.

На белых мышах было исследовано влияние провоспалительного интерлейкина-2 на адаптационные процессы во время тренировки путем принудительного плавания с дополнительной массой. Животным вводили интерлейкин-2 в концентрациях 5000 МЕ/кг, 7500 МЕ/кг и 30000 МЕ/кг и определяли динамику лейкоцитарной формулы. Параллельно исследовали адаптационные процессы в условиях блокады рецепторов интерлейкина-2. Об активности адаптационных процессов судили с помощью индекса напряженности адаптации по Л.Х. Гаркави, что отражает взаимоотношения гуморального и клеточного звеньев иммунной системы.

Анализ величины индекса напряженности адаптации в лейкограмме мышей показал неоднородные сдвиги во время различных периодов исследования. Под влиянием физической нагрузки у всех групп животных происходило увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов и снижение лимфоцитов со 2-й до 6-й недели. Введение ИЛ-2 не в одной концентрации не влияло на количество эозинофилов, базофилов и вызвало незначительное колебание количества юных нейтрофилов, моноцитов. При этом, ИЛ-2 обладает дозозависимыми эффектами. Ингибирование ИЛ-2 тормозит выработку моноцитов, подавляет лимфоциты и повышает уровень палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. В низкой концентрации ИЛ-2 не оказывает значительного влияния на адаптацию к физической нагрузке. В концентрации 30000 МЕ/кг, ИЛ-2 вызвал следующую смену реакций: повышенная активация (1-й период) – спокойная активация (2-3 период). В концентрации 7500 МЕ/кг ИЛ-2 в 1-м периоде спровоцировал реакцию стресса, и дальнейшую повышенную и спокойную активацию (2-3 период). При блокировании рецепторов к ИЛ-2 не было перехода к реакции тренировки или спокойной активации, что является неблагоприятным фактором при адаптации.

Ключевые слова: адаптация, цитокины, интерлейкин-2, тренировка.

UDC 612.11; 615.27

Influence of Interleukin-2 on Adaptive Reactions of Blood in Laboratory Mice under Physical Activity Conditions**Shvets V., Hasiuk O., Beschasnyi S.**

Abstract. The formation of adaptive changes during physical activity remains a topical issue. Physical activity, as a stress factor, has a significant impact on blood. During exercise, various physiological processes are involved at the level of organs and systems in the body, which ensures the development of adaptation. It is known that immediately after physical activity, the number of circulating lymphocytes changes. An important role in the processes of adaptation to stress is also played by cytokines. Particular attention should be paid to interleukin-2, which is a pro-inflammatory cytokine and should determine the adaptation processes during training.

Material and methods. In white mice, the effect of proinflammatory interleukin-2 on adaptation processes during training by forced swimming with additional mass was studied. The animals were injected with interleukin-2 in concentrations of 5000 IU/kg, 7500 IU/kg and 30000 IU/kg and determined the dynamics of the leukocyte formula. We also studied the activity of adaptation processes under blockade of interleukin-2 receptors. The activity of adaptation processes was judged with the help of L. H. Garkavi adaptation intensity index. It reflects the relationship of humoral and cellular links of the immune system.

Results and discussion. The analysis of the adaptation intensity index value in the leukogram of mice showed heterogeneous shifts during different periods of the study. Under the influence of physical activity in all groups of animals there was an increase in the number of neutrophilic and a decrease in lymphocytes from the 2nd to the 6th week. Introduction of IL-2 in one concentration did not affect the number of eosinophils and basophils and caused a slight fluctuation in the number of young neutrophils and monocytes. At the same

time, IL-2 had dose-dependent effects. Inhibition of IL-2 inhibits the production of monocytes, dramatically suppressed lymphocytes and increased the number of rod and segmented neutrophils. In low concentration IL-2 had no significant effect on adaptation to physical activity. In concentration of 30000 IU/kg, IL-2 caused the following change of reactions: increased activation (1 period) – calm activation (2-3 periods). In the concentration of 7500 IU/kg IL-2 in the 1st period provoked the stress reaction and further increased and quiet activation (2-3 periods). When blocking receptors to IL-2 there was no transition to the reaction of training or calm activation, which was an adverse factor in adaptation.

Conclusion. The study showed that IL-2 had a dose-dependent effect on the leukogram of white mice during exercise. It is possible to draw a conclusion about features of such influence depending on duration of drug administration and physical activity of mice. IL-2 in different concentrations has a heterogeneous effect on the formation of the overall adaptive response of the organism.

Keywords: adaptation, cytokines, Interleukin-2, training.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 14.08.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування