

## ЗМІНИ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ЩУРІВ-САМЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ КАСТРАЦІЇ І СТРЕСУ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ

**Вступ.** В основі більшості захворювань лежить порушення імунонейроендокринної регуляції. У результаті виникає запалення. Стресові умови сьогодення теж сприяють його розвитку. Тому вивчення цитокінового профілю є досить важливим.

**Мета дослідження** – оцінити зміни вмісту про- та протизапальних цитокінів у щурів, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця (АГС).

**Методи дослідження.** Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин поділили на 4 серії: 1-ша – контроль; 2-га – стрес; 3-тя – кастрація; 4-та – кастрація і стрес. Для відтворення АГС щурам вводили одноразово внутрішньом'язово 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси. Стрес викликали з 1,5- до 3-місячного віку шляхом утримування в клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі. Кастрацію проводили під наркозом. У сироватці крові визначали концентрацію інтерлейкінів (ІЛ) 1 $\beta$ , 2, 4, 10, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), С-реактивного протеїну (СРП) у контролі, через 1, 3, 7, 14 і 28 діб після АГС.

**Результати й обговорення.** За даними аналізу показників ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$  у контрольних групах тварин усіх серій, вміст ІЛ-1 $\beta$  збільшився у 2-й і 3-й серіях порівняно з 1-ю та 4-ю. Концентрація ІЛ-2 зросла тільки в 3-й серії щурів. Рівень ФНП- $\alpha$  та ІЛ-4 змінився аналогічно вмісту ІЛ-1 $\beta$ . Концентрація ІЛ-10 підвищилась у 2-й і 4-й серіях порівняно з 1-ю. У 1-й серії при АГС хвилеподібно зростав вміст ІЛ протягом усього експерименту, найбільше через 1 добу. В 2–4 серіях спостерігали підвищення концентрації ІЛ від початку введення адреналіну до 7-ї доби. Відзначено зростання вмісту СРП у контрольних групах 2–4 серій порівняно з 1-ю. У 1-й, 3-й і 4-й серіях протягом АГС відмічено більші показники СРП порівняно з контролем. У 2-й серії цифри перевищували контрольні тільки через 7 діб. У 4-й серії через 1, 3 і 7 діб значення СРП були найбільшими.

**Висновки.** Гіподинамічний стрес спричинює збільшення вмісту як про-, так і протизапальних цитокінів, тоді як кастрація – переважно зростання концентрації прозапальних ІЛ. Поєднання кастрації і стресу викликає підвищення вмісту тільки ІЛ-10, а концентрація прозапальних цитокінів достовірно не змінюється. Розвиток АГС зумовлює зростання вмісту ІЛ у 1-й серії тварин протягом усього експерименту, яке є найбільш вираженим через 1 добу. В 2–4 серіях достовірно підвищується вміст ІЛ до 7-ї доби та в 1-й, 3-й і 4-й серіях – рівень СРП протягом усього дослідження. При стресі у щурів цифри вищі від контрольних тільки через 7 діб. У 4-й серії через 1, 3 і 7 діб вміст СРП найбільший.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інтерлейкіни; фактор некрозу пухлини- $\alpha$ ; С-реактивний протеїн; адреналін; серце; стрес; кастрація.

ВСТУП. В основі більшості захворювань лежить порушення імунонейроендокринної регуляції. У результаті виникає запалення. На сьогодні вивчення впливу стресу на організм є найбільш актуальним [1, 2]. У силу нинішніх подій багато людей перебуває в стані хронічного стресу. В першій трійці захворювань у світі продовжує займати місце патологія серцево-судинної системи, тому вчені багатьох країн вивчають питання, пов'язані із серцево-судинною патологією [3, 4]. До моделей, що відображають розвиток кардіоваскулярної патології, належить катехоламінова [5–8]. Інша проблема населення планети на сьогодні – малорухомий спосіб життя, що сприяє розвитку метаболічного синдрому та є фактором ризику виникнення серцево-судинної патології [9]. З іншого боку, починає зростати проблема поширеності чоловічого непліддя (як у зв'язку з розвитком стресу, так і через ма-

ють питання, пов'язані із серцево-судинною патологією [3, 4]. До моделей, що відображають розвиток кардіоваскулярної патології, належить катехоламінова [5–8]. Інша проблема населення планети на сьогодні – малорухомий спосіб життя, що сприяє розвитку метаболічного синдрому та є фактором ризику виникнення серцево-судинної патології [9]. З іншого боку, починає зростати проблема поширеності чоловічого непліддя (як у зв'язку з розвитком стресу, так і через ма-

© Р. Б. Друзюк, О. В. Денефіль, 2022.

