УДК 615.27:612.419;796.015.6
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.3.13084

В. А. Швець

Херсонський державний університет

СТАН КІСТКОВОГО МОЗКУ МИШЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

Стан кісткового мозку мишей під впливом інтерлейкіну-2 при фізичному навантаженні

В. А. Швець

Херсонський державний університет

Резюме. *Вивчення непрямого впливу цитокінів є актуальним. Інтерлейкін-2 (ІЛ-2), у свою чергу, чинить значний вплив на систему кровотворення як у клінічних, так і в експериментальних дослідженнях. Клітинами-мішенями дії ІЛ-2 є Т- і В-лімфоцити, моноцити/макрофаги, NK-клітини, дендритні клітини та інші клітини, на яких експресуються специфічні мембранні рецептори. Оскільки ІЛ-2 знаходиться на верхівці цитокінового каскаду, будь-яка зміна передачі сигналів ІЛ-2, особливо при стресовому впливі, буде швидко посилювати гомеостатичний баланс у кістковому мозку, що призводить до серйозних зрушень в проліферації. Тому ІЛ-2 має вплив як на процес кровотворення, так і на клітини периферійної крові.*

Мета дослідження *– вивчити вплив ІЛ-2 на клітини кісткового мозку мишей в умовах фізичних тренувань.*

Матеріали і методи. *Дослідження проводили на статевозрілих лабораторних мишах-самцях протягом 6-ти тижнів. Були сформовані п'ять дослідних та одна контрольна (без фізичних тренувань) групи тварин. Перша отримувала інгібітор ІЛ-2 («Циклоспорин», 10 мг/кг), друга, третя і четверта – ІЛ-2 («Ронколейкін») у концентраціях 5000, 7500 та 30 000 МО/кг відповідно, п'ята група – стерильний фізіологічний розчин. У якості фізичного тренування використовували метод примусового плавання до повного виснаження з вантажем. У дослідних тварин були ізольовані стегнові кістки й отримані відбитки кісткового мозку, які фарбували фарбою Май – Грюнвальд – Гімза й за допомогою імерсійної системи мікроскопа підраховували популяції клітин кісткового мозку та їх відсоткове співвідношення (мієлограму). Також математично розраховували індекс дозрівання нейтрофілів та лейкоеритробластичне співвідношення на кожному етапі дослідження.*

Результати. *Порівняно з контролем, на 6-му тижні дослідження кількість базофільних нормобластів була нижче в усіх дослідних групах, окрім другої, зниження сягало від 37,5 % – у першій до 87,5 % – в четвертій. Кількість сегментоядерних нейтрофілів була достовірно вище в усіх дослідних групах, незалежно від впливу. Це може бути результатом фізичних тренувань,*

Condition of bone marrow of mice under the influence of interleukin-2 during physical exercise

V. A. Shvets

Kherson State University

e-mail: shvetsvika88@gmail.com

Summary. *The study of the indirect effect of cytokines is relevant. IL-2, in turn, has a significant effect on the hematopoietic system, both in clinical and experimental studies. The target cells of IL-2 are T- and B-lymphocytes, monocytes/macrophages, NK cells, dendritic cells and other cells on which specific membrane receptors are expressed. Because IL-2 is at the top of the cytokine cascade, any alteration in IL-2 signaling, especially under stress, will rapidly upregulate the homeostatic balance in the bone marrow, leading to major shifts in proliferation. Thus, IL-2 has an effect both on the hematopoietic process and on peripheral blood cells.*

The aim of the study *– to investigate the effect of IL-2 on the bone marrow cells of mice under conditions of physical training.*

Materials and Methods. *The study was conducted on sexually mature male laboratory mice for 6 weeks. Five experimental and one control (without physical training) groups of animals were formed. Group 1 received IL-2 inhibitor (Cyclosporin) (10 mg/kg), Groups 2, 3 and 4 received IL-2 (Roncoleukin) in concentrations of 5000, 7500 and 30000 IU/kg, respectively, Group 5 received sterile physiological solution. The method of forced swimming to exhaustion with a load was used as physical training. Femur bones were isolated from experimental animals and bone marrow impressions were obtained, which were stained with May-Grunwald-Giemsa dye and the population of bone marrow cells and their percentage ratio (myelogram) were counted using an immersion microscope system. The neutrophil maturation index and the leuko-erythroblastic ratio were also mathematically calculated at each stage of the study.*

Results. *Compared to the control in the 6th Week of the study, the number of basophilic normoblasts was lower in all experimental groups except the 2nd, the decrease ranged from 37.5 % – Group 1 to 87.5 % – Group 4. The number of segmented neutrophils was significantly higher in all experimental groups, regardless of exposure. This may be the result of physical training, but under the influence of IL-2 in the average concentration, the indicator was the highest. Also, the number of promyelocytes was significantly lower than the control in Groups 1, 2 and 3 (by 55.8; 67.4 and 44.2 %), and metamyelocytes – in Groups 2, 3 and 4 (by 48.4;*

©В. А. Швець, 2022

але під впливом ІЛ-2 у середній концентрації показник був найвищим. Також кількість промієлоцитів була значно нижче від контрольної у першій, другій та третій групах (на 55,8; 67,4 та 44,2 %), а метамієлоцитів – у другій, третій, четвертій (на 48,4; 38,7 і 54,8 %). При цьому кількість лімфоцитів була вище в першій та другій групах на 105,6 і 138,8 % відповідно. Вміст базофілів був вище контрольної групи у другій, третій групах в 4 рази, в четвертій – у 7,3 раза. На цьому тлі вміст еозинофілів, пронормобластів, оксифільних нормобластів та плазматичних клітин не зазнавав достовірних змін.

