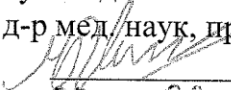


Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Факультет физической культуры
Кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и
медицины

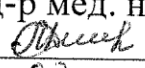
ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Руководитель ООП
д-р мед. наук, профессор
 Л.В. Капилевич
« 07 » 06 2021 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

ПРОДУКЦИЯ МИОКИНОВ СКЕЛЕТНЫМИ МЫШЦАМИ У МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

По основной образовательной программе подготовки магистров
направление подготовки 49.04.01 – Физическая культура

Сечко Ольга Игоревна

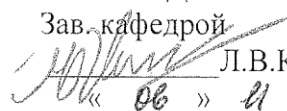
Научный руководитель ВКР
д-р мед. наук, доцент
 Е.Ю. Дьякова
« 07 » 06 2021 г.

Автор работы
студентка группы № 231912
 О. И. Сечко

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Факультет физической культуры
Кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины

УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой

 Л.В.Капилевич
« 06 » 11 2019 г.

ЗАДАНИЕ

по подготовке ВКР _____ магистра _____
специалиста, бакалавра, магистра нужно вписать (напечатать)
студенту _____ Сечко Ольге Игоревне _____ группы
№ 231912

1. Тема ВКР работы Продукция миокинов скелетными мышцами у мышей с моделью сахарного диабета 2-го типа

2. Срок сдачи студентом выполненной ВКР:

а) на кафедре 07.06.2021

б) в ГАК 11.06.2021

3. Исходные данные к работе: Цель – изучение динамики веса, продукции интерлейкина-6 и интерлейкина-15 скелетными мышцами у мышей с моделью сахарного диабета второго типа. Задачи: 1. Изучить влияние высокожировой диеты на вес экспериментальных животных. 2. Исследовать выработку миокинов у экспериментальных животных при предъявлении циклической физической нагрузки с учетом возрастных аспектов в условиях моделирования сахарного диабета второго типа. 3. Определить роль времени суток в предъявлении физических нагрузок экспериментальным животным при формировании модели сахарного диабета второго типа.

Объект исследования: модель сахарного диабета второго типа на мышах линии C57bl/6.

Предмет исследования: является динамика веса и концентрации миокинов у экспериментальных животных при предъявлении физических нагрузок в условиях инсулинорезистентности.

Методы оценки достоверности результатов: анализ научно-методической литературы; моделирование сахарного диабета второго типа на мышах линии C57bl/6; моделирование физической активности циклического характера на лабораторных животных, иммуноферментный анализ, статистические методы исследования.

4. Краткое содержание работы: Введение – 20.04.21; глава 1 Обзор литературы – 21.04.21–30.04.2021; глава 2 Материал и методы исследования – 01.05.2021–12.05.2021; глава 3 Результаты и обсуждение – 13.05.2021–18.05.21. Желаемые результаты были достигнуты, получен опыт работы в лабораторных условиях и формирование необходимых компетенций.

5. Указать предприятие, организацию по заданию которого выполняется работа:
Национальный исследовательский Томский Государственный университет

6. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)
нет

7. Дата выдачи задания « 06 » ноября 2019 г.

Руководитель ВКР

д-р мед. наук, доцент НИ ТГУ



Е. Ю. Дьякова

Задание принял к исполнению _____

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1 Обзор литературы.....	7
1.1 Теоретические аспекты формирования сахарного диабета 2-го типа	7
1.2 Влияние физической активности на течение диабета 2 типа у экспериментальных животных	8
1.3 Миокины, как маркеры физической активности	16
2 Материал и методы исследования.....	23
2.1 Организация исследования	23
2.2 Методы исследований.....	25
2.2.1 Метод моделирования сахарного диабета 2-го типа	25
2.2.2 Метод моделирования физической нагрузки.....	26
2.2.3 Измерение веса тела	29
2.2.4 Определение концентрации миокинов методом иммуноферментного анализа.....	29
2.2.5 Метод статистической обработки данных	30
3 Результаты исследования.....	32
3.1 Исследование веса тела экспериментальных животных при предъявлении физических нагрузок в условиях моделирования сахарного диабета второго типа.....	32
3.2 Исследование выработки миокинов у экспериментальных животных при предъявлении циклической физической нагрузки с учетом возрастных аспектов в условиях моделирования сахарного диабета второго типа	37
Заключение	44
Выводы	45
Список использованных источников и литературы.....	46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ – индекс массы тела;

ИЛ-6 – интерлейкин-6;

ИЛ-15 – интерлейкин-15;

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота;

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе;

СД – сахарный диабет;

СД 1 – сахарный диабет первого типа;

СД 2 – сахарный диабет второго типа;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

ФА – физическая активность;

ФН – физическая нагрузка.

ВВЕДЕНИЕ

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, сахарный диабет (СД) является проблемой всех возрастов и стран. На сегодняшний день им страдают около 422 млн человек, что составляет 6,028% от всего населения планеты, а это почти 8 млрд человек [3].

Ученые полагают, что одним из основных источников такой тенденции является малоподвижный образ жизни.

Физическая активность является одним из важных компонентов образа жизни человека. Низкая физическая активность или ее отсутствие могут быть связаны с риском возникновения сахарного диабета второго типа. Физическая активность, по определению Caspersen C.J. – это любое движение тела, производимое скелетными мышцами и приводящее к расходу энергии [2]. Регулярная физическая активность способствует поддержанию нормального уровня глюкозы в крови и снижает риск возникновения сахарного диабета 2 типа, при этом положительно влияя на показатели липидов, артериальное давление, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), смертность и качество жизни.

Одним из механизмов, оказывающих положительное воздействие при физических нагрузках, является выделение из работающих мышц и функционирование ряда миокинов.

Целью исследования является изучение динамики веса, продукции интерлейкина-6 и интерлейкина-15 скелетными мышцами у мышей с моделью сахарного диабета второго типа.

Для достижения цели исследования потребовалось решить следующие задачи:

1. Изучить влияние высокожировой диеты на вес экспериментальных животных.
2. Исследовать выработку миокинов у экспериментальных животных при предъявлении циклической физической нагрузки с учетом

возрастных аспектов в условиях моделирования сахарного диабета второго типа.

3. Определить роль времени суток в предъявлении физических нагрузок экспериментальным животным при формировании модели сахарного диабета второго типа.

Объектом исследования является модель сахарного диабет второго типа на мышах линии C57bl/6.

Предметом исследования является динамика веса и концентрации миокинов у экспериментальных животных при предъявлении физических нагрузок в условиях инсулинорезистентности.

Гипотеза исследования: предъявляемые физические нагрузки экспериментальным животным с моделью сахарного диабета второго типа позволят уменьшить вес тела, а также поспособствуют выработке определенных миокинов и эффект физнагрузок будет зависеть от возрастных и биоритмологических аспектов.

Новизна и научно-практическая значимость:

Впервые выявлено, что снижение веса лабораторных животных при предъявлении динамических физических нагрузок зависит от времени суток.

Показано, что наибольший эффект в репродуктивном периоде в большей степени способствует снижению массы тела, причем наиболее эффективны нагрузки в утреннее время. Физические нагрузки в предстарческом возрасте в большей степени способствуют нормализации углеводного обмена, наиболее эффективна нагрузка с чередованием физических нагрузок.

Результаты работы могут быть использованы в комплексной терапии пациентов с инсулинорезистентностью при планировании занятий лечебной физической культурой.

Методы исследования:

1. Анализ научно-методической литературы.

2. Моделирование сахарного диабета второго типа на мышах линии C57bl/6.
3. Моделирование физической активности циклического характера на лабораторных животных.
4. Иммуноферментный анализ.
5. Статистические методы исследования.

Структура диссертации:

Диссертация изложена на 52 страницах машинописного текста и состоит из введения, списка сокращений, трёх глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 1 таблицей. Библиографический указатель включает 57 источников (из них 51 – на иностранном языке).

1 Обзор литературы

1.1 Теоретические аспекты формирования сахарного диабета 2-го типа

Сахарный диабет (СД) – хроническое неинфекционное заболевание, распространение которого за последние 2 десятилетия приобрели масштаб эпидемии. СД характеризуется абсолютным или относительным дефицитом гормона инсулина и последующим метаболическим нарушением, прежде всего – углеводным. Под абсолютным дефицитом инсулина понимают недостаточную выработку этого гормона в поджелудочной железе (особенно СД 1 – первого типа), под относительным дефицитом – нарушение действия инсулина на клетки организма при достаточном его образовании в поджелудочной железе (инсулинорезистентность, характерна для СД 2 – второго типа) [10].

Классификация СД:

- СД типа 1 – инсулинозависимый сахарный диабет, при котором имеет место резко выраженная недостаточность секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса.

- При СД2 на первый план выступает недостаточность действия инсулина, развивается резистентность периферических тканей к инсулину.

Другие типы СД:

- Генетические дефекты функции β -клеток;
- Генетические дефекты функции инсулина;
- Заболевания экзокринной части поджелудочной железы;
- Эндокринопатии;
- СД, индуцированный лекарственными или химическими веществами;
- Инфекции (Врожденная краснуха, цитомегаловирус);
- Необычные формы иммуноопосредованного диабета («Stiff-man» синдром (синдром обездвиженности), аутоантитела к рецепторам инсулина, антитела к инсулину);

- Другие генетические синдромы, которые сочетаются с СД;
- СД беременных или гестационный (возникает во время беременности).

Ожирение играет также важную роль в патогенезе инсулинорезистентности, которым страдают большинство больных СД 2 [8].

Механизм СД 2-типа – при инсулинорезистентности органы и ткани не реагируют на инсулин в его нормальной концентрации, тем самым определяя увеличение уровня гликемии и ответное на это компенсаторное увеличение выработки инсулина [4]. Толерантность к глюкозе остается в пределах нормы до тех пор, пока поджелудочная железа способна наращивать секрецию инсулина. Однако со временем поджелудочная железа истощается, снижается чувствительность β -клеток к стимуляции глюкозой, что приводит к уменьшению продукции инсулина [5].

Этиология и патогенез сахарного диабета 2 типа представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа

1.2 Влияние физической активности на течение диабета 2 типа у экспериментальных животных

Большинство современных экспериментальных моделей диабета (хирургическая, химическая, эндокринная, иммунная, генетическая) не подходят для изучения СД 2. Поскольку этиология диабета 2 типа (так же, как и ожирения) у людей представляет собой чрезмерное потребление калорий, наиболее адекватными представляются диет-индуцированные модели на различных видах животных [12].

Экспериментальная индукция сахарного диабета на животных моделях имеет важное значение для развития знаний и понимания различных аспектов его патогенеза и, в конечном счете, поиска новых методов лечения. Экспериментальные исследования на животных имеют большое преимущество для устранения факторов, таких как этническая принадлежность, экономические и географические, взаимодействия с лекарственными средствами, диеты, гендерные и возрастные различия, которые ограничиваются клиническими исследованиями. Действительно, соответствующие модели на животных предоставили важную информацию о генетических и экологических рисках диабета и помогли проанализировать молекулярные механизмы, лежащие в основе развития, прогрессирования и терапевтического контроля заболевания [27].

Грызуны (мыши и крысы, реже – морские свинки, песчанки и дегу), не человекообразные обезьяны в основном используются для моделирования диабета 2 типа [1, 2, 29, 49]. В настоящее время все больше начинают использоваться мини свиньи [47].

Большинство проведенных исследований на мышах, крысах и т.д. направлены на выявление причин и механизмов развития сахарного диабета и метаболического синдрома, на исследование потенциальных методов их профилактики и терапии. К сожалению, на данный момент крайне мало исследуется влияние физической активности на течение диабета 2 типа у экспериментальных животных. Но имеются данные об экспериментах этой же направленности на людях.

Например, в работе ученого Knowler W.C. представлены данные проведенного эксперимента с участием 3234 человек, которые подверглись риску развития диабета 2 типа. Участники случайным образом были распределены на три группы: смена образа жизни, принятие таблеток метформина и лечение плацебо. В образ жизни первой группы добавили 150 минут тренировок в неделю с потерей 7% массы тела. Частота развития сахарного диабета была снижена на 58% только благодаря вмешательству в образ жизни и на 31% в группе пациентов, получавших метформин до начала развития диабета. Эти результаты были схожими как у мужчин, так и у женщин, а также во всех расовых и этнических группах, а также у пожилых и молодых людей.

