

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-08>

УДК: 616.72-002.78-097:577.175.1

I. Ю. Кузьміна
irina.u.kuzmina@gmail.com

СИСТЕМНА ПРОДУКЦІЯ ЦИТОКІНІВ І ФАКТОРІВ ЗРОСТАННЯ У ЩУРІВ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

АНОТАЦІЯ. Характеристикою стану імунної системи є продукція цитокінів, що визначають розвиток обмінних процесів і спрямованих на імунну відповідь. Зміни імунної відповіді відбувається при порушеннях системи гемостазу, які змінюють реологічні особливості крові та сприяють розвитку метаболічного синдрому.

Метою дослідження стало вивчення змін функціональної активності цитокінів та ангіогенних факторів росту при експериментальному метаболічному синдромі у щурів залежно від віку.

Матеріали. Моделювання метаболічного синдрому проведено на 21 щурі, які були розділені на 3 групи, по 7 тварин у кожній (1а підгрупа – 6 міс. віку, 2а підгрупа – 9 міс. віку, 3а підгрупа – 12 міс.). Вивчено роль метаболічного синдрому у розвитку системної продукції цитокінів та факторів ризику, представлені дані про вміст прозапальних цитокінів у периферичній крові залежно від віку щурів.

Результати. Вміст фактора росту та ендотеліну в периферичній крові при метаболічному синдромі мали тенденцію до зниження зі збільшенням віку щурів, що забезпечують морфо- та ангіогенез ($p < 0,01$). Збільшення концентрації ендотеліну в сироватці крові щурів при метаболічному синдромі сприяє активації клітин ендотелію судин та підвищенню рівня фібриногену в судинній системі. Рівень циркулюючих у периферичній крові цитокінів у щурів при метаболічному синдромі достовірно відрізнявся від такого, що виявлялося підвищенням рівня ІЛ-4, ІЛ-8 та ІЛ-10. Спонтанна продукція цитокінів лімфоцитами периферичної крові при метаболічному синдромі збільшувалася з віком, що свідчило про підвищення секреції ІЛ-6 та ІЛ-10, та зменшення продукції ІФН-1 і ФНП- α . Зменшення спонтанної продукції ІЛ-1 β та ІЛ-10 у 24-годинних культурах моноцитів периферичної крові у щурів було достовірно вище ІЛ-6 ($p < 0,001$) порівняно з 2-ю та 3 – ю групами спостереження. Вміст ІЛ-8 і ФНП- α достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$), а ІЛ-12 був нижчим за межу чутливості тест-системи (3 пг/мл).

Висновки. У периферичній крові щурів при метаболічному синдромі із віком зменшується секреція прозапальних, регуляторних цитокінів і факторів росту. Інгібуючий вплив на продукцію цитокінів макрофагами мають також гормони, рівень яких значно змінюється при метаболічному синдромі. Результати дослідження свідчать про різні патогенетичні механізми формування метаболічного синдрому у щурів, що супроводжуються порушенням імунної відповіді мононуклеарних клітин та ангіогенних факторів росту на системному рівні.

Ключові слова: імунна відповідь, цитокіни, фактори росту, метаболічний синдром

Для цитування: Кузьміна І. Ю. СИСТЕМНА ПРОДУКЦІЯ ЦИТОКІНІВ І ФАКТОРІВ ЗРОСТАННЯ У ЩУРІВ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:65-73. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-08>

Інформація про автора

Ірина Юріївна Кузьміна, д. мед. н., професор, професор кафедри загальної та

клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, м. Харків,

Україна, e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com,
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>

Вступ

Патогенетичні механізми розвитку метаболічного синдрому (МС) недостатньо вивчені. При його формуванні в периферичній крові розвиваються ознаки порушення імунної відповіді, що проявляється зміною співвідношення різних клітинних популяцій, параметрів активації апоптозу клітин, продукції цитокінів [1]. Метаболічний синдром (МС) є багатофакторним комплексом

патологічних змін, в основі яких лежать інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія та ожиріння [2]. МС впливає на функціонування системи гемостазу при різній патології, змінює реологічні особливості формених елементів крові [3]. Як відомо, поверхня активованих тромбоцитів є необхідною умовою для всіх процесів гемостазу, проте з віком змінюються

дезагрегаційні механізми крові, що призводять до оклюзії різних судин [4].

Останнім часом у літературі з'являються дані, що дозволяють припустити, що в основі порушень розвитку МС лежать зміни механізмів імунорегуляції [5]. Важливою характеристикою стану імунної системи є продукція цитокінів, що визначають розвиток обмінних процесів і спрямованих на імунну відповідь. Поверхня активованих цитокінів є необхідною умовою для процесів, пов'язаних з порушеннями ангиогенезу. У зв'язку з чим становить практичний інтерес проведення експериментальних робіт з вивчення впливу МС на функціональну активність цитокінів та розвиток порушень на ранніх етапах виникнення дисліпідемії [6]. Важливу роль ангиогенезу, поруч із провоспалительними і регуляторними цитокинами, грають чинники зростання (ФР), у разі порушення продукції яких формуються метаболічні порушення. У літературі відсутні дані про зміни імунної відповіді та характер експресії ФР при розвитку МС у щурів.

У зв'язку з чим, **метою** нашого дослідження стало вивчення змін функціональної активності цитокінів та ангиогенних факторів росту при експериментальному метаболічному синдромі у щурів залежно від віку.

Для з'ясування питання вивчення впливу МС на функціональну продукцію цитокінів, нами проведені експериментальні дослідження на лабораторних тваринах з моделюванням у них МС.

Матеріали та методи дослідження

Моделювання МС проведено на 21 щурі, які були розділені на 3 групи, по 7 тварин у кожній: 1а група – 6 міс. віку, 2а група – 9 міс. віку, 3а група – 12 міс. віку.

Експерименти проведені відповідно до "Загальних принципів експериментів на тваринах", схвалених І Національним конгресом з біоетики (20.09.01 р., Київ, Україна) та погодженими з положеннями "Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей".

МС моделювали шляхом одноразової на тиждень підшкірної ін'єкції Бетаспану (20 мкг/кг маси), розчиненої в 0,2 мл очищеної та

стерилізованої оливкової олії протягом 6 тижнів. Ауротіоглюкоза застосовувалася інтраперитонеально шляхом введення щурів 10 мкг/кг одноразово 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів. Використовували для щурів висококалорійну дієту протягом періоду експерименту [7]. Ця експериментальна модель призводить до розвитку добровільної гіперфагії, оскільки тваринам разом із стандартним раціоном пропонують висококалорійні продукти. Змішаний раціон призводить до збільшення ваги тварин, підвищення площі адипоцитів та поступового розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності. Зміст цитокінів, ФР та ендотеліну в крові оцінювали з використанням методу ELISA на мікропланшетному рідері Multiscan EX LabSystems (Фінляндія).

Статистична обробка даних проведена за стандартною методикою з використанням програми Microsoft Excel з комплексу Microsoft Office 2000 та програми STUD BAY з комплексу Statistica. Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Для встановлення ролі імунної системи в патогенезі розвитку МС, нами вивчена системна продукція цитокінів та ФР, представлені дані про вміст прозапальних цитокінів у периферичній крові в залежності від віку щурів (табл. 1).

У периферичній крові щурів при МС відзначали підвищення рівня ІЛ-4 та ІЛ-8 у порівнянні з щурами 1 групи ($p < 0,01 - 0,001$). Достовірні відмінності змісту ФНП α – у 2 та 3-х групах не встановлені. Рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІФН γ - в периферичній крові в обох групах був нижчим за межу чутливості тест - систем для ELISA, що не дозволило зробити висновок про зміни вмісту цих цитокінів при формуванні МС.

Відмінності рівня регуляторних цитокінів у периферичній крові у щурів 2-ї та 3-ї груп з МС виявлялися підвищеним рівнем ІЛ-10 (табл. 2).

У периферичній крові цих щурів при МС відзначено тенденцію до підвищення рівня TGF β 2 порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-12 p70 у сироватці у 2-ї та 3-ї групах достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). Зміст ІЛ-2-в

обох групах був меншим за межу чутливості використаної тест-теми (менше 8 пг/мл). Відзначено тенденцію до підвищення рівня TGF β 2, що, ймовірно, відображає активацію імуносупресорних реакцій, що сприяють стримуванню патологічної імунної відповіді.

Сумарний вміст цитокінів при метаболічному синдромі у щурів може визначитися їх секрецією різними клітинними популяціями в периферичній крові. У деяких ситуаціях при

ендокринному впливі цитокінів їх рівень може залежати від розвитку МС при ожирінні [8].

Крім того, високий рівень клітинних популяцій, що внутрішньоклітинно продукують ті чи інші цитокіни, не є абсолютними показниками їх активності. Вони визначають лише потенційні можливості клітин, без урахування ролі активаційних та інгібуючих сигналів, що впливають на інтенсивність продукції і секції цитокінів.

Таблиця 1. Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів при метаболічному синдромі залежно від віку

Table 1. The content of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of rats with metabolic syndrome depending on age

Показник, пг/мл	Розмір показника (x \pm m)		
	Групи тварин (21 щур)		
	1 група (7 щурів)	2 група (7 щурів)	3 група (7 щурів)
ІЛ-1	Nd	Nd	Nd
ІЛ-4	0,91 \pm 0,33	4,18 \pm 0,52*	6,41 \pm 0,77*
ІЛ-6	Nd	Nd	Nd
ІЛ-8	22,19 \pm 6,22	60,27 \pm 16,33*	89,37 \pm 25,14*
ФНП α -	34,55 \pm 11,56	30,17 \pm 10,11	28,14 \pm 8,86
ІФН- γ	Nd	Nd	Nd

Примітка: ІЛ – інтерлейкін; ФНП- α -фактор некрозу пухлин – α ; ІФН- γ - інтерферон- γ ; * - відмінності показників достовірні при ($p < 0,05$ - 0,001). Nd - зміст менше меж чутливості тест-системи

Таблиця 2. Вміст регуляторних цитокінів у сироватці крові щурів при метаболічному синдромі залежно від віку

Table 2. The content of regulatory cytokines in the blood serum of rats with metabolic syndrome depending on age

Показник, пг/мл	Розмір показника (x \pm m)		
	Групи тварин (21 щур)		
	1 група (7 щурів)	2 група (7 щурів)	3 група (7 щурів)
ІЛ-2	Nd	Nd	Nd
ІЛ-10	142,33 \pm 16,56	195,39 \pm 12,11*	238,32 \pm 14,18*
ІЛ-12p70	123,67 \pm 18,13	137,18 \pm 18,32	149,52 \pm 19,64
TGF β 2	1596,08 \pm 216,22	1646,16 \pm 246,33	26126,26 \pm 355,56*

Примітка: ІЛ – інтерлейкін; TGF β 2 – активація імуносупресорних реакцій

У зв'язку з цим, вивчено зміст цитокінів спонтанно продукованих лімфоцитами і моноцитами периферичної крові у 24-годинних клітинних культурах при МС, залежності від віку у щурів (табл. 3).

При порівняльному аналізі встановлено, що лімфоцити периферичної крові значно інтенсивніше секретували в культуральне середовище ІЛ-6 та ІЛ-10 ($p < 0,001$), однак

менше, ніж лімфоцити продукували ФНП- α та ІФН- β ($p < 0,05$).

Секреція ІЛ-2 лімфоцитами у всіх трьох групах щурів достовірно не відрізнялася за даними культуральних досліджень ($p > 0,05$). Вміст TGF β 2 в супернатантах спонтанних культур лімфоцитів в досліджуваних групах був меншим за меж чутливості тест-системи.

