

DOI: 10.26693/JMBS02.05.033

УДК [612.017.11:618.11-007.87]:616-092.4

Козар В. В.¹, Єршоменко Р. Ф.¹, Должикова О. В.¹,
Горбенко Н. І.², Кудря М. Я.², Яременко Ф. Г.²

ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ЕНДОТОКСЕМІЇ В ОВАРІОЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ЗА УМОВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

²Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

kozarval@gmail.com

В статті наведені результати експериментального дослідження стану метаболічної ендотоксемії за умов дефіциту естрогенів у поєднанні з метаболічним синдромом та застосування сполук з імуномодулюючими та естрогенними властивостями. Встановлено, що гіпоестрогенія є самостійним чинником підвищення рівня антитіл до ендотоксину в оваріоектомованих щурів. Поєднання дефіциту естрогенів з метаболічним синдромом додатково не впливає на цей показник. Сполуки з імуномодулюючою активністю левамизол та його похідне ПЛ-308 нормалізують рівень ендотоксину в оваріоектомованих щурів з метаболічним синдромом, тоді як введення 17 β -естрадіолу знижує, проте не нормалізує рівень антитіл до ліпополісахариду. Отримані результати свідчать про важливість імуномодуляції за умов дефіциту естрогенів та метаболічного дисбалансу.

Ключові слова: дефіцит естрогенів, метаболічний синдром, левамизол, похідне левамизолу ПЛ-308, 17 β -естрадіол, ліпополісахарид, метаболічна ендотоксемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Визначення біохімічних та функціональних порушень в серці за умов метаболічного синдрому на тлі гіпоестрогенії та пошук засобів для їх фармакологічної корекції (експериментальне дослідження)», № держ. реєстрації 0110U001008.

Вступ. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у жінок в постменопаузі. За результатами Framingham Study (Stangl V, 2002) продемонстровано, що щорічна серцево-судинна захворюваність у жінок у віці до 55 років в пременопаузі в порівнянні з жінками в тій же віковій групі, в якій мала місце менопауза, була на 50% нижче.

Одним із факторів, які впливають на підвищення захворюваності у жінок в постменопаузі є мета-

болічний синдромом (МС). Ряд досліджень показують більш високу наявність МС у жінок після менопаузи, в порівнянні з пременопаузою [11]. Поширеність МС у жінок після менопаузи складає від 22% до 69%, змінюючись від однієї країни до іншої, а також в залежності від використовуваної методології [16]. Показано також, що МС пов'язаний із підвищеним ризиком смертності жінок в постменопаузі, ніж для жінок в пременопаузі [15].

Не лише підвищення кардіоваскулярної патології характерне для постменопаузи, а й діабет 2 типу, аутоімунні захворювання, неоплазії тощо [9].

Важливим патогенетичним чинником МС вважають метаболічний дисбаланс, що супроводжується ожирінням, резистентністю до інсуліну, та підвищення маркерів/медіаторів запалення.

Вже давно в клінічній практиці, особливо хірургічній, для оцінки загального стану пацієнтів застосовують показники, які характеризують синдром ендогенної інтоксикації [14]. Серед факторів патогенезу виділяють наступні:

- накопичення молекул середньої маси;
- накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ);
- посилення транслокації ендотоксинів і мікрофлори з кишечника в кров, що призводить до збільшення в крові концентрації ЛПС грамотригативних мікроорганізмів і бактеріємії;
- порушення обміну нуклеїнових кислот в клітинах імунної системи (діснуклеотидоз);
- порушення цитокинового статусу (істотне переважання прозапальних цитокинів над протизапальними цитокінами) тощо.

На сьогодні термін «синдром ендогенної інтоксикації» в медичній літературі замінив термін «метаболічна ендотоксемія».

Одним із основних відкриттів останнього десятиріччя в області метаболічних захворювань є те, що мікроорганізми, що містять мікробіоту кишечника, зараз розглядаються як метаболічний "орган", який модулює багатофункціональні діяльності

господаря, наприклад, дозрівання кишкової імунної системи, адипоцитів жирової тканини, метаболізм серця, накопичення тригліцеридів в печінці, розвиток мозку і реакції (поведінку) [18]. Дисбаланс між мікробіотою та організмом господаря призводить до дисбактеріозу. З мембрани грамнегативних бактерій ліпополісахариди (ЛПС) проникають у кровотік через порушення проникності слизової оболонки кишечника. Ці процеси викликають метаболічну ендотоксемію, запалення, порушення метаболізму глюкози, резистентність до інсуліну, ожиріння та сприяють розвитку метаболічного синдрому, діабету 2 типу, запальних захворювань кишечника, аутоімунної патології та канцерогенезу. Таким чином, ендотоксемію вважають ознакою метаболічного синдрому [6].