Висновки. *ІЛ-2 однозначно впливає на мієлопоез у системі кровотворення. Відзначено неоднорідні зміни показників кісткового мозку в дослідних групах тварин. Показано, що ІЛ-2 в усіх концентраціях впливав на підвищення лейко-еритробластичного співвідношення, найбільше у високій концентрації, що вказує на гіперплазію клітин лейкопоезу як при інтоксикації. Встановлено підвищення абсолютного вмісту зрілих форм нейтрофілів у тварин із введенням ІЛ-2 в малій і середній концентраціях, що призвело до зниження індексу дозрівання нейтрофілів (на 55,1 і 39,7 %).*

Ключові слова: кістковий мозок; система кровотворення; фізичні тренування; цитокін.

38, 7 and 54.8 %). At the same time, the number of lymphocytes was higher in Groups 1 and 2 by 105.6 % and 138.8 %, respectively. The content of basophils was higher than the control in Groups 2 and 3 by 4 times, in Group 4 by 7.3 times. Against this background, the content of eosinophils, pronormoblasts, oxyphilic normoblasts and plasma cells did not undergo significant changes.

Conclusions. *IL-2 clearly affects myelopoiesis in the hematopoietic system. Heterogeneous changes in bone marrow indicators were noted in experimental groups of animals. It was shown that IL-2 in all concentrations had an effect on increasing the leuko-erythroblastic ratio, the most in high concentration, which indicates hyperplasia of leukopoiesis cells as in intoxication. An increase in the absolute content of mature forms of neutrophils was established in animals with the introduction of IL-2 in low and medium concentrations, which led to a decrease in the neutrophil maturation index (by 55.1 % and 39.7 %).*

Key words: bone marrow; hematopoietic system; physical exercise; cytokine.

ВСТУП

На сьогодні актуальним є вивчення непрямого впливу цитокінів. Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) має багатогранність біологічної активності, пов'язаної з його участю у регуляторних ефектах, що забезпечують суміжну роботу інтеграційних біологічних систем – імунної, ендокринної та нервової, тому цікавим є його дослідження в різних умовах. А при застосуванні ІЛ-2 як імуномодулятора, можна розраховувати не тільки на корекцію проявів імунної недостатності, але й на оптимізацію функціонування всієї системи імунітету та її адекватній взаємодії з іншими системами організму [1, 2].

Відомо, що ІЛ-2 відіграє роль центрального регуляторного цитокіну, імунобіологічний вплив якого полягає у визначенні типу і тривалості імунної відповіді за рахунок контролю проліферації, диференціювання і виживання клітин-мішеней. У свою чергу, клітинами-мішенями дії ІЛ-2 є Т- і В-лімфоцити, моноцити/макрофаги, NK-клітини, дендритні клітини та інші клітини, на яких експресуються специфічні мембранні рецептори [3–5]. Так, наприклад, моноцити в результаті стимуляції ІЛ-2 виробляють велику кількість біологічно активних речовин і медіаторів запалення: простагландин E_2, тромбоксан B_2, TNF-α, вільні форми кисню й H_2O_2 [6], що збільшує їх здатність знищувати пухлинні клітини і бактерії. За даними [7] ІЛ-2 також може підвищувати утворення еозинофілів, антимікотичну активність нейтрофілів за рахунок стимуляції у них продукції лактоферину й TNF-α, при цьому цитокін пригнічує мієлоїдний та еритроїдний ростки кровотворення, сприяючи розвитку екстрамедулярних вогнищ гемопоезу. Тому ІЛ-2 має вплив як на процес кровотворення, так і на клітини периферійної крові.

В останні часи за рахунок стрімкого прогресу фармацевтичної промисловості виникли передумови глобального використання імуностимулювальних препаратів. Широке застосування препарату рекомбінантного ІЛ-2 зумовило актуальність вивчення його впливу на систему кровотворення та розробку принципів оцінки гомеостазу за умови тривалого застосування [8–10]. За даними багатьох досліджень [3, 8, 11, 12] ІЛ-2 відіграє важливу роль у підтримці еритропоезу шляхом модуляції активності Т-клітин в кістковому мозку. В роботі [11] показано, що дефіцит передачі сигналів ІЛ-2 призводить до опосередкованого IFN-γ-порушення рівноваги в фізіології гемопоетичних стовбурових клітин, що призводить до порушення гемопоезу. Це може бути основним чинником, що сприяє тяжкому комбінованому імунодефіциту, який спостерігається в усіх мишей із дефіцитом передачі сигналів ІЛ-2, і швидше за все, також і у людей.

Регулярні фізичні тренування підвищують енергетичний метаболізм, антиоксидантний захист й забезпечують фізичну витривалість [13–15]. Також встановлено, що при фізичних навантаженнях розвивається тканинна гіпоксія, тому важливим є вивчення функціонального стану еритроцитопоезу, який бере участь у забезпеченні тканин оксигеном [14, 16]. Доведено, що інтенсивність та тривалість

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

фізичних вправ значно впливають на функції імунної системи [16]. Цей сприятливий ефект від фізичного навантаження зумовлений протизапальною дією фізичних вправ, опосередкованої зниженням регулювання Toll-подібних рецепторів та/або цитокінів [14, 17].

Але все ще залишаються маловивченими питання дослідження процесів, що відбуваються в кістковому мозку мишей при фізичних навантаженнях та фармакологічному впливі ІЛ-2 на деякі ростки клітин кісткового мозку дослідних тварин одночасно. В результаті цього й було проведено дослідження.