Таблиця 3. Спонтанна продукція цитокінів у 24-годинних культурах лімфоцитів периферичної крові щурів при метаболічному синдромі

Table 3. Spontaneous production of cytokines in 24-hour cultures of peripheral blood lymphocytes of rats with metabolic syndrome

Показник, пг/мл	Розмір показника (x ±m)		
	Групи тварин (21 щур)		
	1 група (7 щурів)	2 група (7 щурів)	3 група (7 щурів)
ІЛ-2	12,31 ± 2,14	10,18 ± 1,88	9,72 ± 1,44
ІЛ-4	Nd	Nd	Nd
ІЛ-6	65,42 ± 8,12	638,61 ± 56,22*	913,64 ± 66,38*
ІЛ-10	88 ± 10,24	179 ± 12,56*	187 ± 13,41*
ФНП-α	48,47 ± 12,64	41,61 ± 1,93*	39,82 ± 1,71*
ІФН-γ	26,73 ± 1,68	19,12 ± 2,11*	16,56 ± 2,25*
TGFβ2	Nd	Nd	Nd

Оскільки моноцити, як і лімфоїдні клітини, роблять свій внесок у сумарний вміст цитокінів у периферичній крові, нами вивчені показники спонтанної продукції цитокінів у 24-годинних культурах моноцитів (табл. 4).

За результатами дослідження, спостерігали достовірне зменшення секреції в культуральне

середовище ІЛ-1β та ІЛ-10 (p<0,001), однак рівень ІЛ-6 був значно вищим (p<0,001) такого при МС у щурів 2-ї та 3-ї груп.

Вміст ІЛ-8 і ФНП-α достовірно не відрізнявся в порівняних групах (p>0,05), а концентрація ІЛ-12 була менше межі чутливості тест- системи (3 пг/мл).

Таблиця 4. Спонтанна продукція цитокінів у 24-годинних культурах моноцитів у периферичній крові щурів при метаболічному синдромі

Table 4. Spontaneous production of cytokines in 24-hour cultures of monocytes of peripheral blood of rats with metabolic syndrome

Показник, пг/мл	Розмір показника (x ±m)		
	Групи тварин (21 щур)		
	1 група (7 щурів)	1 група (7 щурів)	1 група (7 щурів)
ІЛ-1β	315,12 ± 22,14	117,56 ± 16,48*	88,73 ± 8,91*
ІЛ-6	56,55 ± 6,77	371,45 ± 31,16*	592,16 ± 72,12*
ІЛ-8	137,62 ± 12,58	148,12 ± 13,81	161,32 ± 14,58
ІЛ-10	361 ± 8,48	272 ± 7,66*	169,17 ± 6,82*
ІЛ-12	Nd	Nd	Nd
ФНП-α	81,11 ± 21,61	78,15 ± 16,62	75,24 ± 14,66

Результати дослідження вмісту фактора росту (ФР) та ендотеліну в периферичній крові при МС мали тенденцію до зниження зі збільшенням віку щурів, що регулюють

морфо- та ангиогенез (p<0,01). Рівень судинно-ендотеліального фактора зростання (СЕФР-Р1) та інсуліноподібного фактора (ІФР-1) були достовірно вище (p<0,01 - 0,001), табл.5.

Таблиця 5. Вміст факторів фосту та ендотеліну у сироватці периферичної крові щурів при метаболічному синдромі

Table 5. The content of fosta factors and endothelin in the serum of peripheral blood of rats with metabolic syndrome

Показник, пг/мл	Величина показателя (x ±m)		
	Группы животных (21 крыса)		
	1 группа (7 шт)	2 группа (7 шт)	3 группа (7 шт)
ФР, пг/мл	356,32 ±43, 56	256,72 ± 36,23*	168,57 ± 21,58*
СЕФР, пг/мл	147,45±19,57	135,17± 15,44	104,26± 12,12*
СЕФР - P1, нг/мл	3.61± 0,48	6,22± 0,26*	10,01± 0,12*
ІФР – 1, нг/мл	137,62 ± 12,58	151,12 ± 13,81*	166,32 ± 14,58*
Ендотелин ,фмоль/мл	0,68± 0,15	1,89± 0,23*	2,54± 0,34*