Література показує, що початок метаболічних захворювань та деяких специфічних захворювань можна пояснити роллю мікробіотою кишечника в захисних процесах кишкової імунної системи. Дані демонструють важливу роль, яку відіграють коротколанцюгові жирні кислоти, вторинні жовчні кислоти, ЛПС, пептидоглікани, похідні індолу та інші пов'язані з бактеріями молекули, на формування клітин, які беруть участь у захисті кишківника від комменсалів та метаболічних процесах. [2].

Механізми, що лежать в основі асоціації специфічної мікробіоти кишечника та метаболічного захворювання, характеризуються збільшенням запасання енергії за рахунок значного виробництва мікробіотою коротколанцюгових жирних кислот, вивільненням прозапальних сполук, таких як ЛПС, флагеліни, пептидоглікани тощо в нефізіологічних концентраціях, що призводить до ініціювання розвитку запалення, ожиріння та резистентності до інсуліну [7]. Ліпополісахариди, або ендотоксини, зв'язуються з ЛПС-зв'язуючим білком та активують рецептори розпізнавання (класичним є Toll-like receptor-4), що опосередковує запалення. В якості можливих механізмів пояснення підвищених циркулюючих ендотоксинів при метаболічному синдромі запропоновано збільшення проникності кишечника та зміни складу і різноманітності мікробіома кишки. Вважається, що ендотоксини також потрапляють у кровообіг за допомогою хіломікронів [13].

Низький рівень циркулюючого в крові статевого естрогену жінок, що спостерігаються у жінок після менопаузи, може негативно впливати на різноманітний спектр фізіологічних факторів, що мають клінічні наслідки для розвитку мозку, здоров'я кишечника, жіночого репродуктивного тракту та інших аспектів здоров'я жінок. Одним із основних регуляторів циркулюючих естрогенів є мікробіома кишечника. Мікробіота кишечника регулює естрогени шляхом секреції β-глюкуронідази, ферменту, який декон'ю-

гує естрогени у їх активні форми. Коли цей процес порушується через дисбактеріоз кишкової мікробіоти, що характеризується меншим мікробним різноманіттям, зменшення декон'югації призводить до зменшення/зміни циркулюючих естрогенів. Зміна циркулюючих естрогенів може сприяти розвитку ожиріння, МС, раку, гіперплазії ендометрію, ендометріозу, синдрому полікістозних яєчників [4], фертильності, серцево-судинних захворювань та когнітивних функцій [1]. Так, було показано, що жінки з більш різноманітним мікробіомом кишечника демонструють менший ризик, зокрема, постменопаузального раку молочної залози [8].

В інших дослідженнях було виявлено, що ЛПС індукував пошкодження кардіоміоцитів, а естрогени послабили дію ЛПС. Дане дослідження містить докази того, що естрогени мають захисну роль для міокарда від ушкоджень, індукованих ЛПС [19]. Останні досягнення показали, що стероїдні гормони, такі як естрогени, та кишкова мікробіота, можуть синергізувати вплив на ожиріння, діабет, рак [3] та аутоімунні захворювання, багато з яких більш поширені у жінок [12].

На сьогодні пропонується використовувати динамічний моніторинг для раннього виявлення та профілактики МС із використанням піросеквенування (генетичного аналізу) зразків фекалій та набору послідовних біомаркерів, пов'язаних із етіологічною роллю мікробіоти кишечника, включаючи ЛПС, ліпополісахаридний зв'язуючий білок, С-реактивний білок, цитокіни, інсулін натщесерце та індекс НОМА-IR (модель гомеостазу резистентності до інсуліну) [20].

Метою дослідження було визначення стану метаболічної ендотоксемії у оваріоектомованих щурів із метаболічним синдромом за рівнем антитіл до ліпосахариду та за умов введення сполук із імуномодулюючими властивостями левамизолу та його похідного ПЛ-308 і екзогенного 17β-естрадіолу.

