

## Вплив сполук з імуномодулюючими властивостями на рівень цитокінів за умов метаболічного синдрому в оварієктомованих щурів

В.В.Козар

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України»  
Харків, Україна

Представлені дані власних досліджень щодо зміни рівня деяких цитокінів в умовах метаболічного синдрому на тлі дефіциту естрогенів. Показана ефективність застосування сполук з імуномодулюючими активностями левамізолу та його похідного ПЛ-308 з метою корекції рівня цитокінів у сироватці крові оварієктомованих щурів з метаболічним синдромом.

**Ключові слова:** цитокіни, метаболічний синдром, дефіцит естрогенів, імуномодулятори.

### ВСТУП

Загальновідомо, що естрогени чинять виражений вплив на обмін речовин. За умов дефіциту естрогенів, які забезпечують повноцінність діяльності функціональних систем цілісного організму, спостерігаються порушення метаболічної рівноваги. Зниження регуляторної функції естрогенів у період менопаузи є пусковим механізмом чи тригером для прояву ряду патологічних процесів. Відомо, що існують гендерні особливості функціонування нервової та ендокринної систем. В останні роки така ж закономірність була встановлена для імунної системи, зокрема у жінок, на відміну від чоловіків, переважає активність В-клітинної ланки імунітету [14]. Поряд із розвитком психоемоційних, вегето-судинних, метаболічних розладів, які обмежують адаптаційні можливості організму, в умовах дефіциту естрогенів також посилюється дисбаланс гуморальної ланки імунітету, проявом чого є підвищена схильність жінок у період менопаузи до аутоімунних, онкологічних, гострих та хронічних запальних захворювань,

що, у свою чергу, віддзеркалює зміни імунологічної реактивності, яка зазнала модифікації за умов гіпоестрогенії [18].

Постменопауза була визнана незалежним предиктором компонентів метаболічного синдрому [12]. Сукупність порушень гормональної регуляції вуглеводного, жирового, білкового та інших обмінів, які властиві метаболічному синдрому, безумовно, підвищують ризик розвитку серцево-судинної патології у жінок [1]. Саме тому розроблені методи корекції кожної складової метаболічного синдрому, оскільки гормонозамісна терапія не здатна повністю компенсувати розвиток порушень нейроендокринного статусу, який супроводжується зміною обмінних процесів у період менопаузи [20].

За сучасними уявленнями, пошкодження судинної стінки є хронічним запальним процесом, який відіграє важливу роль у клінічній маніфестації атеросклерозу у вигляді серцево-судинної патології, а домінуючими клітинами в зоні ерозії бляшки є Т-лімфоцити та макрофаги [15]. Проте важливість корекції стану ще однієї регуляторної системи – імунної – залишається поза увагою фахівців.

Нашими попередніми дослідженнями доведено, що гіпоестрогенія сама по собі та в поєднанні з метаболічним синдромом сприяє розвитку вторинної імунної недостатності у тварин. Природний естроген 17 $\beta$ -естрадіол та фітоестроген – геністеїн не здатні достатньо ефективно компенсувати розлади в імунній системі [5-7].

Відомо, що медіаторами міжклітинних взаємозв'язків в умовах імунологічної відповіді, запаленні, міжклітинної взаємодії виступають цитокіни, у результаті чого відбувається модуляція як локальних, так і системних механізмів захисту. Баланс продукції, концентраційні співвідношення різних цитокінів та акцепція

цитокінів клітинами обумовлюють подальшу інтенсивність імунної відповіді [8].