Программа вмешательства в образ жизни позволила предотвратить развитие диабета 2 типа у одного человека из семи в течение трехлетнего периода лечения. Это также замедлило развитие осложнений от заболевания [42].

Hamman R.F. с группой исследователей более трех лет наблюдали 1079 участников в возрасте от 25 до 84 лет наблюдали за вкладом изменений массы тела, питания и физической активности (ФА) в риск развития СД2. Обнаружено, что каждый 1 кг снижения массы тела соответствовал 16% снижению риска СД2 (скорректированному по диете и ФА). Снижение массы тела также было связано с уменьшением жиров в пище и увеличением ФА. Физическая активность была умеренной по интенсивности (ходьба, езда на велосипеде) в течение не менее 150 минут в неделю, что способствовало стабильной потере веса. У половины пациентов риск развития диабета 2 типа был на 44% ниже, чем у остальных [17].

Laaksonen D.E. с соавторами изучали роль ФА в возникновении новых случаев СД2 у 487 мужчин и женщин с пониженной толерантностью к глюкозе в рамках контролируемого исследования эффективности контроля питания, снижения массы тела (МТ) и физической активности. После 4,1 года

наблюдений было выявлено 197 новых случаев СД2. Участники, которые повысили уровень ФА, снизили риск развития диабета на 63-65%. [37].

Sui X. и соавторы провели когортное исследование 6249 женщин в возрасте 20–79 лет, у которых в начале исследования не было диабета, ССЗ и рака. Были изучены взаимосвязи кардиореспираторной выносливости и ИМТ с риском развития СД2. В течение 17-летнего периода наблюдения было 143 случая возникновения СД2. В комбинированном анализе женщины с низкой сердечно-сосудистой выносливостью и избыточным весом / ожирением имели более высокий риск развития СД2 по сравнению с группой женщин с нормальной массой тела и высокой кардиореспираторной выносливостью [7].

Целью исследования финских авторов Eriksson J. и соавторов было оценить эффективность диеты и тренировок для профилактики СД2 у лиц с НТГ, а также оценить детерминанты прогрессирования СД2 у лиц с НТГ. В рамках проекта по профилактике диабета было обследовано 523 пациента с избыточной массой тела и низкой толерантностью к глюкозе, которые были случайным образом распределены в контрольную группу и группу с вмешательствами. В начале исследования пациенты контрольной группы получили общую информацию об изменениях образа жизни, необходимых для профилактики/предотвращения СД2. Пациенты в группе вмешательства посетили 7 занятий с диетологом в течение первого года и затем каждые 3 месяца. В течение первого года потеря веса в группе вмешательства составила 4,7 кг по сравнению с 0,9 кг в контрольной группе. Концентрация глюкозы в плазме крови была значительно ниже в группе с вмешательствами после первого года исследования [40].

Sieverdes J. и соавторы изучили независимые и объединенные ассоциации уровней ФА и объективно измерили кардиореспираторную выносливость с риском развития СД2 в когорте из 23 444 мужчин в возрасте 20–85 лет, не имевших в начале исследования СД2, ССЗ и рака. За 18-летний период наблюдения было зарегистрировано 589 случаев СД2. После коррекции, принимая во внимание другие факторы риска, группа мужчин,

занимающихся ходьбой и бегом, и группа мужчин, занимающихся фитнесом, имели на 40% и 28% меньший риск развития СД2 по сравнению с группой мужчин, ведущих сидячий образ жизни. После коррекции с учетом других факторов риск развития диабета 2 типа был на 38% и 63% ниже в группах со средней и высокой кардиореспираторной выносливостью, чем в группе с низкой выносливостью. [38].

Wei M. с группой ученых в популяционном исследовании из 8633 мужчин без СД2 в течение около 6 лет наблюдения отметили 149 случаев возникновения СД2 и 593 случая НТГ. После коррекции с учетом других факторов риска (возраст, курение, алкоголь, наличие диабета у родителей) было обнаружено, что мужчины с самой низкой кардиореспираторной выносливостью (нижние 20%) подвержены риску развития НТГ 1,9 и риск развития СД2 3,7 по сравнению с мужчинами с высокой кардиореспираторной выносливостью (верхние 40%) [55].

Williams P.T., Thompson P.D. изучили, насколько эквивалентны могут быть расходы энергии при ФА умеренной интенсивности (ходьба) и большой интенсивности (бег) с точки зрения достижения положительного терапевтического эффекта, особенно в отношении факторов риска ССЗ и риска развития СД2. Расход энергии при соответствующих видах ФА сравнивали с частотой новых случаев гипертонии, СД2 и ИБС в течение 6,2 лет наблюдений. Снижение риска развития СД2 и артериальной гипертензии существенно не различалось между бегом и ходьбой, но было значительно выше при ходьбе, чем при ходьбе с гиперхолестеринемией. По мнению авторов, эквивалентные энергетические затраты при умеренной ФА (ходьба) и при интенсивной ФА (бег) ведут к сопоставимому снижению риска гипертонии, гиперхолестеринемии и СД2 [56].

В работе Bharath L.P. и соавторов проведен эксперимент с девушками, которые страдали ожирением и инсулинорезистентностью. Всего в эксперименте приняли участие 40 девушек. 20 девушек находились под наблюдением и не занимались физическими упражнениями. Другая часть

девушек выполняла аэробные упражнения в течение 12 недель 5 раз в неделю. В результате во второй группе девочек отмечалось значительное снижение жировых отложений, массы тела и улучшение уровня глюкозы и инсулина в крови по сравнению с исходным уровнем [14].

На сайте журнала Американской Медицинской ассоциации были опубликованы данные медицинского исследования, в котором было показано, что интенсивные вмешательства в образе жизни, включая диету и физические упражнения, могут привести к ремиссии диабета 2 типа и в некоторых случаях устранить необходимость в медикаментозном лечении. В исследованиях приняли участие 5145 человек с избыточным весом и инсулинорезистентностью в возрасте от 45 до 76 лет. Участников поделили на 2 группы. Первая – изменение образа жизни для снижения массы тела и вторая – лечение диабета. Вмешательство в образ жизни подразумевало снижение общего потребления калорий до 1200-1800 калорий в день, сокращение потребления жиров и повышения уровня физической активности до 175 минут в неделю. Через один год ремиссия наступила у 11,5% участников активного образа жизни по сравнению с 2% второй группы. В течение 4х лет наблюдалась ремиссия у 7,3% участников первой группы по сравнению с 2% второй группы. В обеих группах ремиссия диабета 2 типа чаще встречалась у участников, имевших большие потери веса или хорошее улучшение физической формы. Также отмечено, что участники имели ремиссию в заболевании, если инсулинорезистентность развивалась в течение нескольких лет [11].