Мета дослідження – вивчити вплив ІЛ-2 на клітини кісткового мозку мишей в умовах фізичних тренувань.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження було проведено на білих безпородних статевозрілих мишах-самцях (n=96), яких утримували в стандартних умовах віварію. У роботі були дотримані загальні етичні принципи з догляду та використанням лабораторних тварин Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Для досліджень тварин поділили на 5 дослідних груп та контрольну (без фізичного навантаження). Мишам першої групи перорально вводили інгібітор ІЛ-2 («Сандиммун Неорал Циклоспорин», у концентрації 10 мг/кг), другій, третій та четвертій – підшкірно ІЛ-2 («Ронколейкін», ПАТ «Біотех», у концентраціях 5000, 7500 та 30 000 МО/кг відповідно), а п'ятій групі – стерильний фізіологічний розчин. Препарати вводили перед кожним тренуванням, яке проводили 3 рази на тиждень (примусове плавання з вантажем – 7, % від маси тіла). Для відстеження адаптаційних змін у дослідженні виокремили певні періоди (2, 4 та 6 тижнів).

Надалі, після виведення на кожному етапі дослідження, у тварин були ізольовані стегнові кістки й отримані відбитки кісткового мозку. Відбитки фарбували фарбою Май – Грюнвальд – Гімза, за допомогою імерсійної системи мікроскопа підраховували популяції клітин кісткового мозку та їх відсоткове співвідношення (мієлограму). Також математично розраховували індекс дозрівання нейтрофілів та лейко-еритробластичне співвідношення. Статистичну обробку проводили з використанням критеріїв Манна – Уїтні та Вілкоксона, результат достовірний при p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні актуальним є дослідженням стовбурових клітин кісткового мозку, адже їх успішно застосовують у терапії багатьох онкогематологічних захворювань, таких, як лейкози, лейкоми, патології плазматичних клітин, а також аутоімунні захворювання, спадкові й набуті захворювання кісткового мозку. Також ведеться активна робота із впровадження в клінічну практику наукових підходів, заснованих на застосуванні стовбурових клітин у лікуванні нейродегенеративних, серцево-судинних та інших захворювань [15, 18]. ІЛ-2, у свою чергу, чинить значний вплив на систему кровотворення як у клінічних, так і в експериментальних дослідженнях. В онкологічних хворих ІЛ-2 може спричинити різні ефекти: прогресуюча анемія (особливо у дослідженнях із високими дозами); тромбоцитопенія, без постійних змін циркулюючих нейтрофілів; еозинофілія (після тривалої терапії) [6, 7, 9]. Оскільки ІЛ-2 знаходиться на верхівці цитокінового каскаду, будь-яка зміна передачі сигналів ІЛ-2 буде швидко посилювати гомеостатичний баланс у кістковому мозку, що призводить до серйозних зрушень в проліферації [5].

Вивчення змін у кістковому мозку показало, що протягом усіх етапів дослідження вміст еозинофілів, пронормобластів, оксифільних нормобластів та плазматичних клітин не зазнавав достовірних змін. Також показники моноцитів під час дослідження були вище попереднього періоду лише в першій та другій дослідних групах на 6-му тижні експерименту (в 8 та 4 рази). Кількість базофілів на 2-му тижні дослідження була вище контролю лише у четвертій групі аж на 300 %, на 4-му – без достовірних змін, а на 6-му – була вище контролю у другій, третій групах у 4 рази, в четвертій – у7,3 раза та ще й значно вище попереднього періоду (p≤0,05). Ці показники не зазначали в діаграмах.

Порівняно з контролем, у групі тварин, яким вводили інгібітор ІЛ-2 (перша група) на 2-му тижні експерименту достовірно кількість мієлобластів зменшилась на 53,3 %, разом з тим, збільшилась кількість лімфоцитів на 66,7 %, мієлоцитів й метамієлоцитів на 25,5 та 61,3 %. На 4-му тижні, порівняно з попереднім періодом, спостерігалось зменшення вмісту клітин кісткового мозку: лімфоцитів на 36,7 %, метамієлоцитів і базофільних нормобластів – на 42 й 41,2 %, при цьому підвищилась кількість промієлоцитів – на 83,3 %. На 6-му тижні дослідження у першій групі зменшилась кількість мієлоцитів на 39,6 %, промієлоцитів – на 75,3 %, підвищилась кількість лімфоцитів на 94,7 % і сегментоядерних нейтрофілів – на 41 % (рис. 1).

У тварин, яким вводили ІЛ-2 в малій концентрації (друга група) на 2-му тижні експерименту, порівняно з контролем, достовірно зменшилась кількість мієлобластів, базофільних нормобластів на 38, 3 та 43,8 % та підвищилась кількість лімфоцитів, метамієлоцитів та мієлоцитів на 61,1; 54,8; 41,2 %. На 4-му тижні дослідження, порівняно з 2-м, кількість лімфоцитів, метамієлоцитів й мієлоцитів була меншою на 20,1; 50; 30,6 %, а кількість промієло-