лорухомий спосіб життя), що призводить до припинення секреції чоловічих статевих гормонів, порушення сперматогенезу [10].

Мета дослідження – оцінити зміни вмісту про- та протизапальних цитокінів у щурів, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця (АПС).

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартному раціоні та режимі віварію. Усіх тварин поділили на 4 серії: 1-ша – контроль; 2-га – стрес; 3-тя – кастрація; 4-та – кастрація і стрес. Для відтворення АПС щурам вводили одноразово внутрішньом'язово 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна) [11]. Така доза адреналіну викликає достовірні регуляторні зміни функціонування серцево-судинної системи за будь-яких умов зовнішнього середовища вже через 1 год після введення препарату, не викликаючи летальності серед тварин.

Стрес у щурів викликали з 1,5- до 3-місячного віку. Тварин постійно утримували в клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі протягом 1,5 місяця [12].

На момент початку відтворення АПС усі щури мали 4 місяці, після введення адреналіну гідротартрату у відповідних до маси тіла об'ємах через 1, 3, 7, 14 і 28 діб під тіопентал-натрієвим наркозом здійснювали евтаназію тварин. Експериментальне моделювання зменшення рівня статевих гормонів у щурів проводили за допомогою кастрації під тіопентал-натрієвим знеболюванням (40 мг/кг) хірургічно за методом Я. Д. Кіршенבלата через серединний розтин передньої черевної стінки [13, 14].

Усі експерименти виконували в першій половині дня при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Досліди проведено з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690.

Евтаназію щурів здійснювали шляхом тотального кровопускання із серця після попереднього використання тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла тварини внутрішньочеревно).

Активність системного запального процесу оцінювали за параметрами фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкінів (ІЛ) 1 $\beta$ , 2, 4, 10 [15]. Вміст цитокінів визначали імуноферментним методом з використанням наборів стандарт-

них реагентів "Enzyme-linked Immunosorbent Assay; Kits for Rat", адаптованих для білих щурів, на аналізаторі STAT FAX 303 plus. Концентрацію ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10 у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл. Також визначали вміст у сироватці крові С-реактивного протеїну методом твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням наборів реагентів "RayBio" виробництва "RayBiotech" (США) відповідно до протоколу виробника на аналізаторі "Multiscan FC" ("Thermo Scientific", Фінляндія).

Достовірність отриманих відмінностей між результатами (мінімальний рівень значущості  $p < 0,05$ ) оцінювали за допомогою критеріїв Крускала – Уолліса та Ньюмена – Кейлса (програма BioStat, AnalystSoft Inc.).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** При аналізі показників ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$  (табл. 1) у контрольних групах тварин усіх чотирьох серій відзначено таке. Вміст ІЛ-1 $\beta$  збільшився у 2-й і 3-й серіях щурів, порівняно з 1-ю, у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) та 3,1 раза ( $p < 0,001$ ) відповідно. У 4-й серії тварин показник достовірно не відрізнявся від такого в 1-й серії, але був у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) і 3,1 раза ( $p < 0,001$ ) меншим порівняно з 2-ю і 3-ю серіями. Що стосується ІЛ-2, то відмічено зростання його значення тільки в 3-й серії щурів: порівняно з 1-ю серією – на 83,8 % ( $p < 0,001$ ), з 2-ю – на 56,2 % ( $p < 0,001$ ), з 4-ю – на 86,6 % ( $p < 0,001$ ). Рівень ФНП- $\alpha$  змінювався аналогічно вмісту ІЛ-1 $\beta$ : підвищився у 2-й і 3-й серіях тварин, порівняно з 1-ю, на 33,2 % ( $p < 0,05$ ) та 31,9 % ( $p < 0,05$ ), в 4-й серії показник достовірно не відрізнявся від такого в 1-й серії, але був на 37,7 % ( $p < 0,05$ ) і 36,3 % ( $p < 0,05$ ) нижчим відносно 2-ї та 3-ї серій відповідно.