Об'єкт і методи дослідження. Необхідні для біологічних досліджень сполуки естрадіол та левамизол одержували в лабораторії синтезу гормоноподібних сполук ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ» (м. Харків) методами, описаними в літературі. Ідентифікація і індивідуальність сполук здійснювалось за допомогою парамагнітного резонансу спектрів. Похідне левамизолу-308 (ПЛ-308), структура якого не розшифровується з огляду на можливе патентування, також було атестовано за даними тонкошарової хроматографії та спектральними (ПМР) характеристиками.

За даними гострої токсичності ПЛ-308 відповідає 5 класу токсичності (практично нетоксичні сполуки), тоді як левамизол – 4 класу (мало токсичні сполуки).

Досліди проведено на 3-місячних білих щурах-самцях лінії Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріоектомії (ОВЕ) під легким ефірним наркозом. Індукцію МС розпочинали через 2 тижні після хірургічного втручання. Високовуглеводна дієта (ВВД) забезпечувалася вільним доступом тварин до 30 % розчину сахарози в якості питної води протягом 5 та 8 тижнів. Усі групи тварин знаходилися на звичайному раціоні віварію. В першій серії експерименту, який тривав 5 тижнів, було сформовано 5 груп тварин: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контроль оваріоектомії («Контроль ОВЕ»); 3 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози і плацебо («Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо») – група контролю МС на тлі гіпоестрогенії; 4 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози та левамизол у дозі 2,5 мг/кг маси тіла перорально («ОВЕ + ВВД + Л»); 5 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози та ПЛ-308 у дозі 4,0 мг/кг маси тіла перорально («ОВЕ + ВВД + ПЛ-308»). Сполуки вводили перорально за допомогою зонду протягом 5 тижнів за такою схемою: перші 3 дні тварини отримували досліджувані сполуки, наступні 4 дні – перерва.

В другій серії експерименту, який тривав 8 тижнів, було сформовано 4 групи тварин: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контроль оваріоектомії («Контроль ОВЕ»); 3 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози і плацебо («Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо»); 4 група – оваріоектомовані щури, які отримували 30 % розчин сахарози та 17 β -естрадіол («ОВЕ + ВВД + 17 β »). 17 β -естрадіол внутрішньом'язово один раз на дві доби (10 мкг/кг маси тіла).

Метаболічний синдром у тварин був верифікований за даними внутрішньочеревинного тесту толерантності до глюкози, який вважають одним із об'єктивних непрямих методів оцінки інсулінорезистентності, та масою тіла.

Стан метаболічної ендотоксемії оцінювали за рівнем антитіл до ендотоксину, визначення яких проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «Визначення Ig A, M, G-антитіл до ендотоксину» (ТОВ «Укрмедсервіс», м. Донецьк, Україна) на аналізаторі «Stat Fax 2100» (USA).

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Статистичне опрацювання матеріалу проведено з обчисленням середнього арифметичного значення та його статистичної похибки ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), медіани (Me), мінімальних і максимальних дат (min ÷ max). Для аналізу відмінностей застосовували метод Ньюмена-Кейлса, критерій Дана. Оцінку «нульових» гіпотез здійснювали на рівні значущості не більше 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що в групі тварин «Контроль ОВЕ» рівень антитіл до ендотоксину більш ніж у 3 рази перевищував цей показник для тварин інтактного контролю ($p < 0,05$) (табл. 1). Відсутність вірогідної різниці у показниках групи тварин «Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо» по відношенню до групи «Контроль ОВЕ» свідчать про те, що основним чинником підвищення рівня антитіл до ЛПС є гіпоестрогенія, а наявність МС додатково не впливає значуще на цей показник.

Введення сполук із імуномодулюючою активністю сприяло зменшенню більше ніж в 3 рази ($p < 0,05$) рівня антитіл до ЛПС у порівнянні з тваринами групи «Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо» та «Контроль ОВЕ», що практично відповідало показникам інтактних тварин (табл. 1). При цьому ПЛ-308 не поступалося за ефектом сполуці порівняння левамизолу.