Ключовими цитокінами адаптивного клітинного та гуморального імунітету залишаються ІФН- $\gamma$  (інтерферон- $\gamma$ ) та ІЛ-4 (інтерлейкін-4) як головні медіатори Т-хелперів 1 типу (Th1) та Т-хелперів 2 типу (Th2) відповідно. Саме від співвідношення Th1/Th2, тобто переважно клітинної чи гуморальної форми імунної відповіді, залежить адекватність вибору механізмів захисту і здійснення регуляції імунної відповіді організму [4]. За лімфоцитами-продуцентами цитокіни поділяють на 3 групи: перша, яку пов'язують переважно з активацією Th1 (ІФН- $\gamma$ , ІЛ-2, ІЛ-12, ФНП- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , хемокіни тощо); друга, яка переважно забезпечує відповідь Th2 клітин (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13 тощо); третя — Th3, до якої відносять трансформуючі ростові фактори. За функціональними ефектами виділяють наступні групи цитокінів: прозапальні — ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , ІФН та ін.; протизапальні — ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ТФР- $\beta$  та ін.; фактори імуногенезу — ІЛ-7; колонієстимулюючі фактори росту тощо [19].

Дія цитокінів тісно пов'язана з фізіологічними та патологічними реакціями, так як однією з найважливіших функцій системи цитокінів є забезпечення злагодженості дії імунної, ендокринної та нервової систем. Саме порушення балансу в системі цитокінів є важливим механізмом розвитку багатьох патологічних процесів. Показана роль цитокінів у розвитку та прогресуванні атеросклерозу, аутоімунної патології, діабету тощо [21].

Згідно з визначенням Міжнародної діабетичної федерації (2005 р.), головним критерієм метаболічного синдрому є центральне (абдомінальне) ожиріння. На сьогодні встановлено, що жирова тканина характеризується високою метаболічною активністю і продукує значну кількість сигнальних молекул паракринної та ендокринної дії, які беруть участь у патогенезі метаболічного синдрому. Серед них важлива роль відведена цитокінам (лептин, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ТФР $\beta$ , адипонектин та ін.) [13]. Показано, що в умовах перенавантаження жиром ліпоцити секретують ФНП- $\alpha$  разом з іншими прозапальними цитокінами — ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1, що призводить до характерного для метаболічного синдрому підвищення експресії молекул клітинної адгезії на ендотеліоцитах, пошкодження судин та розвитку хронічного запалення. Гіперсекреція жировою тканиною прозапальних цитокінів є характерним проявом метаболічного синдрому. В

якості одного з медіаторів важливої складової метаболічного синдрому — інсулінорезистентності — розглядають ФНП- $\alpha$ , який гальмує тирозин-протеїнкіназну активність рецептора інсуліну й експресію глікозного переносника GLUT-4 в м'язах і самих ліпоцитах, які є ключовими ланками в накопиченні ліпідів [11]. Він сприяє секреції лептина та гіперлептинемії, при тяжкій хронічній серцевій недостатності бере участь у патогенезі феномена «серцевої кахексії» тощо [9]. Таким чином, при метаболічному синдромі виникає постійний привід до маніфестації різних патологічних станів, а рівень цитокінів є важливим маркером, який відображає порушення встановленої метаболічної рівноваги.

Актуальність і значимість вивчення стану імунної системи та вплив імуномодулюючих лікарських сполук на перебіг метаболічного синдрому в умовах гіпоестрогенії було підґрунтям для проведення даного дослідження. У лабораторії синтезу гормоноподібних сполук ДУ «ШЕП ім. В.Я.Данилевського АМНУ» (м. Харків) синтезовано сполуку — похідне левамізолу ПЛ-308. За активністю вона не поступається аналогу левамізолу, а за показниками токсичності відноситься до практично нетоксичних сполук на відміну від препарату порівняння левамізолу.

Метою роботи було дослідити зміни рівня деяких цитокінів у сироватці крові щурів з метаболічним синдромом на тлі дефіциту естрогенів та за умов застосування імуномодулюючих сполук левамізолу і його похідного ПЛ-308.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проведено на білих щурах-самицях. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріектомії під легким ефірним наркозом. Через 2 тижні після оваріектомії тварин брали в експеримент. Модель метаболічного синдрому в оваріектомованих щурах індукували хронічним введенням сахарози (30% розчин з питною водою). Було сформовано 5 груп тварин: 1 група — інтактний контроль; 2 група — оваріектомовані щури (контроль оваріектомії); 3 група — оваріектомовані щури, які отримували 30% розчин сахарози (контроль метаболічного синдрому на тлі гіпоестрогенії); 4 група — оваріектомовані щури, які отримували 30% розчин сахарози та імуномодулюючий препарат левамізол у дозі 2,5 мг/кг маси тіла перо-

рально; 5 група — оварієктомовані щури, які отримували 30% розчин сахарози та похідне левамізолу в дозі 4,0 мг/кг маси тіла перорально. Сполуки вводили протягом 5 тижнів за такою схемою: перші 3 дні тварини отримували досліджувані сполуки, наступні 4 дні — перерва.