Примітка: ФР - фактор росту, СЕФР-судинно-ендотеліальний фактор росту, ІФР-інсуліноподібний ФС

Рівень ендотеліну в периферичній крові щурів мав достовірну тенденцію до підвищення в порівнянні з 2-ї та 3-ї групами ($p < 0,05$). Збільшення концентрації ендотеліну в сироватці крові щурів при МС, можливо, сприяє активації клітин ендотелію судин та підвищенню рівня фібриногену в судинній системі зі збільшенням віку.

Обговорення результатів дослідження

Патогенез запалення при абдомінальному ожирінні та МС складний, і у його формуванні значну роль відіграє жирова тканина, що синтезує велику кількість адипокінів, серед яких за вагику увагу приділяється лептину. Він активує запалення та змінює цитокінову регуляцію, що відіграє важливу роль у патогенезі запальних порушень, що зумовлені підвищеним рівнем цитокінів у крові.

Рівень цитокінів у щурів в периферичній крові при МС, залежно від віку, достовірно відрізнявся від такого, що виявлялося підвищенням рівня ІЛ-4, ІЛ-8 та ІЛ-10. у всіх 3-х групах спостережень. Статистично значуще переважання концентрації цитокінів при цьому свідчить про здатність їхньої стимуляції клітинного імунітета та впливати на продукцію прозапальних цитокінів. ІЛ-4, ІЛ-8 та ІЛ-10 у 1 групі спостережень підвищувався майже у 14,1%, 24,8% та 59,7% порівняно з 3-ю групою, що свідчить про розвиток хронічного запального процесу при МС. ІЛ-1, ІЛ-6 у щурів, залежно від віку, був нижчим за межу чутливості тест - систем для

ELISA, що не дозволило зробити висновок про зміни вмісту цих цитокінів при формуванні МС.

Спонтанна продукція цитокінів лімфоцитами периферичної крові при МС відрізнялася в віковому аспекті у щурів 1, 2 та 3 груп спостереження та свідчило про зменшення продукції ІФН-і ФНП-α.

Вивчено концентрація цитокінів спонтанно продукованих лімфоцитами і моноцитами периферичної крові у 24-годинних клітинних культурах при МС. Статистично значуще зменшення концентрації цитокінів свідчить про здатність впливати на інактивацію клітинного імунітету та зумовлює переважно локальний характер дії цитокінів. У 1-й групі спостережень при цьому відбувалось зменшення ІФН-і ФНП-α у 1,21 та 1,42 рази порівняно з 3-ю групою.

Секреція ІЛ-2 лімфоцитами у всіх трьох групах щурів достовірно не відрізнялася за даними культуральних досліджень ($p > 0,05$). При цьому, вміст TGFβ2 в супернатантах спонтанних культур лімфоцитів в досліджуваних групах був меншим за межі чутливості тест-системи (Nd).

Зменшення спонтанної продукції ІЛ-1β та ІЛ-10 у 24-годинних культурах моноцитів периферичної крові у щурів було достовірно вищим у порівнянні з ІЛ-6 ($p < 0,001$) за віком. Вміст ІЛ-8 і ФНП-α достовірно не розрізнявся у порівнюваних групах ($p > 0,05$), а ІЛ-12 був менший за межу чутливості тест-системи (менше 3 пг/мл).

Зміст СЕФР у сироватці крові щурів мало тенденцію до зниження у віковому аспекті порівняно з 2-ї та 3-ї групами ($p > 0,05$), а СЕФР-Р1 та ІФР - 1 - було достовірно більшим.