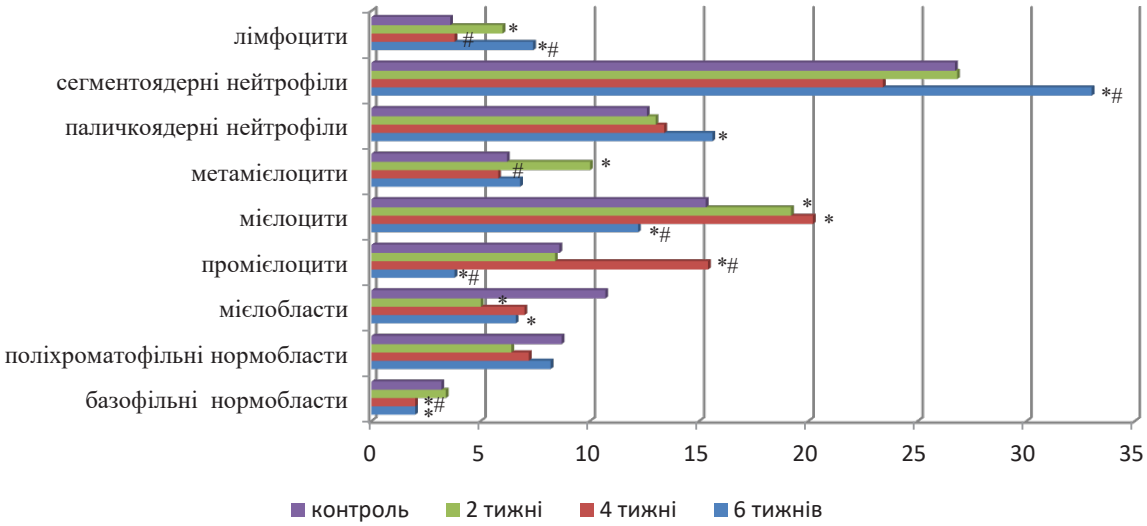

Рис. 1. Показники кісткового мозку в першій групі тварин першої групи.

Примітки (тут і надалі): 1) * – достовірні відмінності порівняно з контролем;
2) # – достовірні відмінності, порівняно з попереднім періодом, p≤0,05.

цитів підвищилась на 88,9 %, базофільних і поліхроматофільних нормобластів – на 55,6 і 84,2 %. На 6-му тижні дослідження значно збільшились такі показники: лімфоцити – на 87 %, паличко- і сегментоядерні нейтрофіли – на 47,9 й 32,9 % та мієлобласти – на 95 %. На цьому тлі кількість промієлоцитів зменшилась на 79,4 % (рис. 2).

У дослідних тварин, яким вводили ІЛ-2 в середній концентрації (третя група) на 2-му тижні дослідження, порівняно з контролем, достовірно меншою була кількість мієлобластів – на 53,3 %, але підвищилась кількість лімфоцитів, метамієлоцитів та мієлоцитів – на 38,9; 67,7; 33,3 %. На 4-му тижні експерименту показник мієлобластів зменшився на 50 %, а поліхроматофільних нормобластів підвищився на 48,4 % порівняно з попереднім періодом. На 6-му тижні кількість сегментоядерних нейтрофілів й мієлобластів підвищилась на 23,3; 142,9 %, але знизився показник паличкоядерних нейтрофілів, метамієлоцитів – на 19,5; 47,2 % порівняно з 4-м тижнем (рис. 3).

Порівняно з контролем, у тварин, яким вводили ІЛ-2 у високій концентрації (четверта група) на 2-му тижні дослідження достовірно зменшилась кількість мієлобластів – на 64,5 %, підвищилась кількість паличкоядерних нейтрофілів, метамієлоцитів, мієлоцитів, промієлоцитів – від 28,6 до 58,1 %. На 4-му тижні експерименту показник паличкоядерних нейтрофілів був нижчим на 19,8 %, а промієлоцитів підвищився на 44,1 %. На 6-му тижні спостерігалось зменшення показників метамієлоцитів на 58,8 %, мієлоцитів – на 30,9 %, промієлоцитів – на 61,2 %,

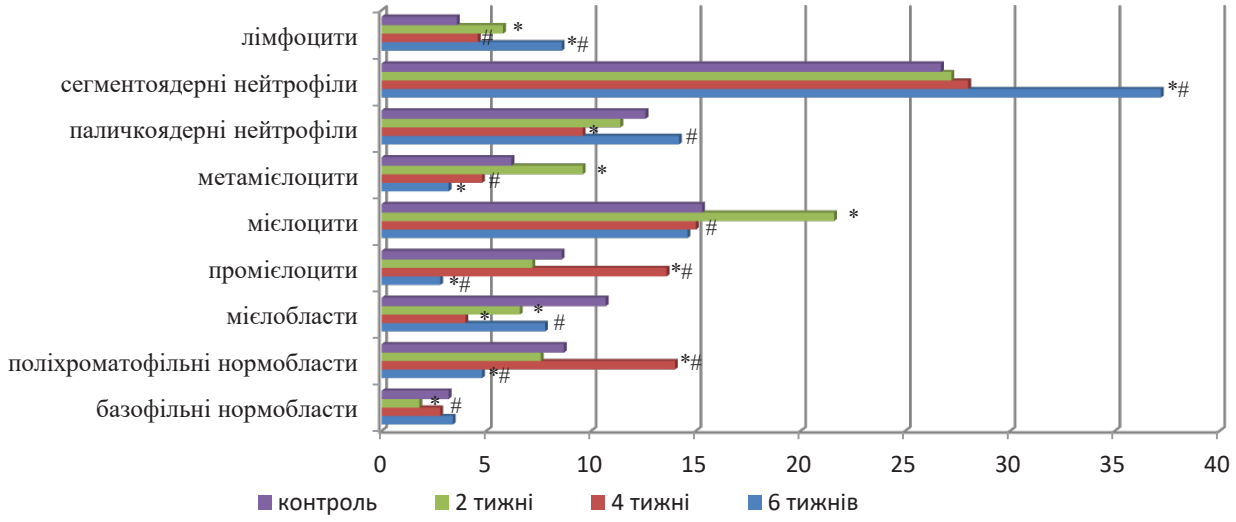

Рис. 2. Показники кісткового мозку в другій групі тварин.