Таблиця 1 – Показники рівня антитіл до ендотоксину у оваріоектомованих щурів за умов метаболічного синдрому та введення імуномодулюючих сполук, ($X \pm Sx$), $n = 5 \div 6$

Група тварин	Антитіла до ендотоксину, УО/мл
Контроль інтактний	1,10 \pm 0,04
Контроль ОВЕ	3,96 \pm 0,35 ¹⁾
Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо	3,64 \pm 0,27 ¹⁾
ОВЕ + ВВД + Л	0,88 \pm 0,12 ²⁾³⁾
ОВЕ + ВВД + ПЛ-308	0,98 \pm 0,09 ²⁾³⁾

Примітки: ¹⁾ – значуще по відношенню до інтактного контролю ($p < 0,05$); ²⁾ – значуще по відношенню до контролю ОВЕ ($p < 0,05$); ³⁾ – значуще по відношенню до контролю ОВЕ + ВВД ($p < 0,05$).

В другій серії експерименту, не дивлячись на більш тривалий час досліджень, також встановлено, що дефіцит естрогенів є самостійним чинником підвищення рівня антитіл до ЛПС (табл. 2). Поєднання гіпоестрогенії з МС додатково не позначилося на стані ендотоксемії.

Введення 17 β -естрадіолу оваріоектомованим щурам із МС сприяло зниженню рівня антитіл до ЛПС у порівнянні з тваринами групи «Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо» ($p < 0,05$), проте рівні ендотоксину у

Таблиця 2 - Показники рівня антитіл до ендотоксину у оваріоектомованих щурів за умов метаболічного синдрому та введення 17 β -естрадіолу, (Me, min \div max), n=6

Групи тварин	Медіана (Me), УО/мл	min \div max, УО/мл
Контроль інтактний	1,26	0,00 \div 2,80
Контроль ОВЕ	4,35 ¹⁾	3,00 \div 7,80
Контроль ОВЕ + ВВД + плацебо	4,15 ¹⁾	3,00 \div 5,90
ОВЕ + ВВД + 17 β	2,55 ¹⁾³⁾	2,40 \div 8,60

Примітки: ¹⁾ – значуще по відношенню до інтактного контролю (p<0,05); ²⁾ – значуще по відношенню до контролю ОВЕ (p<0,05); ³⁾ – значуще по відношенню до контролю ОВЕ. + ВВД (p<0,05).

цій групі залишалися більшими, ніж в групі інтактного контролю (p<0,05) (**табл. 2**).

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про те, що гіпоестрогенний стан ініціює розвиток метаболічної ендотоксемії, яка, у свою чергу, може приймати участь у створенні патогенетичної основи для клінічного прояву імуносупресії і формування вторинної імунної недостатності. Поєднання гіпоестрогенії та МС ні в першій, ні в другій серіях експерименту додатково не вплинуло на стан ендотоксемії, що підтверджує дані літератури про тісний зв'язок безпосередньо гормонального дисбалансу з розвитком метаболічної ендотоксемії [3].

Нормалізація рівня ЛПС, яка була зафіксована лише за умов введення левамизолу та його похідного ПЛ-308, свідчить на користь того, що імунореакція є важливим етапом в реабілітації жінок із метаболічним дисбалансом і важлива для зменшення прояву метаболічної ендотоксемії та запобігання розвитку імунodefіцитних станів.

Введення 17 β -естрадіолу оваріоектомованим щурам із МС здатне дещо зменшувати рівень ендотоксину, проте самостійно не сприяє нормалізації цього показника. Можливо, недостатня ефективність екзогенного 17 β -естрадіолу по відношенню

до зменшення проявів ендотоксикозу є проявом того, що, не зважаючи на гормонозамісну терапію, у жінок в період постменопаузи зафіксовані підвищення захворюваності на хвороби, в основі яких є запалення (часті застуди, тромботичні чи аутоімунні хвороби тощо). Зокрема, було показано, що гормонозамісна терапія у постменопаузальних жінок з ревматоїдним артритом не впливала на знижений клітинно-опосередкований імунітет [5].

В якості терапевтичних втручань в літературі рекомендовані модуляція складу мікробіома кишечника шляхом введення пробіотиків, дієтичних продуктів, рухової активності [21]. Отримані нами результати свідчать про важливість включення імунomodляторів в терапію постменопаузального метаболічного синдрому для зменшення проявів метаболічної ендотоксемії.