Вопрос о том, оказывает ли комбинирование силовых тренировок и аэробных положительное влияние на гликемический индекс у людей, страдающих инсулинорезистентностью, был рассмотрен в ряде исследований [19,42,47].

Maïorana рассмотрел эффекты 8-недельной программы круговых тренировок, сочетающих аэробные и силовые упражнения, сравнивая с контрольной группой лиц (не тренирующихся). С каждой тренировкой

мышечная сила увеличивалась, в то время как процент содержания жира в теле и соотношение показателей талии и бедер значительно уменьшались. После тренировок увеличилось поглощение кислорода организмом, что привело к снижению уровня глюкозы в крови [47].

Balducci с соавторами показал, что тренировка с сопротивлением с низкой или средней интенсивностью в сочетании с умеренными аэробными упражнениями три раза в неделю, в течение одного года, значительно улучшает метаболический и липидный профили. По сравнению с контрольной группой, не занимающейся, в группе, тренирующейся зафиксировано снижение уровня глюкозы (натощак). Результаты этого исследования демонстрируют серьезные улучшения сердечно-сосудистой системы и подчеркивают преимущества комбинированных тренировок для людей, страдающих инсулинорезистентностью [28].

Tokmakidis с соавторами провели исследование эффективности краткосрочных (1 месяц) и долгосрочных (4 месяца) на течение диабета 2 типа. Тренировки состояли из двух аэробных и двух силовых занятий в неделю в группе, состоящей из 9 женщин, находящихся в постменопаузе. Значительное снижение уровня глюкозы в крови и инсулина наблюдались после 4х месяцев тренировок. Кроме того, сердечно-сосудистая выносливость и мышечная сила значительно улучшились как после 1 месяца тренировок, так и после 4 месяцев. Однако вес тела и ИМТ существенно не изменялись в течение всего эксперимента. Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированная тренировочная программа силовых и аэробных упражнений может индуцировать положительную адаптацию к контролю глюкозы, действию инсулина, мышечной силе и толерантности к физическим нагрузкам у женщин с сахарным диабетом 2 типа [48].

Zhao Chun-qi провел исследование по влиянию индивидуальных аэробных тренировок на течение сахарного диабета 2 типа у подростков. В качестве объекта исследований было отобрано 60 пациентов подросткового возраста с инсулинорезистентностью. Через 6 месяцев тренировок

обнаружено, что уровень глюкозы в крови снизился, по сравнению с данными на начало эксперимента, показатель уровня глюкозы в крови был выше нормы [57].

Alaa A Shafie также провел исследование по влиянию аэробных тренировок у мужчин с инсулинорезистентностью от 20 до 40 лет. Однако между контрольной группой и группой с физической активностью статистически важными конечными результатами не оказались, по всем факторам, которые могли бы быть важны для исследования, такие как возраст, рост, вес тела, индекс массы тела, продолжительность диабета и уровень гемоглобина в крови [9].

Cuff и соавторы были первыми, кто сравнил комбинированную аэробную и силовую тренировки с группой, занимающейся аэробными тренировками, а также с группой контроля у лиц с инсулинорезистентностью. В обеих тренировочных группах наблюдалось снижение массы тела, абдоминального жира, но в группе комбинированных физических нагрузок наблюдалось улучшение чувствительности к инсулину, усвояемости глюкозы и заметное улучшение мышечной плотности. Улучшение потребления глюкозы связано с уменьшением абдоминального и висцерального подкожного жира. Эти данные рознятся с результатами работы группы исследователей, проводивших опыты под руководством Ibanez. В работе последних было предположение, что улучшение усвояемости глюкозы связано со снижением висцерального жира и улучшения качества мышц [18, 51].

Также проводилось исследование представляет ли смешанная тренировка достаточную ценность чем тренировка одной направленности. Гипотеза исследования состояла в том, что снижение уровня глюкозы в крови будет больше в группах аэробной и силовой тренировки, чем в контрольной группе, и даже больше в группе комбинированной тренировки, чем в группе аэробной или силовой тренировки. Гипотеза подтвердилась [19].

Таким образом, анализ современных популяционных исследований показывает, что ФА и снижение МТ полезны не только для профилактики диабета, но и для снижения риска сердечно-сосудистых событий, преждевременной смерти у пациентов с СД2. Регулярная ФА является одним из важнейших компонентов здорового образа жизни. Медицинские работники и политики должны быть более активными в повышении уровня ФА населения и в контроле МТ [2].

1.3 Миокины, как маркеры физической активности

Потеря массы и силы скелетных мышц в последнее время стала актуальной темой для исследований в связи с увеличением продолжительности жизни и все более малоподвижным образом жизни в современном обществе. Поддержание массы скелетных мышц считается важным фактором, определяющим силу и функцию мышц.

Миокины – это цитокины или пептиды, синтезируемые и высвобождаемые миоцитами в мышечной ткани в ответ на мышечные сокращения. Мышцы составляют около 30% массы тела у женщин и около 40% у мужчин.

Термин «миокин» был впервые введен шведским ученым Бенгтом Салтином в 2003 году. Миокины участвуют в аутокринной регуляции метаболизма в мышцах, а также в пара – /эндокринной регуляции других тканей и органов, включая жировую ткань, печень и мозг через их рецепторы. С тех пор как миостатин был впервые идентифицирован как миокин в 1997 году, секретомный анализ культуральной среды миоцитов человека до настоящего времени выявил более 600 миокинов. Однако большинство этих миокинов все еще недостаточно изучены. Лишь немногие из них были изучены на предмет их биологической активности и функции и предоставили четкие доказательства того, что они высвобождаются непосредственно из мышечных сокращений. Более того, исследования, потенциально связанные с атрофией мышц, практически не существуют. Понимание биологической и

физиологической роли этих миокинов в атрофии или слабости скелетных мышц важно и ценно для поиска новых мишеней для терапевтического вмешательства [28].