Метаболічний синдром у тварин був верифікований за даними порушеної толерантності до глюкози та рівня тригліцеридів.

Рівень цитокінів ФНП- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ІФ, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 2100» (USA).

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили згідно з положенням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001 р.) [3].

Фактичні дані представлені у вигляді медіани (Me) та мінімальних і максимальних дат (min — max). Для множинного порівняння використовували критерій Данна у зв'язку з тим, що розподіл ознак відрізнявся від нормального. Оцінку «нульових» гіпотез здійснювали на рівні значущості не більше 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати експерименту свідчать, що значущих відмінностей між показниками рівня ІНФ- $\gamma$  та ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові щурів піддослідних і контрольних груп не виявлено (табл. 1). Відсутність змін рівня цитокінів ІНФ- $\gamma$  та ІЛ-1 $\beta$  як на тлі дефіциту естрогенів, так і в сполученні з метаболічним синдромом може свідчити про достатність компенсаторних механізмів у тварин на час закінчення експерименту або про розвиток лише локального запалення, яке за рівнем даних цитокінів у сироватці крові ще неможливо виявити.

ТАБЛИЦЯ 1

Показники рівня цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ІНФ- $\gamma$  у сироватці крові оварієктомованих тварин з метаболічним синдромом (min ÷ max, Me)

Група тварин	n	ІНФ- $\gamma$ , пг/мл			ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл		
		min	max	Me	min	max	Me
Контроль інтактний	5	0,05	0,25	0,17	0,0	0,5	0,0
Контроль оварієктомії	5	0,00	0,50	0,15	0,0	0,8	0,0
Контроль оварієктомії + сахароза	5	0,00	0,20	0,00	0,0	0,5	0,0
Левамізол	6	0,00	0,50	0,10	0,0	0,9	0,0
Похідне левамізолу	6	0,00	0,15	0,05	0,0	0,6	0,0

Встановлено, що за даних умов експерименту відбувається вірогідне підвищення рівня ФНП- $\alpha$  в оварієктомованих тварин 2 та 3 груп у порівнянні з інтактними тваринами ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Проте при порівнянні показників рівня ФНП- $\alpha$  в оварієктомованих тварин, які утримувалися на стандартній дієті, та оварієктомованих тварин, які отримували додатково 30% розчин глюкози, вірогідної різниці не встановлено. Це свідчить про те, що сама гіпоестрогенія є причинним фактором підвищення рівня даного цитокіну, а метаболічний синдром на тлі гіпоестрогенії в умовах даного експерименту не чинить додаткового впливу на рівень ФНП- $\alpha$ .

Ряд досліджень показали важливу роль ФНП- $\alpha$  у патогенезі деяких аутоімунних захворювань (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз та ін.), стимуляції прокоагуляційної активності, продукції білків гострої фази, резорбції кісткової та хрящової тканини тощо [2]. Більшість стресових стимулів також сприяють посиленню продукції ФНП- $\alpha$ , а тривале надходження ФНП- $\alpha$  в кров призводить до супресії гемопоезу [17]. Отримані дані свідчать про те, що гіпоестрогенія як стресоген є самостійним чинником підвищення рівня ФНП- $\alpha$  в сироватці крові тварин, який у подальшому може відігравати роль каталізатора у розвитку ряду патологічних проявів чи бути маркером дисрегуляції нейроімуноендокринної взаємодії за умов дефіциту естрогенів.