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

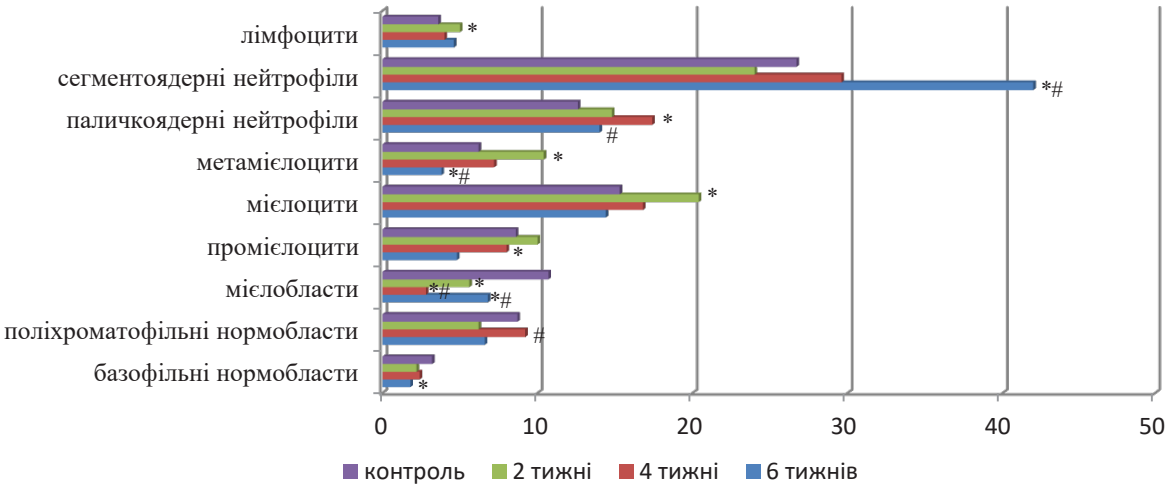

Рис. 3. Показники кісткового мозку в третій групі тварин.

базофільних нормобластів – на 66,7 %, а кількість сегментоядерних нейтрофілів та мієлобластів підвищилась на 39,8 та 208,3 % (рис. 4).

У групі тварин без введення препаратів, а лише з фізичним навантаженням (п'ята група) на 4-му тижні експерименту зменшились показники мететамієлоцитів, промієлоцитів на 61,2 та 75,4 %, підвищилась кількість поліхроматофільних та базофільних нормобластів на 121,7 й 100 %. На 6-му тижні дослідження кількість промієлоцитів і мієлобластів була більшою на 205,9 та 83,9 %, а вміст лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, мієлоцитів й базофільних нормобластів у цей час знижувався (рис. 5).

Цікавими виявились показники кісткового мозку дослідних тварин на 6-му тижні експерименту порівняно з контрольними значеннями. Так, можна відзначити, що кількість базофільних нормобластів була нижче в усіх дослідних групах, окрім другої, зниження сягало від 37,5 % – перша група до 87,5 % – четверта група ($p \leq 0,05$). Кількість сегментоядерних нейтрофілів була достовірно вище в усіх дослідних групах, незалежно від впливу (максимум підвищення відзначено в третій групі – на 57,3 %, $p \leq 0,05$). Це може бути результатом фізичних тренувань, але під впливом ІЛ-2 в середній концентрації показник був найвищим.

Також кількість промієлоцитів була значно нижче контролю в першій, другій і третій групах (на 55,8; 67,4 та 44,2 %, $p \leq 0,05$), а метамієлоцитів – в другій, третій і четвертій (на 48,4; 38,7 і 54,8 %, $p \leq 0,05$). При цьому кількість лімфоцитів була вище в першій та другій групах на 105,6 і 138,8 % відповідно ($p \leq 0,05$).

Щодо індексів кісткового мозку (рис. 6) цікавим виявилось, що показники лейко-еритробластичного співвідношення були вище контрольних на 2-му тижні експерименту в усіх дослідних групах. На 6-му тижні експерименту спостерігалось достовірне підвищення у другій, третій групах та четвертій порівняно з контролем (на 110,2; 103; 253,8 %) та з

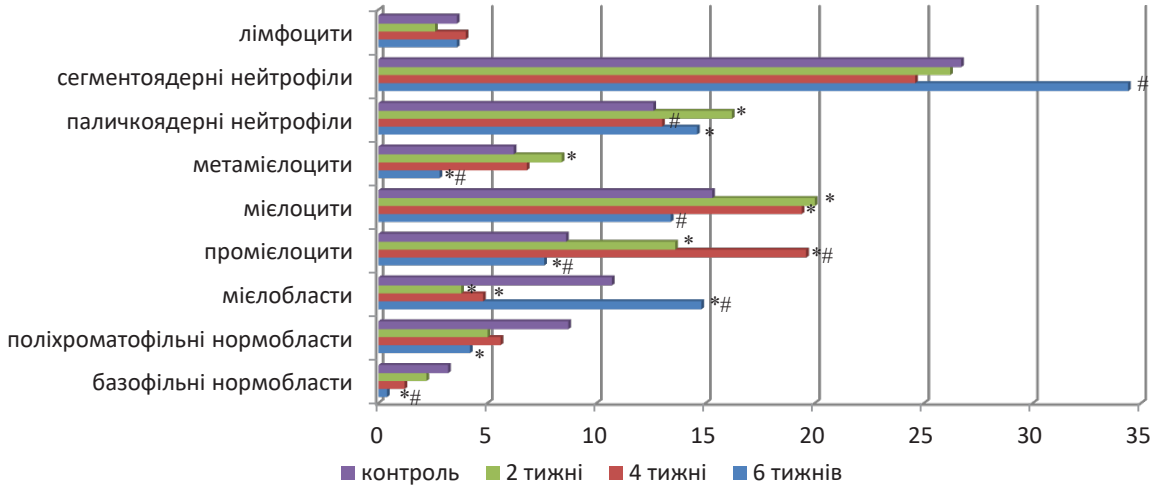

Рис. 4. Показники кісткового мозку в четвертій групі тварин.