Интерлейкин–6

Интерлейкин–6 (ИЛ-6) был первым миокином, обнаруженным Бенте Педерсеном и его коллегами [44].

Интерлейкин-6 – это цитокин, участвующий не только в воспалительных и инфекционных реакциях, но и в регуляции метаболических, регенеративных и нервных процессов. При классической сигнализации интерлейкин-6 стимулирует клетки-мишени через мембраносвязанный рецептор интерлейкина-6, который при связывании лиганда связывается с сигнальным рецепторным белком gp130 [50].

Циркулирующий уровень ИЛ-6 заметно повышается в ответ на физическую нагрузку, вплоть до 100-кратного повышения относительно уровню покоя. Это увеличение, по-видимому, не зависит от повреждения мышечных волокон и тесно коррелирует с интенсивностью упражнений, длительностью и мышечной массой, участвующей в механической нагрузке.

Несколько исследований показали увеличение экспрессии и секреции ИЛ-6 в скелетных мышцах в ответ на сокращение, особенно при истощении мышечного гликогена [24, 28,41]. Это наблюдение привело к предположению, что ИЛ-6 секретируется скелетной мышцей в ответ на физические нагрузки и действует как метаболический датчик. Таким образом, ИЛ-6 может стимулировать липолиз жировой ткани и мобилизацию липидов во время физических упражнений, чтобы обеспечить энергию для сокращения мышц и запас глюкозы. Клиническое исследование показало, что ИЛ-6 необходим для уменьшения массы висцеральной жировой ткани в ответ на физические тренировки у людей. ИЛ-6 оказывает инсулиноподобное влияние на метаболизм глюкозы. ИЛ-6 увеличивает инсулинстимулированную утилизацию глюкозы у человека [21].

На рисунке 2 изображена передача сигналов ИЛ-6 в ремоделировании сосудов, вызванными физической нагрузкой. Высокоинтенсивные и длительные упражнения вызывают значительное повышение уровня интерлейкина-6 в плазме крови (ИЛ-6) и умеренное повышение растворимого рецептора ИЛ-6 (sIL-6R) и растворимого гликопротеина 130 (sgp130). Однако базальные уровни sIL-6R и spg130 по меньшей мере в сто раз выше, чем у ИЛ-6. ИЛ-6 активирует классическую сигнализацию, тогда как комплекс ИЛ-6/sИЛ-6R активирует транссигнализацию. Транссигнализация регулируется sgp130. Роль сигнализации ИЛ-6 и транссигнализации в ремоделировании сосудов, индуцированном физической нагрузкой, неизвестна.

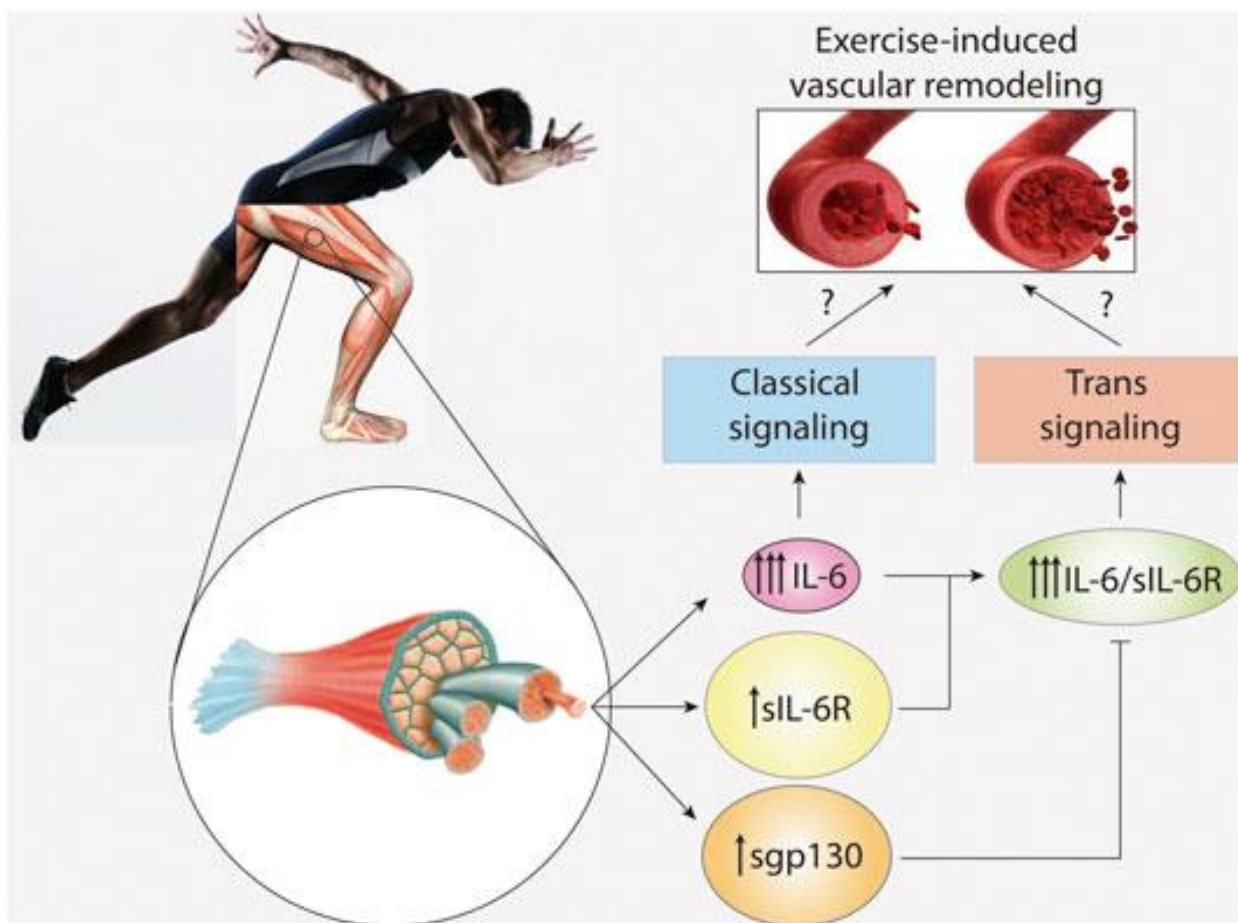


Рисунок 2 – Передача сигналов ИЛ-6 в ремоделировании сосудов, вызванными физической нагрузкой