Вміст протизапального цитокіну ІЛ-4 мав таку ж закономірність змін, як ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ . Він збільшився у 2-й і 3-й серіях тварин, порівняно з 1-ю, на 42,0 % ( $p < 0,05$ ) та 46,1 % ( $p < 0,05$ ), в 4-й серії показник достовірно не відрізнявся від такого в 1-й серії, але був на 38,0 % ( $p < 0,05$ ) і 42,0 % ( $p < 0,05$ ) меншим, ніж у 2-й та 3-й серіях відповідно. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 зросла у 2-й серії щурів, порівняно з 1-ю, на 47,1 % ( $p < 0,05$ ); у 3-й серії вона не відрізнялася від такої в 1-й серії, але була нижчою на 20,7 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з 2-ю; в 4-й серії значення було вищим, порівняно з 1-ю, на 68,1 % ( $p < 0,05$ ), з 3-ю – на 37,9 % ( $p < 0,05$ ). Отже, стрес спричинює збільшення вмісту як про-, так і протизапальних цитокінів, тоді як кастрація – переважно зростання концентрації прозапальних інтерлейкінів. Поєднання кастрації та стресу викликає підвищення рівня тільки

Таблиця 1 – Зміни вмісту інтерлейкінів у сироватці крові щурів при розвитку адреналінового пошкодження серця, пг/мл (M±σ, n=10)

Група	Показник				
	ІЛ-1β	ІЛ-2	ФНП-α	ІЛ-4	ІЛ-10
1-ша серія – контроль					
Контроль (інтактні)	1,80±0,16	0,68±0,06	3,10±0,22	2,43±0,27	1,19±0,20
1 доба	7,55±0,52*	1,15±0,10*	3,98±0,18*	3,75±0,37*	3,30±0,29*
3 доби	4,20±0,13***	0,85±0,07***	4,11±0,17*	3,50±0,16*	1,83±0,12***
7 діб	5,65±0,37***	1,25±0,11***	4,10±0,17*	3,65±0,21*	2,09±0,17*
14 діб	3,00±0,29***	2,05±0,18***	4,14±0,19*	3,55±0,25*	2,01±0,23*
28 діб	3,45±0,17*	0,95±0,08*	4,29±0,17*	3,10±0,15***	2,45±0,13***
2-га серія – стрес					
Контроль (стрес)	4,45±0,18#	0,80±0,08	4,13±0,26#	3,45±0,16#	1,75±0,16#
1 доба	6,50±0,17*#	1,35±0,12*	4,71±0,21*#	3,55±0,15	2,65±0,16*#
3 доби	5,80±0,43***#	0,80±0,07**	5,16±0,17***#	3,00±0,15***#	2,20±0,14***#
7 діб	6,55±0,36***#	0,90±0,07#	3,43±0,25***#	2,55±0,23***#	3,00±0,19***#
14 діб	1,90±0,16***#	0,89±0,10	3,23±0,15*#	2,00±0,19***#	3,20±0,16*#
28 діб	1,50±0,12***	1,15±0,14***	2,94±0,18*#	3,15±0,17**	1,89±0,10***#
3-тя серія – кастрація					
Контроль (кастрація)	5,50±0,55###	1,25±0,12###	4,09±0,19#	3,55±0,14#	1,45±0,11###
1 доба	9,30±0,88*##	1,58±0,15*#	4,70±0,16*#	3,40±0,19	2,95±0,11*##
3 доби	6,70±0,49***###	0,53±0,07***###	4,30±0,15**###	3,01±0,19***#	3,20±0,26*##
7 діб	6,10±0,33	0,77±0,16***#	4,04±0,24###	2,85±0,20*#	2,43±0,24***##
14 діб	3,25±0,16***###	0,90±0,08***#	2,82±0,23***###	2,90±0,19*##	1,60±0,12***##
28 діб	3,85±0,18***###	0,90±0,07*##	3,08±0,15*#	3,54±0,24**#	1,75±0,13***#
4-та серія – кастрація+стрес					
Контроль (кастрація+стрес)	1,77±0,16###	0,67±0,07###	3,00±0,26###	2,50±0,23###	2,00±0,29###
1 доба	5,20±0,14*##	0,68±0,06###	3,60±0,18*##	3,35±0,29*	2,07±0,13###
3 доби	5,05±0,31*##	0,95±0,07***###	3,71±0,18*##	3,45±0,18*##	2,15±0,18###
7 діб	5,75±0,23***##	1,40±0,07***###	4,11±0,18***##	4,25±0,32***###	2,34±0,22##
14 діб	4,95±0,28***###	1,10±0,09***###	3,50±0,26**###	3,30±0,20***###	1,90±0,19***##
28 діб	4,90±0,24*##	1,20±0,08*##	3,16±0,15#	3,15±0,13*##	2,25±0,20###