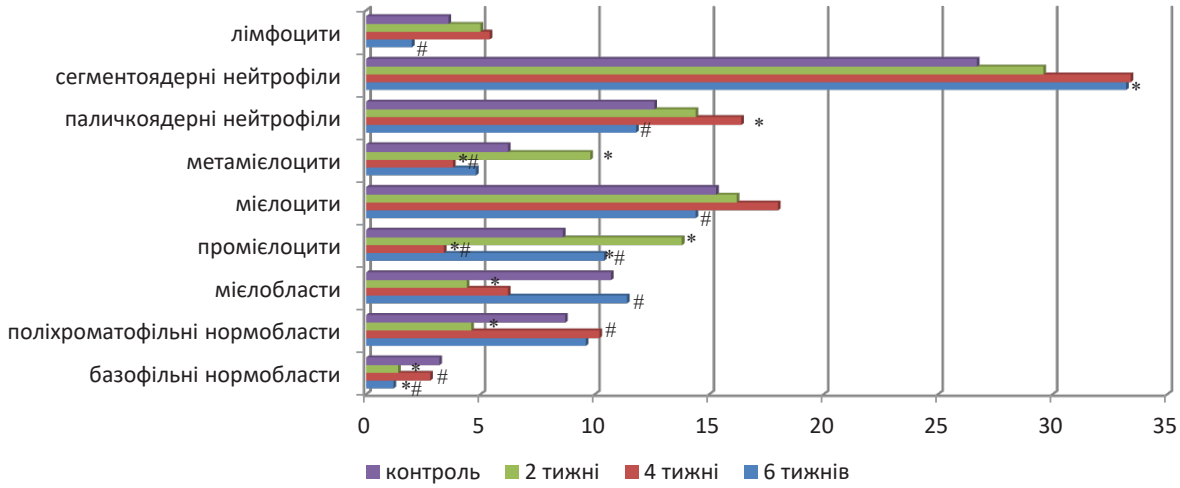

Рис. 5. Показники кісткового мозку в п'ятій групі тварин.

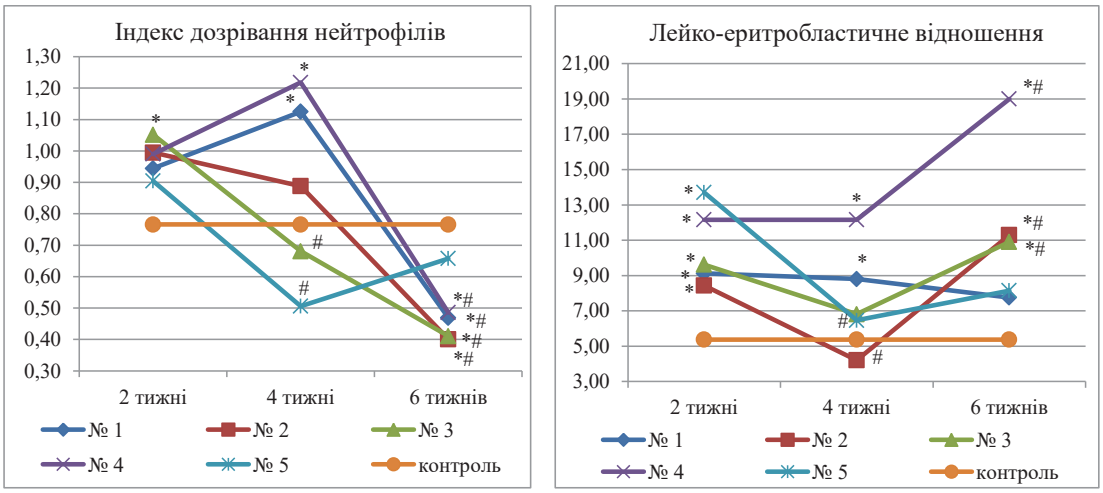

Рис. 6. Індекси кісткового мозку дослідних груп тварин.

попереднім періодом (на 168,2; 60,1; 56,3 %). Найбільше значення спостерігалось у четвертій групі. Це може бути свідченням впливу ІЛ-2, що у високій концентрації призводить до гіперплазії клітин лейкопоезу, характерної при інфекційному процесі або ж інтоксикації.

Також на 6-му тижні дослідження спостерігалось підвищення абсолютного вмісту зрілих форм нейтрофілів, що призвело до зниження індексу дозрівання нейтрофілів у всіх групах, окрім п'ятої. При цьому найнижчим показник був у другій і третій групах (зниження на 55,1 та 39,7 % відповідно).

У дослідженнях [5, 9] були виявлені мієлостимулювальні або ж інгібуючі ефекти ІЛ-2. Також ІЛ-2 описується як цитокін, який індукує пригнічення росту гематопоетичних клітин-попередників людини in vitro.