ТАБЛИЦЯ 2

Показники рівня цитокінів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-8 у сироватці крові оварієктомованих тварин з метаболічним синдромом (min ÷ max, Me)

Група тварин	n	ФНП- $\alpha$ , пг/мл			ІЛ-8, пг/мл		
		min	max	Me	min	max	Me
Контроль інтактний	5	0,00	0,04	0,00	0,10	0,40	0,10
Контроль оварієктомії	5	1,20	5,30	1,80 <sup>1)</sup>	0,00	0,50	0,30
Контроль оварієктомії + сахароза	5	1,20	3,25	2,00 <sup>1)</sup>	0,00	4,1	0,84 <sup>1*)2*)</sup>
Левамізол	6	0,00	2,60	0,60	0,00	0,1	0,00 <sup>1*)2*)3)</sup>
Похідне левамізолу	6	0,00	1,20	0,00 <sup>2*)3)</sup>	0,00	0,25	0,15 <sup>3*)4)</sup>

Примітки: <sup>1)</sup> — вірогідність різниці в порівнянні з інтактним контролем ( $p < 0,05$ ); <sup>2)</sup> — вірогідність різниці в порівнянні з контролем оварієктомії ( $p < 0,05$ ); <sup>3)</sup> — вірогідність різниці в порівнянні з контролем оварієктомії + 30% сахароза ( $p < 0,05$ ); <sup>1\*)</sup> — зміни у вигляді тенденції по відношенню до інтактного контролю ( $0,05 < p < 0,1$ ); <sup>2\*)</sup> — зміни у вигляді тенденції по відношенню до контролю оварієктомії ( $0,05 < p < 0,1$ ); <sup>3\*)</sup> — вірогідність різниці в порівнянні з контролем оварієктомії + 30% сахароза ( $0,05 < p < 0,1$ ); <sup>4\*)</sup> — вірогідність різниці в порівнянні з тваринами, які отримували левамізол ( $0,05 < p < 0,1$ ).

Тобто можна припустити, що підвищення рівня ФНП- $\alpha$  є одним з перших ознак дискоординації регуляторного потенціалу цитокінів за умов дефіциту естрогенів.

На тлі введення сполук з імуномодулюючими властивостями зафіксовано вірогідне зниження рівня ФНП- $\alpha$  в групі тварин, які отримували ПЛ-308 ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про більш виражені протизапальні властивості сполуки у порівнянні з левамізолом.

Виразні прозапальні властивості також характерні для хемокіну ІЛ-8, які пов'язані з ангіогенезом. Найбільш значними індукторами синтезу ІЛ-8 виступають прозапальні цитокіни ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$ , активовані ліпоцити, а також внутрішньосудинне згортання крові в місцях пошкодження тканин. Показана роль хемокінів у патогенезі хронічних запальних, онкологічних, аутоімунних (ревматоїдний артрит, псоріаз, виразковий коліт, аутоімунний тиреоїдит тощо) процесів, метаболічному синдромі та ін. [10].

Як показали дослідження, у групі контрольних тварин з метаболічним синдромом зафіксована тенденція до збільшення рівня ІЛ-8 у сироватці крові в порівнянні з тваринами 1 та 2 груп ( $0,05 < p < 0,1$ ). Отримані результати вказують на те, що наявність метаболічного синдрому в умовах дефіциту естрогенів посилює порушення цитокінового балансу (табл. 2).

У групі щурів, які отримували левамізол, спостерігали вірогідне зменшення рівня ІЛ-8 у порівнянні з тваринами 3 групи ( $p < 0,05$ ), а також тенденцію до зменшення даного показника відносно контрольних 1 та 2 груп і групи тварин, які отримували ПЛ-308 ( $0,05 < p < 0,1$ ). Можливо, це пов'язано з тим, що ефект левамізолу має схожість з тимоміметичною дією тимусних гормонів, які чинять вплив на синтез інтерферонів і обумовлюють пригнічення синтезу ІЛ-8 [16]. У групі тварин, яким вводили ПЛ-308, зниження рівня цитокіну відносно тварин 3 групи мало характер тенденції ( $0,05 < p < 0,1$ ). Однак слід також зазначити, що, на відміну від групи, яка отримувала левамізол, показники рівня ІЛ-8 цієї групи щурів вірогідно помітно не відрізнялися від інтактного контролю (табл. 2).