Примітки:

1. \* – достовірні відмінності з контролем у межах серії; \*\* – достовірні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії.

2. # – достовірні відмінності з відповідним терміном 1-ї серії; ## – достовірні відмінності з відповідним терміном 2-ї серії; ### – достовірні відмінності з відповідним терміном 3-ї серії.

ІЛ-10, а прозапальні цитокіни достовірно не змінюються.

Розвиток АПС спричинює такі зміни. У 1-й серії тварин після введення адреналіну відзначено достовірне зростання вмісту ІЛ-1β у всі терміни розвитку АПС. Найбільшим він був через 1 добу після введення адреналіну – в 4,2 раза (p<0,001). До кінця експерименту показник перевищував значення контролю на 98,7 % (p<0,001). Також спостерігали достовірне зростання вмісту ІЛ-2 у всі терміни розвитку АПС. Найбільшим він був через 14 діб після введення адреналіну – в 3,0 рази (p<0,001). До кінця експерименту показник перевищував значення контролю на 39,7 % (p<0,05). Аналогічно протягом усього періоду спостереження був більшим, порівняно з контролем, вміст ФНП-α, але він практично не відрізнявся в різні терміни дослідження. Так само протягом усього періоду спостереження був

вищим від контрольного показник ІЛ-4, але він практично не відрізнявся в різні терміни дослідження, крім останнього, коли був нижчим, порівняно з попереднім терміном дослідження, на 14,5 % (p<0,05). Значення ІЛ-10 також перевищували показники контролю в усі терміни дослідження, але змінювалися хвилюподібно і найбільшими були через 1 добу після введення адреналіну (в 2,8 рази (p<0,001) вищі за показники контролю). Такі результати вказували на розвиток імунної відповіді та запалення в організмі тварин протягом усього експерименту, яке мало хвилюподібний характер і найбільш вираженим було через 1 добу.

У 2-й серії тварин відзначено достовірне зростання концентрації ІЛ-1β до 7-ї доби, а через 14 та 28 діб вона була нижчою від значень контролю, відповідно, у 2,3 рази (p<0,001) і 3,0 рази (p<0,001). Вміст ІЛ-2 збільшився на 68,7 %

( $p < 0,001$ ), порівняно з контролем цієї серії, через 1 добу, далі зменшився до показника контролю і знову підвищився через 28 днів на 43,7 % ( $p < 0,05$ ). Концентрація ФНП- $\alpha$  зростала до 3-ї доби порівняно з контролем даної серії, а далі знижувалася і до кінця експерименту була меншою від значення контролю. Протизапальні інтерлейкіни змінювалися протилежно направлено. Так, вміст ІЛ-4 не відрізнявся від показника контролю через 1 добу, знизився через 3 доби, порівняно з контролем, на 15,0 % ( $p < 0,05$ ), через 7 днів – на 35,3 % ( $p < 0,05$ ), через 14 днів – на 72,5 % ( $p < 0,001$ ), а через 28 днів зріс до контрольних цифр. Концентрація ІЛ-10 збільшилася в період від 1 до 14 доби порівняно з контролем, а через 28 днів зменшилася до контрольних цифр. Такі результати вказували на розвиток імунної відповіді та запалення в організмі тварин від початку введення адреналіну до 7-ї доби.