Кілька досліджень показали, що дефіцит ІЛ-2 також серйозно впливає на мієлопоез у системі кровотворення. Наприклад, без ІЛ-2 у мишей розвинулася тяжка анемія, але концентрація лейкоцитів у периферійній крові була нормальною. Ефекти впливу при дефіциті ІЛ-2 на мієлопоез приписують перериванню індукованої ліганд-рецептором проліферації або диференціювання клітин, або ж того й іншого. За дослідженнями [18, 19] припускається, що дефіцит ІЛ-2 перешкоджає дозріванню мієлоїдних попередників, викликаючи явні ознаки гематотологічної недостатності й аутоімунних реакцій.

У роботі [8] також показано, що у мишей з дефіцитом ІЛ-2, ІЛ-2Rα, ІЛ-2Rβ, ІЛ-2Rγ, Jak3 або STAT5 розвивається анемія і це вказує на дефект еритропоезу. Однак чому недостатність передачі сигналів ІЛ-2 призводить до дефекту еритроїду, невідомо. CD4+, CD25+, Foxp3+ Т-клітини (Treg) відіграють вирішальну роль у запобіганні аутоімунітету. Відповідно, у мишей з генетичною мутацією в Foxp3 locus (Scurfy-миші) також розвиваються тяжка анемія й інші аутоімунні ускладнення. Мутації в Foxp3-гені у людини призводять до аналогічного складного пато-

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

логічного стану, так званого синдрому IPEX (імунодизрегуляції). У дослідженні [12] повідомлялося про аутоімунну гемолітичну анемію у ІЛ-2-дефіцитних мишей, опосередковану В-клітинами. Це відбувається через дефект диференціювання еритроцитів на ранній стадії розвитку. Treg-клітини мають вирішальний вплив для підтримання нормального еритропоезу в кістковому мозку, скасовуючи IFN-γ еритропоез в ІЛ-2 дефіцитних мишей.

ВИСНОВКИ

ІЛ-2 однозначно впливає на мієлопоез у системі кровотворення. Відзначено неоднорідні зміни показників кісткового мозку в дослідних групах тварин. Показано, що ІЛ-2 в усіх концентраціях впливав на підвищення лейко-еритробластичного співвідношення, найбільше у високій концентрації, що вказує на гіперплазію клітин лейкопоезу як при інтоксикації. Встановлено підвищення абсолютного вмісту зрілих форм нейтрофілів у тварин із введенням ІЛ-2 в малій і середній концентраціях, що призвело до зниження індексу дозрівання нейтрофілів (на 55,1 та 39,7 %).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Liao W. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy / W. Liao, J.-X. Lin, W. J. Leonard // Immunity. – 2013. – Vol. 38 (1). – P. 13–25.

2. Pérol L. Potential limitations of IL-2 administration for the treatment of experimental acute graft-versus-host disease / L. Pérol, G. H. Martin, S. Maury [et al.] // Immunology Letters. – 2014. – Vol. 162 (2). – P. 173–184.

3. Satake A. Inhibition of calcineurin abrogates while inhibition of mTOR promotes regulatory T cell expansion and graft-versus-host disease protection by IL-2 in allogeneic bone marrow transplantation / A. Satake, A. M. Schmidt, Sh. Nomura [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (3).– P. e92888.

4. Karakus U. Receptor-gated IL-2 delivery by an anti-human IL-2 antibody activates regulatory T cells in three different species / U. Karakus, D. Sahin, P. R. E. Mittl [et al.] // Science translational medicine. – 2020. – Vol. 12 (574). – P. eabb9283.

5. The effects of interleukin-2 on immune response regulation / R.S. Waters, J.S.A. Perry, S.P. Han [et al.] // Mathematical Medicine and Biology. – 2018. – Vol. 35 (1). – P. 79–119.

6. Bendickova K. Roles of IL-2 in bridging adaptive and innate immunity, and as a tool for cellular immunotherapy / K. Bendickova, J. Fric // Journal of Leukocyte Biology. – 2020. – Vol. 108 (1). – P. 427–437.

7. Mahr B. IL-2 / α-IL-2 complex treatment cannot be substituted for the adoptive transfer of regulatory T cells to promote bone marrow engraftment / B. Mahr, L. Unger, K. Hock [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. e0146245.

8. Giampaolo S. Interleukin-2-regulatory T cell axis critically regulates maintenance of hematopoietic stem cells / S. Giampaolo, G. Wójcik, E. Serfling [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8 (18). – P. 29625–29642.

9. Hu X. A novel modulation of structural and functional changes of mouse bone marrow derived dendritic cells (BMDCs) by interleukin-2 (IL-2) / X. Hu, Y. Cao, Y. Meng // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2015. – Vol. 11 (2). – P. 516–521.

10. Швець В.А. Вплив інтерлейкіну-2 на адаптаційні реакції крові лабораторних мишей в умовах фізичного навантаження / В.А. Швець, О.М. Гасюк, С.П. Бесчасний // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Т. 5, № 5 (27). – С. 349–356.

11. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects / A. K. Abbas, E. R. Trotta, D. Simeonov [et al.] // Science Immunology. – 2018. – Vol. 3 (25).

12. Chopra M. Interleukin-2 critically regulates bone marrow erythropoiesis and prevents anemia development / M. Chopra, D. Langenhorst, A. Beilhack [et al.] // European Journal of Immunology. – 2015. – Vol. 45 (12). – P. 3362–3374.

13. Футорний С. М. Особливості імунологічної адаптації під впливом значних фізичних навантажень / С. М. Футорний Є. В. Імас, О. І. Осадча [та ін.] // Науковий часопис НПУ імені М. П. Драгоманова. – 2018. – Вип. 10 (104). – С. 93–98.

14. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress / K. Suzuki, T. Tominaga, R. T. Ruhee [et al.] // Antioxidants. – 2020. – Vol. 9. – P. 401.