Почти все исследования, проведенные до настоящего времени, показали повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови в ответ на различные виды острой физической нагрузки. Также наблюдалась корреляция между повышением

мРНК ИЛ-6 в плазме и мышцах [13]. Эти увеличения происходят экспоненциально, и пик, обычно около 100-кратного превышения базальных уровней, достигается сразу же в конце тренировки и быстро возвращается к уровню до тренировки [43]. Величина повышения уровня ИЛ-6 связана с типом, длительностью и интенсивностью упражнений, а также с количеством задействованной мышечной массы [13]. Повышенная экспрессия мРНК ИЛ-6 обычно наблюдается после 30 мин физической нагрузки. Однако повышение острой экспрессии мРНК ИЛ-6 также наблюдалось в скелетных мышцах во время высокоинтенсивных тренировок [16].

Большая часть литературы по этому гликопротеину связана с его иммунорегуляторным и провоспалительным действием. Поиск в PubMed ИЛ-6 в воспалении и иммунном ответе показал 84 159 статей, в то время как запрос о роли ИЛ-6 как миокина при физической нагрузке дал только 3 905 результатов. Это несоответствие также отражается в изобилии информации об ИЛ-6 как иммунорегуляторной и пропатогенной молекуле при значительно меньшем количестве данных о полезной активности ИЛ-6. Несмотря на обилие исследований ИЛ-6, точный механизм, регулирующий баланс между его пагубным и благоприятным воздействием, остается неуловимым. Наиболее общепринятая теория, объясняющая это двойное поведение, включает сложную сигнальную сеть, зависящую от ИЛ-6, состоящую из классических и трансигнальных путей [54].

Интерлейкин-15

Интерлейкин-15 – это цитокин с важными иммунологическими функциями. Он был обнаружен двумя различными исследовательскими группами в 1994 году и охарактеризован как фактор роста Т-клеток [27]. Позже несколько исследований показали, что ИЛ-15 накапливается в мышцах в результате регулярных физических тренировок, что указывает на то, что это миокин [15, 36, 53].

Несколько исследований показали, что экзогенно обработанная сверхэкспрессия ИЛ-15 или ИЛ-15 способствует дифференцировке

миобластов и увеличивает мышечную массу в скелетной миогенной клеточной линии мышцы C2 [23, 35]. У крыс с раковой кахексией лечение ИЛ-15 ослабляет истощение скелетных мышц, подавляя деградацию белка путем ингибирования АТФ-зависимого убиквитинового протеолитического пути [26]. Было установлено, что введение ИЛ-15 улучшает прочность диафрагмы с увеличением площади поперечного сечения мышечных волокон и уменьшением накопления коллагена у дистрофических мышечных mdx [25]. Напротив, системная инфузия ИЛ-15 индуцирует мышечную атрофию в скелетных мышцах грызунов [39]. Лечение ИЛ-15 увеличивало поглощение глюкозы скелетными мышечными клетками за счет активации сигнального пути Jak3/STAT3 [30] или сигнального пути AMPK. Кроме того, Куинн Л и др. а коллеги сообщили, что трансгенные мыши ИЛ-15 демонстрировали повышенное окисление жира, расход энергии и выносливость при беге даже при более низкой мышечной массе по сравнению с мышами дикого типа [32].

Лечение высокими дозами ИЛ-15 приводит к метаболическим адаптациям, таким как улучшение чувствительности к инсулину и окисление жирных кислот всего организма, а также защита от ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, и инсулинорезистентности.

Таким образом, ИЛ-15, секретируемый сокращающимися мышцами, может действовать как эндокринный фактор для лечения ожирения и энергетического обмена в различных тканях. Однако данные показывают, что уровень ИЛ-15 выше в мышечной интерстиции и что ИЛ-15 может улучшить гомеостаз глюкозы в мышцах и окислительный метаболизм аутокринным/паракринным способом. Тем не менее, как ИЛ-15 сигнализирует в скелетных мышцах для улучшения энергетического метаболизма мышц, полностью не изучено [34].

Некоторые исследования были проведены на влиянии одной тренировки и регулярных тренировок на выносливость и уровень ИЛ-15. Например, тренировки по 30 мин, 60 мин или 2 ч беговых или велотренировок средней

интенсивности приводили к относительно повышению уровня ИЛ-15 в сыворотке крови, измеренному через 10, 30 и 120 мин после окончания физических нагрузок у худощавых людей и лиц с ожирением [22, 52]. Однако в исследованиях Риннова и др. и Островского и др. не обнаружено изменений в циркулирующем уровне ИЛ-15 после 2,5–3 ч аэробной нагрузки [8, 20], но было отмечено 40% увеличение содержания белка ИЛ-15 в базальных скелетных мышцах после 12 недель регулярных тренировок на выносливость (5 дней в неделю) [20] без изменения уровня мРНК ИЛ-15 в мышцах или ИЛ-15 в плазме. Напротив, Перес-Лопес и др. сообщалось о снижении уровня ИЛ-15 у лиц с ожирением или без него, которые регулярно занимались физическими нагрузками (3 дня в неделю) в течение одного года [45]. Хотя трудно определить причины такого отсутствия повышенного уровня ИЛ-15 после одинарной физической нагрузки, время взятия пробы крови может быть важным фактором для выявления реакции на физическую нагрузку, особенно если учесть, что период полувыведения свободного ИЛ-15 составляет около 30-60 мин [34, 46]. Поэтому исследования, в которых измеряли ИЛ-15 не сразу после тренировки, а >60 мин после нее, скорее всего, пропустят пик повышения ИЛ-15.

Молекулярный механизм действия ИЛ-15 не полностью раскрыт в регуляции энергетического обмена. Однако современные данные показывают, что ИЛ-15 играет важную роль в ожирении, что делает ИЛ-15 одной из важных мишеней для фармакологического контроля ожирения.