Таким чином, серед цитокінів, які відносять до прозапальних, в умовах гіпоестрогенії як такої, так і в сполученні з вуглеводним навантаженням відзначали статистично значущі зсуви в бік збільшення рівня деяких цитокінів у сироватці крові тварин та модулюючий вплив досліджуваних сполук, який у більшій мірі простежено на фоні введення ПЛ-308.

ТАБЛИЦЯ 3

**Показники рівня цитокіну ІЛ-4 у сироватці крові оварієктомованих тварин з метаболічним синдромом (min  $\pm$  max, Me)**

Група тварин	n	min	max	Me
Контроль інтактний	5	0,30	1,50	1,20
Контроль оварієктомії	5	1,00	2,30	2,10
Контроль оварієктомії + сахароза	5	0,00	0,30	0,00 <sup>1)</sup> 2)
Левамізол	6	1,00	3,00	1,70 <sup>3)</sup>
Похідне левамізолу	6	0,30	2,10	1,35 <sup>3)</sup>

Примітки: <sup>1)</sup> – зміни у вигляді тенденції по відношенню до інтактного контролю ( $0,05 < p < 0,1$ ); <sup>2)</sup> – вірогідність різниці в порівнянні з контролем оварієктомії ( $p < 0,05$ ); <sup>3)</sup> – вірогідність різниці в порівнянні з контролем оварієктомія + 30% сахароза ( $p < 0,05$ ).

У процесі розвитку імунної відповіді продукція прозапальних цитокінів пригнічується іншими цитокінами, серед яких важлива роль належить ІЛ-4. Одна з головних властивостей даного цитокіну пов'язана з його участю в диференціюванні лімфоцитів Th-0 в Th-1 та Th-2 та регулюванні синтезу IgE. ІЛ-4 відіграє центральну роль в модуляції імунної відповіді та процесів запалення. Тому визначення концентрації ІЛ-4 має велике значення для оцінки феноменів алергії та аутоімунних порушень [22]. Останнє є вельми актуальним в умовах гормональної перебудови організму, коли спостерігається порушення взаємодії між клітинними та гуморальними регуляторними механізмами, які забезпечують сталість гомеостазу і є патогенетичним підґрунтям підвищення аутоімунної патології серед жінок саме в період постменопаузи.

Встановлено, що гіпоестрогенія не чинила помітного впливу на рівень ІЛ-4 в сироватці крові щурів (табл. 3).

Проте в оварієктомованих щурів з метаболічним синдромом відмічено вірогідне зниження рівня ІЛ-4 в порівнянні з тваринами 2 групи ( $p < 0,05$ ) та у вигляді тенденції відносно інтактних тварин 1 групи ( $0,05 < p < 0,1$ ). Це свідчить про супресивний вплив додаткового вуглеводного навантаження на продукцію цитокіну. Доречно зауважити, що ІЛ-4 здійснює контроль за регуляцією продукції цитокінів прозапальної спрямованості, тому зниження його рівня може свідчити про важливу роль метаболічного синдрому в порушенні балансу в системі цитокінів у бік Th-1 обумовленої експресії білків, які відповідають за розвиток запального процесу.

Введення левамізолу та його похідного сприяло нормалізації рівня ІЛ-4 шляхом вірогідно-

го підвищення його вмісту в сироватці крові тварин у порівнянні з групою оварієктомії, яка отримувала додатково 30% розчин глюкози ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Значення цього показника в групах тварин, які отримували левамізол та ПЛ-308, статистично не відрізнялися від інтактного контролю, що свідчить про позитивний ефект при застосуванні сполук з імуномодулюючими властивостями та є непрямим відображенням зменшення впливу метаболічного синдрому на дисбаланс у системі Th-1/ Th-2 за умов імуномодулюючої корекції.