Спонтанна продукція цитокінів при МС це такий симптом, що характеризує функціональний стан жирової тканини та патогенетично взаємопов'язаний із системною запальною відповіддю. Враховуючи результати дослідження можна розглядати порушення імунної відповіді як індуктор запалення і окислювального стресу при патологічному процесі.

Список літератури

1. Сукманський ОІ. Цитокіни - нова система біорегуляторів. Вісник стоматології. 2005;3:69-74.
2. Amaral FA, Bastos LF, Oliveira TH, Dias AC, Oliveira VL, Tavares LD, et al. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout. *Eur J Immunol.* 2016 Jan;46(1):204-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545798>
3. Kuzmina IU, Shutova NA. The role of metabolic syndrome in the development of chronic inflammation of adipative tissue. The VIII International Scientific and Practical Conference Challenges in Science of Nowadays Held, on April 4-5, 2021 in Washington, USA. P. 715-720.
4. Шутова НА, Кузьміна ІЮ. Зміни морфологічної структури жирової тканини у щурів різного віку при експериментальному метаболічному синдромі. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : матеріали III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (12 травня 2021 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2021. С. 20–22.

I. Yu. Kuzmina

irina.u.kuzmina@gmail.com

SYSTEMIC PRODUCTION OF CYTOKINES AND GROWTH FACTORS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME

ABSTRACT. An important characteristic of the state of the immune system is the production of cytokines, which determine the development of metabolic processes and are aimed at the immune response. Changes in the immune response occur with the development of homeostasis system disorders that change the rheological characteristics of the blood and contribute to the development of the metabolic syndrome (MS).

The aim of the study was to study changes in the functional activity of cytokines and angiogenic growth factors (GF) during experimental MS in rats depending on age.

Materials. MS modeling was carried out on 21 rats, which were divided into 3 groups, 7 animals each, of the same age (1a subgroup - 6 months of age, 2a subgroup - 9 months of age, 3a subgroup - 12 months). In the pathogenesis of the development of MS The role of MS in the development of systemic production of cytokines and FR has been studied, and data on the content of pro-inflammatory cytokines in the peripheral blood depending on the age of rats have been presented.

The results of the study of the content of growth factor (GF) and endothelin in peripheral blood in MS tended to decrease with increasing age of rats providing morpho- and angiogenesis ($p < 0.01$). An increase in the concentration of endothelin in the blood serum of rats with MS may contribute to the activation of vascular

Висновки

Отримані дані свідчать, що в периферичній крові щурів при МС з віком зменшується синтез та секреція багатьох прозапальних та регуляторних цитокінів, а також ФР. Інгібуючий вплив на продукцію цитокінів макрофагами мають також гормони, рівень яких значно змінюється при МС.

Результати дослідження свідчать про різні патогенетичні механізми формування МС у щурів, що супроводжуються порушенням імунної відповіді мононуклеарних клітин та ангиогенних ФР на системному рівні.

5. Шутова НА, Кузьміна ІЮ. Роль жирової тканини та адипокінів у розвитку хронічного запалення на фоні метаболічного синдрому. Міжнародний медичний журнал. 2021;1(105):83-87. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-15>

6. Lee HL, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. *Sci Rep.* 2019 Mar 1;9(1):3260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40078-8>

7. Кузьміна ІЮ, Шутова НА, Ніколаєва ОВ. Патент на винахід №118945 «Спосіб моделювання метаболічного синдрому в експерименті». Опубл.25.03.-2019. Бюлл №6.

8. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Mar;1842(3):446-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.017>

9. Hao G, Duan W, Sun J, Liu J, Peng B. Effects of febuxostat on serum cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α and COX-2. *Exp Ther Med.* 2019 Jan;17(1):812-816. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6972>

Отримано: 17.04.2023 року

Прийнято до друку: 09.06.2023 року

endothelial cells and an increase in the level of fibrinoid in the vascular system with increasing age. The level of cytokines circulating in the peripheral blood in rats with MS significantly differed from that, which was manifested by an increase in the level of IL-4, IL-8 and IL-10. Spontaneous production of cytokines by peripheral blood lymphocytes in MS increased with the age of rats, which indicated an increase in the secretion of IL-6 and IL-10, and a decrease in the production of IFN-1 and TNF- α . The decrease in spontaneous production of IL-1 β and IL-10 in 24-hour cultures of peripheral blood monocytes in rats was significantly higher compared to IL-6 ($p < 0.001$) compared to the 2nd and 3rd - observation groups. The content of IL-8 and TNF- α did not differ significantly ($p > 0.05$), and IL-12 was below the sensitivity limit of the test system (less than 3 pg/ml).

Conclusion. The data obtained indicate that in the peripheral blood of rats with MS, the secretion of pro-inflammatory and regulatory cytokines, as well as FR, decreases with age. Hormones also have an inhibitory effect on the production of cytokines by macrophages, the level of which changes significantly during MS. The results of the study indicate various pathogenetic mechanisms of the formation of MS in rats, accompanied by a violation of the immune response of mononuclear cells and angiogenic RF at the system level.

Key words: *immune response, cytokines, growth factors, metabolic syndrome*

For citation: Kuzmina IYu. SYSTEMIC PRODUCTION OF CYTOKINES AND GROWTH FACTORS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME. Actual problems of modern medicine. 2023;11:65-73. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-08> (in Ukrainian)

Information about author
Iryna Yuriivna Kuzmina, MD, PhD, professor,
professor of the department of general and

clinical pathophysiology named after D.O.
Alperna of the Kharkiv National Medical
University, 4, Nauky Avenue, Kharkiv. e-mail:

irina.u.kuzmina@gmail.com, ORCID ID:
<https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>

References

1. Sukmanskyy OI. Tsytokiny - nova systema biorehuliatoriv. Visnyk stomatolohii. 2005;3:69-74. [in Ukrainian]
2. Amaral FA, Bastos LF, Oliveira TH, Dias AC, Oliveira VL, Tavares LD, et al. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout. Eur J Immunol. 2016 Jan;46(1):204-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545798>
3. Kuzmina IU, Shutova NA. The role of metabolic syndrome in the development of chronic inflammation of adipative tissue. The VIII International Scientific and Practical Conference Challenges in Science of Nowadays Held, on April 4-5, 2021 in Washington, USA. P. 715-720.
4. Shutova NA, Kuzmina IYu. Zminy morfolohichnoi struktury zhyrovoy tkanyny u shchuriv riznoho viku pry eksperymentalnomu metabolichnomu syndromi. Vid eksperymentalnoi ta klinichnoi patofiziologii do dosiahnen suchasnoi medytsyny i farmatsii : materialy III naukovo-praktychnoi konferentsiiu studentiv ta molodykh vchenykh z mizhnarodnoiu uchastiu (12 travnia 2021 r., m. Kharkiv). Xarkiv : NFaU, 2021. S. 20–22. [in Ukrainian]
5. Shutova NA, Kuzmina IYu. Rol zhyrovoy tkanyny ta adypokiniv u rozvytku khronichnoho zapalennia na foni metabolichnoho syndromu. Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal. 2021;1(105):83-87. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-15>
6. Lee HL, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. Sci Rep. 2019 Mar 1;9(1):3260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40078-8>
7. Kuzmina IYu, Shutova NA, Nikolaieva OV. Patent na vynakhid №118945 «Sposib modeliuвання metabolichnoho syndromu v eksperymentii». Opubl.25.03.-2019. Biull №6. [in Ukrainian]
8. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. Biochim Biophys Acta. 2014 Mar;1842(3):446-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.05.017>
9. Hao G, Duan W, Sun J, Liu J, Peng B. Effects of febxostat on serum cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α and COX-2. Exp Ther Med. 2019 Jan;17(1):812-816. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6972>

Received: 17.04.2023

Accepted: 09.06.2023

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.