Висновки

1. Встановлено, що дефіцит естрогенів є самостійним чинником підвищення рівня антитіл до ліпополісахариду, що свідчить про ініціюючу роль гіпоестрогенного стану у розвитку метаболічної ендотоксемії.
2. Високовуглеводна дієта протягом 5 та 8 у оваріоектомованих самиць щурів призводить до розвитку метаболічного синдрому, однак додатково не впливає на підвищений самою гіпоестрогенією рівень антитіл до ліпополісахариду.
3. Сполуки з імунomodуючою активністю левамизол та ПЛ-308 на тлі метаболічного синдрому, індукованого високовуглеводною дієтою, у оваріоектомованих щурів нормалізують рівень антитіл до ендотоксину.
4. 17 β -естрадіол знижує, проте не нормалізує, рівень ендотоксину в крові оваріоектомованих щурів з метаболічним синдромом.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження сполук з імунomodуючою активністю як потенційних засобів для фармакологічної корекції метаболічних порушень, притаманних постменопаузальному метаболічному синдрому на різних стадіях його розвитку.

References

1. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017; 103: 45-53. PMID: 28778332. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
2. Burcelin R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Biol Aujourdhui*. 2017; 211 (1): 1-18. PMID: 28682223. DOI: 10.1051/jbio/2017008.
3. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27 (11): 752-5. DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.001
4. Denisov AG, Kalashnikova SA, Shchegolev AI, Novochadov VV. Sex hormone profile and morphological changes in the ovaries in chronic endotoxemia. *Bull Exp Biol Med*. 2010; 149 (1): 96-9. PMID: 21113469.
5. d'Elia HF, Carlsten H. The impact of hormone replacement therapy on humoral and cell-mediated immune responses in vivo in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2008; 68 (6): 661-7. PMID: 19086108.
6. Escobedo G, López-Ortiz E, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. *Rev Invest Clin*. 2014; 66 (5): 450-9. PMID: 25695388.

7. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14 (5): 483-90. PMID: 21681087. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328348c06d.
8. Fuhrman BJ, Feigelson HS, Flores R, Gail MH, Xu X, Ravel J, Goedert JJ. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J Clin. Endocrinol Metab*. 2014; 99 (12): 4632-40. PMID: 21681087. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328348c06d.
9. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system a review. *Maturitas*. 2010; 67 (4): 316-20. PMID: 20813470. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.08.003.
10. Halmos T, Suba I. Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. *Orv Hetil*. 2016; 157 (1): 13-22. PMID: 26708682. DOI: 10.1556/650.2015.30296.
11. Heidari R, Sadeghi M, Talaei M, Rabiei K, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N. Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2: 59. PMID: PMC2958965. doi: 10.1186/1758-5996-2-59.
12. Markle JGM, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, McCoy KD, Macpherson AJ, Danskaet JS. Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity. *Science*. 2013; 339 (Issue 6123): 1084-8. PMID: 23328391. DOI: 10.1126/science.1233521.
13. Jialal I, Rajamani U. Endotoxemia of metabolic syndrome: a pivotal mediator of meta-inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; 12 (9): 454-6. PMID: 25162769. DOI: 10.1089/met.2014.1504.
14. Kalashnikova SA, Polyakova LV, Shchyogolev AI. Morphology of endocrine organs in chronic endogenous intoxication. *Bull Exp Biol Med*. 2011; 151 (2): 247-9.
15. Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS. Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality--cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4258-67. PMID: 20534759. DOI: 10.1210/jc.2010-0332.
16. Meirelles RM. Menopause and metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Mar; 58 (2): 91-6. PMID: 24830585.
17. Paik JK, Chae JS, Kang R, Kwon N, Lee SH, Lee JH. Effect of age on atherogenicity of LDL and inflammatory markers in healthy women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23 (10): 967-72. PMID: 23021775. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.08.002.
18. Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, Burcelin R. Managing the manager: gut microbes, stem cells and metabolism. *Diabetes Metab*. 2014; 40 (3): 186-90. PMID: 24462190. DOI: 10.1016/j.diabet.2013.12.004.
19. Wang F, Xiao J, Shen Y, et al. Estrogen protects cardiomyocytes against lipopolysaccharide by inhibiting autophagy. *Mol Med Rep*. 2014; 10 (3): 1509-12.
20. Xiao S, Fei N, Pang X, Shen J, Wang L, Zhang B, Zhang M, Zhang X, Zhang C, et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014; 87 (2): 357-67. PMID: 24117923. PMID: PMC4255291. DOI: 10.1111/1574-6941.12228.
21. Xiao S, Zhao L. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014; 87 (2): 303-14. PMID: 24219358. PMID: PMC4262049. DOI: 10.1111/1574-6941.12250.