У 3-й серії тварин відмічено достовірне зростання концентрації ІЛ-1 $\beta$  до 3-ї доби, через 7 днів вона не відрізнялася від значення контролю цієї серії, а через 14 та 28 днів була нижчою від показників контролю, відповідно, на 69,2 % ( $p < 0,001$ ) і 42,9 % ( $p < 0,05$ ). Вміст ІЛ-2 змінювався хвилеподібно: підвищився через 1 добу на 26,4 % ( $p < 0,05$ ), а потім зменшився через 3 доби в 3,0 рази ( $p < 0,001$ ), збільшився через 7 днів на 45,3 % ( $p < 0,05$ ), а через 14 днів – на 16,9 % ( $p < 0,05$ ) і залишався на такому рівні через 28 днів. Концентрація ФНП- $\alpha$  була вищою від значення контролю даної серії через 1 добу на 14,9 % ( $p < 0,05$ ), через 3 і 7 днів – не відрізнялася від показників контролю, а далі була нижчою від контролю: через 14 днів – на 45,0 % ( $p < 0,05$ ), через 28 днів – на 32,8 % ( $p < 0,05$ ). Вміст ІЛ-4 зменшився, порівняно з контролем, через 3, 7 та 14 днів, відповідно, на 17,9 % ( $p < 0,05$ ), 24,6 % ( $p < 0,05$ ) і 22,4 % ( $p < 0,05$ ). Концентрація ІЛ-10 перевищувала показники контролю в усі терміни, крім 14-ї доби, та була найбільшою через 1 і 3 доби. Такі результати вказували на розвиток імунної відповіді та запалення в організмі тварин від початку введення адреналіну до 7-ї доби.

У 4-й серії тварин відзначено достовірне збільшення концентрації ІЛ-1 $\beta$  у всі терміни спостереження з максимумом через 7 днів (у 3,2 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем). Вміст ІЛ-2 зріс через 3 доби і залишався високим протягом усього подальшого дослідження, досягаючи максимуму через 7 днів (у 2,1 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем). Концентрація ФНП- $\alpha$  була більшою від контрольних цифр до 7-ї доби з максимумом через 7 днів (на 37,0 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем), а далі зменшилася і достовірно не відрізнялася від контролю. Вміст ІЛ-4 був вищим від значень контролю в усі терміни спостереження з максимумом через 7 днів (на 70,0 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем). Концентрація ІЛ-10 достовірно не відрізнялася від контролю в усі терміни АПС. Такі результати вказували на розвиток імунної відповіді та запалення в організмі тварин від початку введення адреналіну до 7-ї доби.

Вміст ІЛ-1 $\beta$  був максимальним через 1 добу в 3-й серії щурів, вміст ІЛ-2 – через 14 днів у 1-й серії тварин, вміст ФНП- $\alpha$  – через 3 доби у 2-й серії щурів, вміст ІЛ-4 – через 7 днів у 4-й серії тварин, вміст ІЛ-10 – через 1 добу в 1-й серії щурів. Отримані дані свідчать про найбільший розвиток імунної запальної відповіді при АПС у всіх групах тварин до 7-ї доби експерименту.

При аналізі гострофазного маркера запалення – С-реактивного протеїну відзначено таке (табл. 2). Його вміст у контрольних групах тварин 2–4 серій, порівняно з 1-ю, зріс, відповідно, на 93,6 % ( $p < 0,001$ ), 36,2 % ( $p < 0,05$ ) і 78,7 % ( $p < 0,001$ ). У 1-й серії щурів протягом АПС відмічено вищі показники С-реактивного протеїну порівняно з контролем з максимумом через 14 днів. У 2-й серії тварин цифри перевищували контрольні тільки через 7 днів, хоча від початку введення адреналіну до 7-ї доби були більшими від показників 1-ї серії. У 3-й і 4-й серіях щурів, як і в 1-й, спостерігали вищі значення С-реактивного протеїну порівняно з контролем цієї серії. У 4-й серії тварин через 1, 3 і 7 днів показники С-реактивного протеїну були найбільшими серед усіх серій.

Таблиця 2 – Зміни вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові щурів при розвитку адреналінового пошкодження серця, мг/л ( $M \pm \sigma$ ,  $n=10$ )

Термін дослідження					
контроль	1 доба	3 доби	7 днів	14 днів	28 днів
1-ша серія – контроль					
0,47 $\pm$ 0,03	0,77 $\pm$ 0,05*	0,85 $\pm$ 0,02***	0,93 $\pm$ 0,02***	0,98 $\pm$ 0,02***	0,87 $\pm$ 0,03***
2-га серія – стрес					
0,91 $\pm$ 0,05#	0,92 $\pm$ 0,05#	0,97 $\pm$ 0,06#	1,06 $\pm$ 0,04*#	0,93 $\pm$ 0,05**	0,89 $\pm$ 0,05
3-тя серія – кастрація					
0,64 $\pm$ 0,03###	0,78 $\pm$ 0,02*##	0,88 $\pm$ 0,03***##	0,87 $\pm$ 0,03*##	0,93 $\pm$ 0,04*	0,85 $\pm$ 0,03***
4-та серія – кастрація+стрес					
0,84 $\pm$ 0,03###	2,70 $\pm$ 0,24*##	2,80 $\pm$ 0,09*##	1,91 $\pm$ 0,05***##	0,98 $\pm$ 0,05***	0,93 $\pm$ 0,03*##



ВИСНОВКИ. Гіподинамічний стрес спричинює збільшення вмісту як про-, так і протизапальних цитокинів, тоді як кастрація – переважно зростання концентрації прозапальних інтерлейкінів. Поєднання кастрації і стресу викликає підвищення вмісту тільки інтерлейкіну-10, а концентрація прозапальних цитокинів достовірно не змінюється. Розвиток адреналінового пошкодження серця зумовлює зростання вмісту інтерлейкінів у 1-й серії щурів протягом усього експерименту, яке змінюється хвилеподібно та є

найбільш вираженим через 1 добу. У тварин, які зазнали стресу, кастрації і поєднаної їх дії достовірно підвищується концентрація інтерлейкінів до 7-ї доби. Тривала гіподинамія, кастрація та їх поєднання спричинюють збільшення вмісту С-реактивного протеїну. В 1-й, 3-й і 4-й серіях щурів протягом АПС зростає концентрація С-реактивного протеїну порівняно з контролем. При стресі у щурів цифри вищі від контрольних тільки через 7 діб. У 4-й серії через 1, 3 і 7 діб значення С-реактивного протеїну найвищі.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Golbidi S. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes / S. Golbidi, J. C. Frisbee, I. Laher // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015. – **308** (12). – H1476–H1498.
2. The contagion of social defeat stress: Insights from rodent studies / L. Carnevali, N. Montano, E. Tobaldini [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2020. – **111**. – P. 12–18.
3. Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based / M. Fioranelli, A. G. Bottaccioli, F. Bottaccioli [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – No. 9. – P. 2031.
4. Kivimäki M. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease / M. Kivimäki, A. Steptoe // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2018. – **15** (4). – P. 215–229.
5. Salama A. The cardio and renoprotective role of ginseng against epinephrine-induced myocardial infarction in rats: Involvement of angiotensin II type 1 receptor/protein kinase C / A. Salama, D. Mansour, R. Hegazy // *Toxicol. Rep.* – 2021. – **8**. – P. 908–919.
6. Khdhiri E. Cardioprotective capacity of a novel (E)-N'-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)ethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters / E. Khdhiri, K. Mnafigui, M. Ncir [et al.] // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2021. – **35** (6). – e22747.
7. Ghalwash M. Possible cardioprotective role of NaHS on ECG and oxidative stress markers in an unpredictable chronic mild stress model in rats. / M. Ghalwash, A. Elmasry, N. M. A. Omar // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2021. – **99** (3). – P. 321–327.
8. Experimental research in rats on the reactivity of new corneal blood vessels to adrenaline / B. D. Daniela, M. G. Aurelian, I. Sânziana, C. C. Ioana // *Rom. J. Ophthalmol.* – 2021. – **65** (1). – P. 64–69.
9. Шеремет І. В. Формування здорового способу життя як складова фізичної культури і спорту / І. В. Шеремет // *Наукові записки. Серія "Педагогіка"*. – 2014. – № 2. – С. 146–151.
10. Sankar B. Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells / B. Sankar, R. Maran, R. Sivakumar [et al.] // *J. Steroid Biochem.* – 2000. – **72** (3–4). – P. 155–162.
11. Денефіль О. В. Зміни автономного балансу серцевого ритму тварин при дії адреналіну за різних типів погоди / О. В. Денефіль // *Запоріж. мед. журн.* – 2008. – № 4. – С. 14–15.
12. Патент на корисну модель 99821 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу / Денефіль О. В., Міц І. Р. – № u201414143 ; заявл. 29.12.14 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12/2015.
13. Aloisi, A. M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A. M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2003. – **1007** (1). – P. 232–237.
14. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S. Joshi, S. Shaikh, S. Ranpura, V. Khole // *Reproduction.* – 2003. – **125** (4). – P. 495–507.
15. Залецький М. П. Рівень інтерлейкіну 1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  в сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз / М. П. Залецький // *Мед. та клініч. хімія.* – 2015. – **17**, № 3. – С. 63–65.

## REFERENCES

1. Golbidi, S., Frisbee J.C., & Laher, I. (2015). Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 308 (12), H1476-1498.
2. Carnevali, L., Montano, N., Tobaldini, E., Thayer, J.F., & Sgoifo, A. (2020). The contagion of social defeat stress: Insights from rodent studies. *Neurosci Biobehav. Rev.*, 111, 12-18.
3. Fioranelli, M., Bottaccioli, A.G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M., & Rocchia, M.G. (2018). Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Front. Immunol.*, 9, 2031. DOI:10.3389/fimmu.2018.02031
4. Kivimäki, M., & Steptoe, A. (2018). Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 15 (4), 215-229. DOI:10.1038/nrcardio.2017.189
5. Salama, A., Mansour, D., & Hegazy, R. (2021). The cardio and renoprotective role of ginseng against epinephrine-induced myocardial infarction in rats: Involvement of angiotensin II type 1 receptor/protein kinase C. *Toxicol. Rep.*, 8, 908-919. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.04.008
6. Khdhiri, E., Mnafigui, K., Ncir, M., Feriani, A., Ghazouani, L., Hajji, R., Jallouli, D., Abid, M., Jamoussi, K., Allouche, N., Ammar, H., & Abid, S. (2021). Cardioprotective capacity of a novel (E)-N'-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)ethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 35 (6), e22747. DOI: 10.1002/jbt.22747
7. Ghalwash, M., Elmasry, A., & Omar, N.M.A. (2021). Possible cardioprotective role of NaHS on ECG and oxidative stress markers in an unpredictable chronic mild stress model in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 99 (3), 321-327. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0646.
8. Daniela, B.D., Aurelian, M.G., Sânziana, I., Ioana, C.C. (2021). Experimental research in rats on the reactivity of new corneal blood vessels to adrenaline. *Rom. J. Ophthalmol.*, 65 (1), 64-69. DOI: 10.22336/rjo.2021.12.
9. Sheremet, I.V. (2014). Shaping of a healthy lifestyle as a component of physical culture and sports. *Scientific Notes: Pedagogy Series*, 2, 146-151 [in Ukrainian].
10. Sankar, B., Maran, R., Sivakumar, R., Govindarajulu, P., Balasubramanian, K. (2000). Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells. *J. Steroid Biochem.*, 72 (3-4), 155-162.
11. Denefil, O.V. (2008). Changes in the autonomous balance of the heart rhythm of animals under the action of adrenaline under different types of weather. *Zaporizhia Medical Journal*, 4, 14-15 [in Ukrainian].
12. Patent No. 99821 IPC: G 09 B 23/28; A method of modeling chronic immobilization stress, enhanced by the effect of acute stress. Denefil, O.V., Mitz, I.R. No. u201414143; order 29.12.2014; published 25.06.2015. bull. No. 12. [in Ukrainian].
13. Aloisi, A. M. (2003). Gonadectomy Affects Hormonal and Behavioral Responses to Repetitive Nociceptive Stimulation in Male Rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1007 (1), 232-237.
14. Joshi, S. (2003). Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction*, 125(4), 495-507.
15. Zletsii, M.P. (2015). The level of interleukin 1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in blood serum of patients with abdominal tuberculosis. *Medical and Clinical Chemistry*. 17 (3), 63-65 [in Ukrainian].

R. B. Druziuk, O. V. Denefil

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## CHANGES IN INTERLEUKIN CONTENT IN MALE RATS WITH CASTRATION AND STRESS IN THE DEVELOPMENT OF ADRENALINE HEART DAMAGE

### Summary

**Introduction.** The basis of the majority of diseases is a violation of immuno-neuroendocrine regulation. As a result, inflammation occurs. Today's stressful conditions also contribute to its development. Therefore, the study of the cytokine profile is quite important.

**The aim of the study** – to investigate the changes in the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in rats that was castrated and have stress during the development of epinephrine damage of heart (EDH).

**Research Methods.** Experiments were performed on 240 white male Wistar rats. The animals were divided into four series: 1 – control, 2 – hypodynamic stress, 3 – castration, 4 – castration and stress. For EDH, rats were injected once intraperitoneally a 0.18 % solution of adrenaline hydrotartrate at the dose of 0.5 mg/kg of weight. Stress was induced from 1.5 to 3 months of age by constant housing in cages with a limitation of living space twice. Castration was performed under anesthesia. In blood serum, the concentration of interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-2,

IL-4, IL-10, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP) was determined in control, 1, 3, 7, 14 and 28 days after EDH.

**Results and Discussion.** When analyzing the level of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  in the control groups of all four series, an increase in IL-1 $\beta$  was noted in series 2 and 3, compared to 1 and 4. IL-2 increased only in 3 series of rats. TNF- $\alpha$  and IL-4 changed similarly to the content of IL-1 $\beta$ . IL-10 increased in series 2 and 4 rats compared to series 1. In 1 series of animals, after the injection of adrenaline, an increase in IL was noted throughout the experiment, which had a wave-like character, and was most pronounced after 1 day. In the 2nd, 3rd and 4th series of animals, a significant increase in IL concentration was noted from the start of adrenaline injection to the 7th day. An increase in CRP content was noted in the control groups of series 2, 3, and 4 compared to series 1. In series 1, 3, and 4 of rats during the EDH, higher CRP values were noted compared to the control. In the 2nd series of rats, the numbers exceeded the control only after 7 days. In the 4th series, after 1, 3 and 7 days, the CRP values were the highest.

**Conclusion.** Hypodynamic stress causes an increase in both pro- and anti-inflammatory cytokines, whereas castration causes a predominant increase in pro-inflammatory IL. The combination of castration and stress causes an increase only in IL-10, and pro-inflammatory cytokines do not reliably change. The development of EDH causes an increase in IL: in 1 series of animals throughout the experiment, which changes in a wave-like manner, and is biggest after 1 day. In animals that had stress, castration and their combined effects, IL content increases reliably up to 7 days. Prolonged hypodynamia, castration and their combination cause an increase in CRP. In the 1st, 3rd, and 4th series of rats, during the EDH, the CRP increases compared to the control. When rats are stressed, the numbers are higher than the control numbers only after 7 days. In series 4, after 1, 3 and 7 days, the CRP values are the highest.

**KEY WORDS:** interleukins; tumor necrosis factor alpha; C-reactive protein; adrenaline; heart; stress; castration.

Отримано 12.08.22

**Адреса для листування:** О. В. Денефіль, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: denefil@tdmu.edu.ua.