Таким образом, ИЛ-6 и ИЛ-15 – это цитокины, высвобождаемые многочисленными тканями организма для контроля и координации иммунных реакций. Эти молекулы активируются в скелетных мышцах в ответ на физические нагрузки и играют важную роль в тренировочной адаптации и в гипертрофированном росте мышц. Знание этих факторов и их последствий для организма имеет большое значение, начиная от применения в исследованиях укрепления мышц и гипертрофии до возможных применений в терапии и лечении. Хотя исследования в этом направлении не прекращаются, все еще

остается много неизученного, чтобы определить полную степень и способ действия этих факторов.

2 Материал и методы исследования

2.1 Организация исследования

Исследование проводилось на мышах-самцах линии C57bl/6. Мыши были получены из вивария ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга».

На первом этапе исследования возраст мышей на момент начала эксперимента составлял 4 недели. Данный возрастной период у мышей соответствует наступлению репродуктивного возраста [6].

На втором этапе исследования возраст мышей на момент начала эксперимента составлял 8 месяцев, на момент завершения – 12 месяцев. Данный возрастной период у мышей соответствует предстарческому возрасту [6].

Режим содержания животных: день/ночь: 12/12, световой день начинается с 6:00, свободный доступ к пище и воде, температура в помещении 24 °С.

Каждый эксперимент продолжался 16 недель. До 13 недели мыши были разделены на 2 группы:

1) Контрольная группа – мыши, питающиеся обычным кормом (молодые $n=24$, предстарческого возраста $n=24$);

2) Экспериментальная группа – мыши, находящиеся на жировой диете (молодые $n=24$, предстарческого возраста $n=24$).

Начиная с 13-ой недели каждая группа была поделена на четыре подгруппы:

1 подгруппа – мыши, которые 16 недель находятся на диете и не подвергаются физическим нагрузкам ($n=6$);

2 подгруппа – после 12 недель диеты подвергаются физическим нагрузкам утром по 1 часу в день 6 раз в неделю в течение 4 недель, продолжая питаться по той же диете ($n = 6$);

3 подгруппа – после 12 недель диеты подвергаются физическим нагрузкам вечером по 1 часу в день 6 раз в неделю в течение 4 недель, продолжая питаться по той же диете ($n = 6$);

4 подгруппа – после 12 недель диеты подвергаются физическим нагрузкам с чередованием времени: неделю тренировки проводятся утром, неделю – вечером ($n = 6$).

Контроль массы тела проводился на 1-й, 4-ой, 8-ой 12-ой, 13-ой и 16-й неделях.

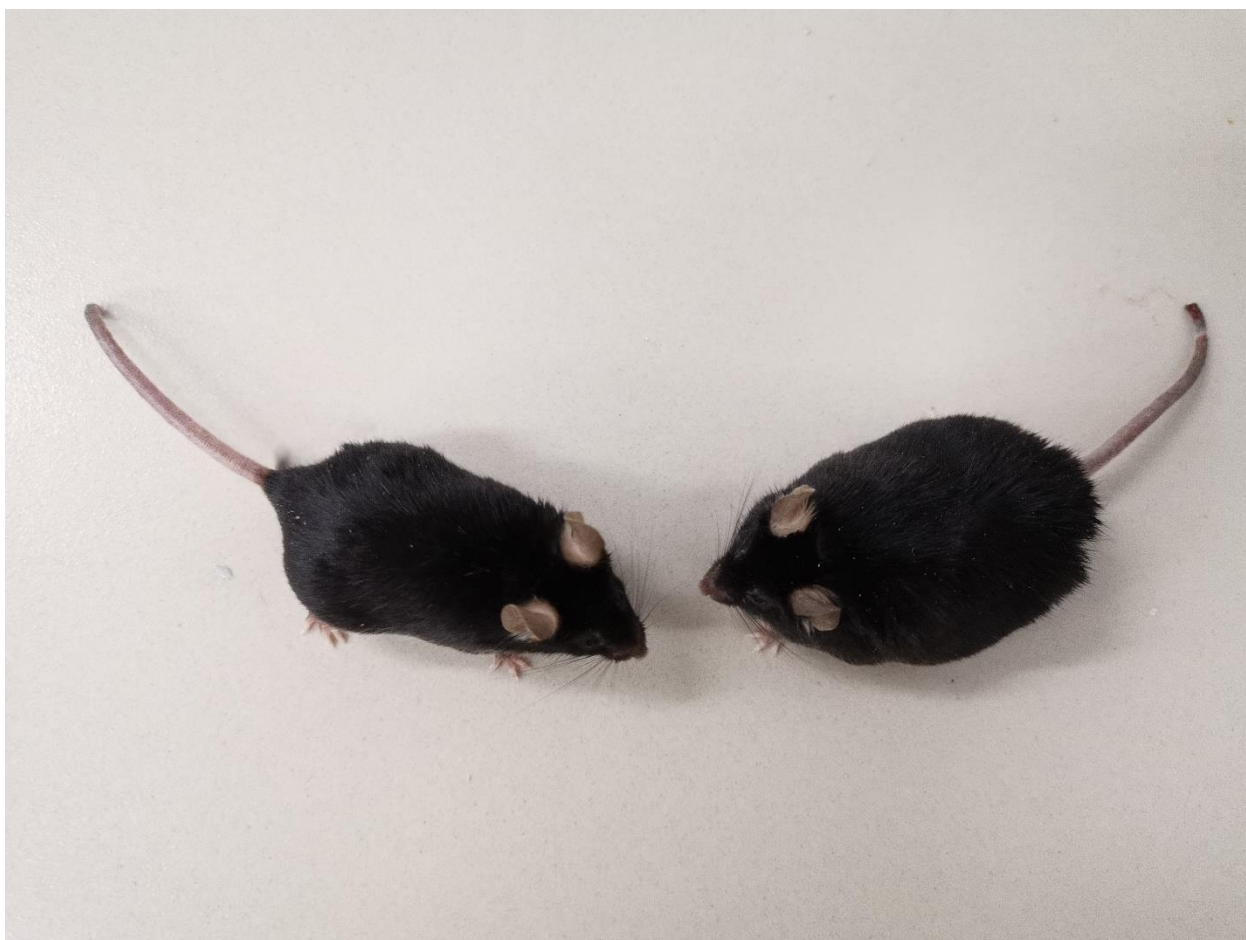


Рисунок 3 – Мышь контрольной (слева) и экспериментальной (справа) групп на 12-ой неделе эксперимента

2.2 Методы исследований

2.2.1 Метод моделирования сахарного диабета 2-го типа

Для формирования СД 2-го типа была использована модель с применением высокожировой диеты, которая была разработана коллективом специально для данного эксперимента.