Відомо, що цитокіни включаються в усі етапи різноманітних форм системної чи локальної імунної відповіді, і порушення балансу в системі цитокінів є одним з важливих механізмів розвитку багатьох патологічних процесів, притаманних постменопаузальному метаболічному синдрому. Некомпенсовані порушення цитокінової продукції можуть призвести до дискоординації Т-хелперної регуляції, що визначає не відповідну силу впливу адаптивну імунну відповідь і створює умови для формування різних клінічних проявів імунологічної дисфункції. Виявлені зміни рівнів деяких цитокінів після 7 тижнів експерименту, на жаль, не дають змогу точно з'ясувати, чи така модифікація є вторинним феноменом у відповідь на дію чинників, пов'язаних з розвитком метаболічного синдрому на тлі дефіциту естрогенів, чи, навпаки, експресія відповідних цитокінів визначає реактивність організму з розвитком наступних клінічних проявів. Отримані нами дані свідчать, що гіпоестрогенія є основним фактором, який сприяє підвищенню рівня ФНП- $\alpha$ . Проте дефіцит естрогенів у поєднанні з метаболічним синдромом характеризується посиленням цитокінового дисбалансу, на що вказує підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-8, а також зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-4.

Головною мішенню застосування імуномодулюючих препаратів є вторинні імунодефіцити. Як показали результати даного дослідження, застосування імуномодуляторів є ефективним методом корекції імунного дисбалансу в умовах метаболічного синдрому на тлі дефіциту естрогенів. Похідне левамізолу ПЛ-308 за впливом на рівень цитокінів у сироватці крові щурів не поступалося активністю препарату порівняння левамізолу, що свідчить про наявність виражених імуномодулюючих властивостей у сполуки і перспективність її використання в медичній практиці. З метою запобігання розвитку імунного запалення та стратифікації серцево-

судинної патології за умов дефіциту естрогенів застосування імуномодулюючих лікарських засобів можна вважати доцільним.

Доречно зауважити, що, не дивлячись на те, що значення досліджених показників не виходили за межі фізіологічної норми для щурів, вірогідні відмінності в порівнянні з інтактним контролем дають можливість стверджувати, що ранні прояви змін метаболічних процесів, у тому числі і цитокинової регуляції, в умовах метаболічного синдрому на фоні гіпоестрогенії характеризуються не завжди вираженими змінами. У клінічній практиці особливу увагу необхідно приділяти саме таким незначним змінам, і вже на ранніх етапах метаболічних зрушень призначати адекватну терапію для запобігання розвитку серцево-судинної патології у жінок у період менопаузи.

## ВИСНОВКИ

1. Дефіцит естрогенів є самостійним чинником підвищення ФНП- $\alpha$  в сироватці крові тварин.
2. На тлі метаболічного синдрому, індукованого високовуглеводною дієтою, дефіцит естрогенів посилює дисбаланс у системі цитокінів у бік переважання (активації) прозапального стану.
3. Сполуки з імуномодулюючими властивостями — левамізол та його похідне ПЛ-308 — сприяли нормалізації показників рівня цитокінів.
4. За ефективністю впливу на рівень цитокінів ПЛ-308 не поступається левамізолу, що свідчить про перспективність подальшого дослідження сполуки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х // Кардиология. — 1998. — №6. — С.71-81.
2. Демина Т.Л., Бойко А.Н., Оганезов В.К. и др. Участие фактора некроза опухолей- $\alpha$  в иммунорегуляции при хронически-прогрессирующих формах рассеянного склероза // Иммунол. — 1991. — №4. — С.40-44.
3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — Т.8, №1. — С.142-145.
4. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. — 2002. — Т.23, №2. — С.77-79.
5. Козар В.В. Вплив оварієктомії на деякі показники імунної системи (експериментальне дослідження) // Практична медицина. — 2008. — Т.ХІV, №3. — С.31-37.

6. Козар В.В., Кудря М.Я., Прилуцький О.С. Вплив гіпоестрогенії на рівень антитіл до ендотоксину (експериментальне дослідження) // *Аналі Мечниковського інституту*. — 2008. — №2. — С.36-38.
  7. Козар В.В., Кудря М.Я., Яременко Ф.Г., Павленко Т.О. Стан неспецифічної імунологічної резистентності у оварієктомованих щурів за умов метаболічного синдрому та впливу лікарських засобів його корекції // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. — 2008. — №10. — P.273-275.
  8. Симбирцев А.С. Цитокиновая система регуляції захисних реакцій організму // *Цитокины и воспаление*. — 2002. — Т.1, №1. — С.9-16.
  9. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор // *Вестник С.-Пб. университета*. — 2008. — Сер.11, вып.1. — С.32-43.
  10. Freund A., Chauveau C., Brouillet J.-P. et al. IL-8 expression and its possible relationship with estrogen-receptor-negative status of breast cancer cells // *Oncogene*. — 2003. — Vol.22. — №2. — P.256-265.
  11. Gólvéz B.G., Martín N.S., Rodríguez C. TNF- $\alpha$  is required for the attraction of mesenchymal precursors to white adipose tissue in ob/ob mice // *PLoS ONE*. — 2009. — Vol.4. — №2. — P.4444.
  12. Cho G.J., Lee J.H., Park H.T. et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome // *Menopause*. — 2008. — Vol.15. — №3. — P.524-529.
  13. Chu M.C., Cospér P., Orío F. et al. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol.23. — P. 11-14.
  14. Cioffi M., Esposito K., Vietri M.T. et al. Cytokine pattern in postmenopause // *Maturitas*. — 2002. — Vol.41. — №3. — P.187-192.
  15. Caligiuri G., Rudling M., Ollivier V. et al. Interleukin-10 Deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein e knockout mice // *Mol. Med.* — 2003. — Vol.9. — №1-2. — P.10-17.
  16. Goldstein G. Mode of action of levamisole // *J. Rheumatol.* — 1978. — №5. — P.143-148.
  17. Hanrui Zhang, Yoonjung Park, Junxi Wu et al. Role of TNF- $\alpha$  in vascular dysfunction // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2009. — Vol.116. — №3. — P.219-230.
  18. Nalbandian G., Kovats S. Estrogen, Immunity & Autoimmune Disease // *Curr. Med. Chem.* — 2005. — №5. — P.85-91.
  19. Romagnani S. Regulation of the T cell response // *Clin. Exp. Allergy*. — 2006. — Vol.36. — №11. — P.1357-1366.
  20. Rosano G.M., Collins P., Gerbara O. et al. Effect of estradiol 17 $\beta$  upon coronary artery vasoconstrictor response to methylergometrine maleate in female menopausal patients // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol.107. — №2. — P.254-259.
  21. Sarvetnick N., Fox H.S. Interferon-gamma and the sexual dimorphism of autoimmunity // *Mol. Biol. Med.* — 1990. — Vol.7. — №4. — P.323-331.
  22. Verthelyi D., Klinman D.M. Sex hormone levels correlate with the activity of cytokine-secreting cells in vivo // *Immunology*. — 2000. — Vol.100. — №3. — P.384-390.
- В.В.Козарь. Влияние веществ с иммуномодулирующими свойствами на уровень цитокинов в условиях метаболического синдрома у овариэктомированных крыс. Харьков, Украина.**
- Ключевые слова:** цитокины, метаболический синдром, дефицит эстрогенов, иммуномодуляторы.
- Представлены данные собственных исследований относительно изменения уровня некоторых цитокинов при метаболическом синдроме на фоне дефицита эстрогенов. Показана эффективность применения соединений с иммуномодулирующими свойствами — левамизола и его производного ПЛ-308 — с целью коррекции уровня цитокинов в сыворотке крови овариэктомированных крыс с метаболическим синдромом.*
- V.V.Kozar. Influence of compounds with immunostimulation effects on the cytokines level in the conditions of metabolic syndrome at ovariectomy rats. Kharkiv, Ukraine.**
- Key words:** cytokines, metabolic syndrome, estrogen deficit, immune stimulation compounds.
- The data of own research concerning some changes in cytokines level at metabolic syndrome with estrogens deficit has been given. The effectiveness of applying immune stimulation compounds as levamisole and its derivate PL-308 due to correct the cytokine level in blood serum of ovariectomy rats with metabolic syndrome has been shown.*

Надійшла до редакції 2.05.2009 р.