15. Yang M. Morphology and quantitative composition of hematopoietic cells in murine bone marrow and spleen of healthy subjects / M. Yang, G. Büsche, A. Ganser [et al.] // Annals of Hematology. – 2013. – Vol. 92. – P. 587–594.

16. Nieman D. C. The compelling link between physical activity and the body's defense system / D. C. Nieman, L. M. Wentz // Journal of Sport and Health Science. – 2019. – Vol. 8. – P. 201–217.

17. Suzuki K. Effect of exercise intensity on cell-mediated immunity / K. Suzuki, H. Hayashida // Sports. – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 8.

18. Müskens K. F. Hematopoietic dysfunction during graft-versus-host disease: a self-destructive process? / K. F. Müskens, C. A. Lindemans, M. E. Belderbos // Cells. – 2021. – Vol. 10 (8). – P. 2051.

19. Human and mouse CD8+ CCD25+ FOXP3+ regulatory T cells at steady state and during interleukin-2 therapy / G. Churlaud, F. Pitoiset, F. Jebbawi [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2015. – Vol. 6. – P. 171.

REFERENCES

1. Liao W, Lin J-X, Leonard WJ. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. Immunity. 2013; 38(1): 13-25. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.01.004.

2. Pérol L, Martin GH, Maury S, Cohen JL, Piaggio E. Potential limitations of IL-2 administration for the treatment of experimental acute graft-versus-host disease. Immunology Letters. 2014;162(2): 173-84. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.10.027.

3. Satake A, Schmidt AM, Nomura Sh, Kambayashi T. Inhibition of calcineurin abrogates while inhibition of mTOR promotes regulatory T cell expansion and graft-versus-host disease protection by IL-2 in allogeneic bone marrow transplantation. *PLoS One*. 2014;9(3): e92888. DOI: 10.1371/journal.pone.0092888.

4. Karakus U, Sahin D, Mittl PRE, Mooij P, Koopman G. Karakus UD, Sahin Mittl PRE. Receptor-gated IL-2 delivery by an anti-human IL-2 antibody activates regulatory T cells in three different species. Science Translational Medicine. 2020; 2(574). eabb9283. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb9283.

5. Waters RS, Perry JSA, Han SP, Bielekova B, Gedeon T. The effects of interleukin-2 on immune response regulation. Mathematical Medicine and Biology. 2018;35(1): 79-119. DOI: 10.1093/imammb/dqw021.

6. Bendickova K, Fric J. Roles of IL-2 in bridging adaptive and innate immunity, and as a tool for cellular immunotherapy. Journal of Leukocyte Biology. 2020;108(1): 427-37. DOI: 10.1002/JLB.5MIR0420-055R.

7. Mahr B, Unger L, Hock K, Pilat N, Baranyi U. IL-2 / α-IL-2 complex treatment cannot be substituted for the adoptive transfer of regulatory T cells to promote bone marrow engraftment. *PLoS ONE*. 2016;11(1). e0146245. DOI: 10.1371/journal.pone.0146245.

8. Giampaolo S, Wójcik G, Serfling E, Patra AK. Interleukin-2-regulatory T cell axis critically regulates maintenance of hematopoietic stem cells. Oncotarget. 2017;8(18): 29625-42. DOI: 10.18632/oncotarget.16377.

9. Hu X, Cao Y, Meng Y. A novel modulation of structural and functional changes of mouse bone marrow derived dendritic cells (BMDCs) by interleukin-2 (IL-2). Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015;11(2): 516-21. DOI: 10.1080/21645515.2015.1009336.

10. Shvets VA, Gasyuk OM, Beschasnyy SP. [The effect of interleukin-2 on the adaptive responses of the blood of laboratory mice under exercise]. *Ukr Journ of Med, Biol and Sport*. 2020;5(27): 349-56. DOI: 10.26693/jmbs05.05.349 Ukrainian.

11. 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.

12. Chopra M, Langenhorst D, Beilhack A, Serfling E, Patra AK. Interleukin-2 critically regulates bone marrow erythropoiesis and prevents anemia development. European Journal of Immunology. 2015;45(12): 3362-74. DOI: 10.1002/eji.201545596.

13. Futorniy SM, Imas YV, Osadcha JS. [Peculiarities of immunological adaptation under the influence of significant physical exertion]. Scient Bul of NPU by M. P. Drahomanov. 2018;10(104): 93-8. Ukrainian.

14. Suzuki K, Tominaga T, Ruhee RT, Ma S. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress. Antioxidants. 2020;9: 401. DOI: 10.3390/antiox9050401.

15. Yang M, Büsche G, Ganser A, Li Z. Morphology and quantitative composition of hematopoietic cells in murine bone marrow and spleen of healthy subjects. Annals of Hematology. 2013;92: 587-94. DOI: 10.1007/s00277-012-1653-5.

16. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. Journal of Sport and Health Science. 2019;8: 201-17 DOI: 10.1016/j.jshs.2018.09.009.

17. Suzuki K, Hayashida H. Effect of exercise intensity on cell-mediated immunity. Sports. 2021;9(1): 8. DOI: 10.3390/sports9010008.

18. Müskens KF, Lindemans CA, Belderbos ME. Hematopoietic dysfunction during graft-versus-host disease: a self-destructive process? Cells. 2021;10(8): 2051. DOI: 10.3390/cells10082051.

19. Churlaud G, Pitoiset F, Jebbawi F, Lorenzon R, Bellier B. Human and mouse CD8+ CCD25+ FOXP3+ regulatory T cells at steady state and during interleukin-2 therapy. Frontiers in Immunology. 2015;6. 171. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00171.

Отримано 08.08.22