УДК [612.017.11:618.11-007.87]:616-092.4

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ У ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Козарь В. В., Ерёмченко Р. Ф., Должикова Е. В.,
Горбенко Н. И., Кудря М. Я., Яременко Ф. Г.

Резюме. В статье приведены результаты экспериментального исследования состояния метаболической эндотоксемии в условиях дефицита эстрогенов в сочетании с метаболическим синдромом и применения соединений с иммуномодулирующими и эстрогенными свойствами. Установлено, что гипоестрогения является самостоятельным фактором повышения уровня антител к эндотоксину в овариоэктомированных крыс. Сочетание дефицита эстрогенов с метаболическим синдромом дополнительно не влияет на этот показатель. Соединения с иммуномодулирующей активностью левамизол и его производное ПЛ-308 нормализуют уровень эндотоксина в овариоэктомированных крыс с метаболическим синдромом, тогда как введение 17 β -эстрадиола снижает, однако не нормализует уровень антител к липополисахариду. Полученные результаты свидетельствуют о важности иммуномодуляции в условиях дефицита эстрогенов и метаболического дисбаланса.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, метаболический синдром, левамизол, производное левамизола ПЛ-308, 17 β -эстрадиол, липополисахарид, метаболическая эндотоксемия.

UDC [612.017.11:618.11-007.87]:616-092.4

Indicators of Metabolic Endotoxemia in Ovariectomized Rats with Metabolic Syndrome during Pharmacological Correction

Kozar V. V., Yeriomenko R. F., Dolzhykova O. V., Gorbenko N. I., Kudrya M. Y., Yaremenko F. G.

Abstract. Nowadays the problem of metabolic endotoxemia is widely discussed in scientific literature. Connection between hormonal and particularly estrogen status and metabolic endotoxemia had been scientifically proved. However, there is no sufficient justification of the immunotropic compounds and exogenous estrogen influence on the state of Endotoxemia during postovariaectomy metabolic syndrome.

In the laboratory of hormone-like compounds synthesis of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine" (Kharkov, Ukraine) the derivative of levamisole-308 (PL-308) which corresponds to the class 5 of toxicity (almost non-toxic compounds) according to the acute toxicity data had been synthetically produced.

The purpose of the research was to determine the state of metabolic endotoxemia in ovariectomized rats during metabolic syndrome (MS) for liposaccharide (LPS) antibodies and introducing compounds with immunomodulatory properties of levamisole and its derivative PL-308 and exogenous 17 β -estradiol.

Materials and Methods. The tests were conducted on the 3-month white female rats of the Vistar line. We reproduced the hypoestrogenia by the way of two-side ovariectomy with the light etherization. We preceded the induction of MS within 2 weeks after the operative intervention. The high-carbohydrate diet (HCD) was provided by the free access to the 30% sweet water as a potable water during 5 and 8 weeks. Levamisole and its derivative PL-308 were provided for 5 weeks by the means of a gavage. 17 β -estradiol was provided intramuscularly once daily for two days (10 μ g / kg body weight) for 8 weeks. The state of metabolic endotoxemia was assessed by the level of antibodies to the endotoxin, which were determined by ELISA method.

Results. Hypoestrogenia is an independent reason of antibody level increase of LPS. The combination of estrogen deficit with the MS didn't influence the endotoxemia level. The compounds with immunomodulation capacities as levamisole and its derivative PL-308 have decreased the antibody level to LPS with the ovariectomy rats with MS to the level of intact animals, when 17 β -estradiol has decreased but not normalized the endotoxin level with the similar group of rats.

Conclusions. The normalization of LPS level which was observed only during levamisole usage and its derivative PL-308, testifies that the immune correction is an important step in women rehabilitation with the metabolic misbalance and is crucial to the metabolic endotoxemia decrease along with the protective treatment of the immune deficit conditions.

Keywords: deficiency of estrogens, metabolic syndrome, levamisole, levamisole derivative PL-308, 17 β -estradiol, liposaccharide, metabolic endotoxemia.

Стаття надійшла 17.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування