**IL-2 как регулятор уровней стресс-гормонов и нейротропного фактора BDNF при экспериментальной черепно-мозговой травме**

**Экспериментальная черепно-мозговая травма** (ЧМТ) вызывает устойчивую стресс-реакцию и увеличивает экспрессию генов про- и противовоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов в клетках мозга, что способствует нейропротекции и восстановлению после повреждения. Целью настоящего исследования было определение изменений уровней гормонов кортикостерона, тестостерона и цитокина BDNF в сыворотке крови, а также экспрессии гена BDNF в гипоталамусе, для определения возможности коррекции развивающихся нарушений препаратом rIL-2. после экспериментальной ЧМТ, з

Работа выполнена на крысах-самцах породы Wistar массой 280-330 г. В качестве модели механической травмы головного мозга использовали модель «падающего груза»: груз массой 115 г падал с высоты 80 см при моделировании легкой травмы и с высоты 120 см для нанесения травмы средней тяжести. После ЧМТ крысам ежедневно внутрибрюшинно вводили коммерческий препарат дрожжевого рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Ронколейкин, (ООО "БИОТЕХ", СПб, Россия) в дозе 30 мкг/кг массы тела, на курс - 3 инъекции. Препарат вводили внутрибрюшинно непосредственно после ЧМТ, или через 72 часа после травмы. Контрольные животные (также с ЧМТ) по той же схеме получали 0,15М NaCl в том же объеме и в те же дни.. Контрольным животным (также с ЧМТ) по той же схеме вводили 0,15М NaCl в том же объеме и в те же дни. Определение концентрации кортикостерона , тестостерона и BDNF в крови проводили с помощью ELISA, наборы фирмы DRG Diagnostic (Германия). Экспрессия гена BDNF в гипоталамусе определялась методом ПЦР РВ при использовании набора реактивов фирмы Bio-Rad (США).

Изучение уровней кортикостерона и Тс после ЧМТ у животных с травмой легкой и средней степени тяжести показали связь концентрации гормонов со степенью тяжести ЧМТ. При ЧМТ легкой степени повышение уровня Кс в крови отмечали через 2 часа после травмы, что соответствовало типичной гормональной реакции на стресс. При ЧМТ средней тяжести увеличение концентрации кортикостерона было достоверно меньшим и отсроченным (через 24 часа). Такой тип ответа определяется как медленное и недостаточное включение противовоспалительных реакций. У животных с легкой травмой концентрация тестостерона снижалась в 2 раза через 2 часа после ЧМТ, а при ЧМТ средней степени тяжести уровень тестостерона не снижался достоверно и оставался высоким. Сопоставление уровней кортикостерона и тестостерона свидетельствует о реципрокном изменении концентрации этих гормонов в обеих группах травмированных животных.

При введении животным rIL-2 в обоих изучаемых режимах отмечалось существенное повышение уровня Кс по сравнению с нелечеными крысами. При этом концентрация Тс также повышалась в группе животных после ЧМТ. К 14 суткам после ЧМТ гормональные показатели нормализовались во всех группах животных.

После ЧМТ уровень BDNF в сыворотке крови достоверно снижался к 7 суткам (по сравнению с интактными животными). В опытной группе, получавшей rIL-2 непосредственно после ЧМТ и в контрольной группе, получавшей rIL-2 без ЧМТ, уровень BDNF достоверно повышался. У животных, которым вводили rIL-2 через 72 часа после ЧМТ, эффект был менее выраженным. На 14 сутки уровни BDNF в сыворотке крови соответствовали значениям у интактных животных во всех исследуемых группах. Уровень экспрессии гена BDNF в гипоталамусе у животных после ЧМТ на 7 сутки наблюдения повышался более выражено при в случае введения rIL-2 через 72 часа после ЧМТ.

Установленные в работе положительные ассоциации уровней BDNF и глюкокортикоидных гормонов при ЧМТ легкой степени, а также возможности координации этих параметров при введении rIL-2 при экспериментальной ЧМТ средней степени тяжести, позволяют предположить, что благоприятные эффекты rIL-2 на восстановительные процессы в ЦНС при ЧМТ частично опосредованы взаимным модулирующим воздействием BDNF и глюкокортикоидных гормонов.

**IL-2 as Regulator of Stress-hormones Levels and BDNF Neurotropic Factor After Experimental Traumatic Brain Injury (TBI)**

TBI induces stable stress reaction and increases the expression of the genes of pro- and anti-inflammatory cytokines and neurotrophic factors in brain cells, which improves neuroprotection and recovery after the injury. The goal of this study was to reveal changes in the levels of the corticosterone and testosterone hormones and the BDNF cytokine in blood serum as well as the expression of the BDNF gene in hypothalamus in order to determine the possibility of correction of the TBI effects with rIL-2. The research was carried out using male Wistar rats weighing 280-330 grams. Mild TBI was caused by the weight of 115 grams falling from the height of 80 cm in a light trauma model and 120 cm for a moderate trauma. The animals were injected intraperitoneally three times with 30 mkg/kg recombinant human yeast interleukin-2 (Ronkoleukin, Biotech). Ronkoleukin was administered intraperitoneally immediately after TBI, or 72 hours after injury. Control animals (also with TBI) received 0.15 M NaCl in the same volume and on the same days according to the same scheme. The concentration of corticosterone, testosterone, and BDNF in the blood of the animals was measured using ELISA produced by DRG Diagnostic (Germany). The expression of the BDNF gene in hypothalamus was measured using RT-PCR produced by Bio-Rad (USA). The study of the corticosterone and testosterone levels after TBI in animals with light and moderate injuries showed a connection between the hormone concentration and the severity of TBI. After the light TBI, the increase in the corticosterone level in blood was recorded two hours after the injury. Two hours after the moderate TBI, the increase in the corticosterone level in blood was significantly less and delayed (up to 24 hours). Such a response is identified as not optimal; it’s a low and insufficient start of anti-inflammatory reactions. After the light TBI, testosterone concentration decreased by half two hours after TBI. This change in the hormone level is typical for a stress reaction. After the moderate TBI the testosterone levels did not change. The comparison of corticosterone and testosterone levels reveals a reciprocal change in the concentration of these hormones in both injured groups. After the injection of rIL-2, the corticosterone level increased significantly in comparison with the untreated rats. The testosterone concentration increased significantly in the rats with TBI after the injection of rIL-2. The BDNF serum levels of rats with moderate TBI were measured after the injection of rIL-2 by two research protocols. On day 7 after the TBI, the BDNF level in blood serum decreased significantly (in comparison with intact animals), but it increased significantly in the experimental group that received rIL-2 immediately after the TBI and the control group that received rIL-2 without the TBI. This effect was less visible in the rats that received rIL-2 72 hours after the TBI. On day 7, the level of BDNF gene expression in the hypothalamus was increased more pronounced when rIL-2 was administered in 72 hours after head injury. The revealed positive association of the BDNF levels and glucocorticoid hormones after light TBI as well as possible coordination of these parameters with the injection of rIL-2 after the experimental moderate TBI give reasons to assume that the favorable impact of rIL-2 on the recovery process in the CNS after TBI are partly mediated by the mutual modulating interaction of BDNF and glucocorticoid hormones.