Контрольная группа питалась кормом для лабораторных животных «Прокорм» (ЗАО «Биопро», Новосибирск), в котором на жиры приходилось 18% от общей калорийности. Состав корма: пшеница, ячмень, отруби, глютен кукурузный, мука рыбная, белковая кормосмесь, масло подсолнечное, шрот соевый.

Экспериментальная группа мышей в течении всего эксперимента питалась специально приготовленным кормом с высокой калорийностью, в котором не менее 55% калоража приходилось на жиры. Корм был приготовлен из описанного выше корма «Прокорм» (50%), животного (свиной жир) (20%) и растительного (подсолнечное масло) (10%) жиров, сахара (15%), сухого молока (5%). Продукты измельчались в блендере в гомогенную смесь, после чего масса формировалась в гранулы диаметром до 10 мм и высушивалась в духовом шкафу при 30 °С. Корм готовился на 5 дней и хранился при +4 °С.

В таблице 1 представлен сравнительный состав диет экспериментальной и контрольной групп.

Таблица 1 – Характеристика диет для экспериментальной и контрольной групп

Характеристики	Экспериментальная группа	Контрольная группа
Калорийность, ккал/кг	5100	3000
В том числе % калорий на жиры	59%	18%
Состав:		
Жиры	33%	6%
В том числе животные жиры	20%	-
Углеводы		

Таблица 1 – Характеристика диет для экспериментальной и контрольной групп

В том числе: Сахар	15%	-
Крахмал	30%	61%
Сырая клетчатка	1,8%	3,6%
Белки	20%	23,9%
Лизин	0,8%	1,5%
Метионин + цистеин	0,5%	0,9%
Макроэлементы		
Кальций	0,9%	1%
Фосфор	0,7%	0,8%
Хлорид натрия	0,24%	0,34%
Витамины и микроэлементы	+	+

2.2.2 Метод моделирования физической нагрузки

Для нормирования нагрузки использовалась беговая дорожка для мышей BMELAB SID-TM10, представленная на рисунке 2. Она позволяет моделировать принудительный бег по движущейся ленте со скоростью от 0 до 50 м/мин с уклоном вверх от 0 до 20 градусов, принуждение к бегу осуществляется электрическим раздражением, напряжение подается на металлическую сетку, расположенную на задней стенке камеры. Мыши на дорожке были изолированы друг от друга стенками из оргстекла. Покрытие движущейся ленты имеет резиновую шероховатую поверхность. Сверху дорожка закрывается прозрачной крышкой из оргстекла. Вид дорожки сверху и сбоку представлен на рисунках 4,5.



Рисунок 4 – Беговая дорожка для мышей вид сверху

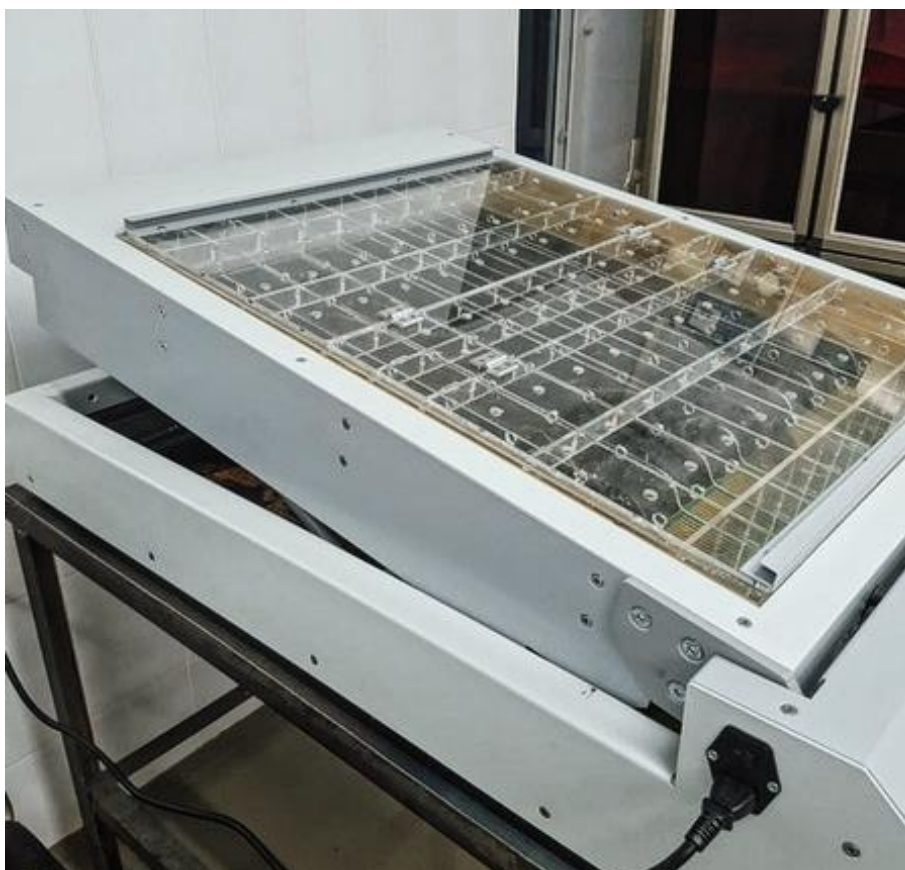


Рисунок 5 – Беговая дорожка для мышей вид сбоку

Принудительная физическая нагрузка проводилась в течение 4 недель по следующей схеме (рисунок 6):

1-я неделя:

День 1 – 10 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 2 – 20 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 3 – 30 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 4 – 40 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 5 – 50 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 6 – 60 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

2-я неделя:

60 минут в день, 15 м/мин, подъем 5 градусов.

3-я неделя:

60 минут в день, 16 м/мин, подъем 10 градусов.

4-я неделя:

60 минут в день, 18 м/мин, подъем 10 градусов.

Такой режим построения тренировок позволяет сформировать у животных адекватную переносимость физических нагрузок и не приводит к срывам и патологическим повреждениям.

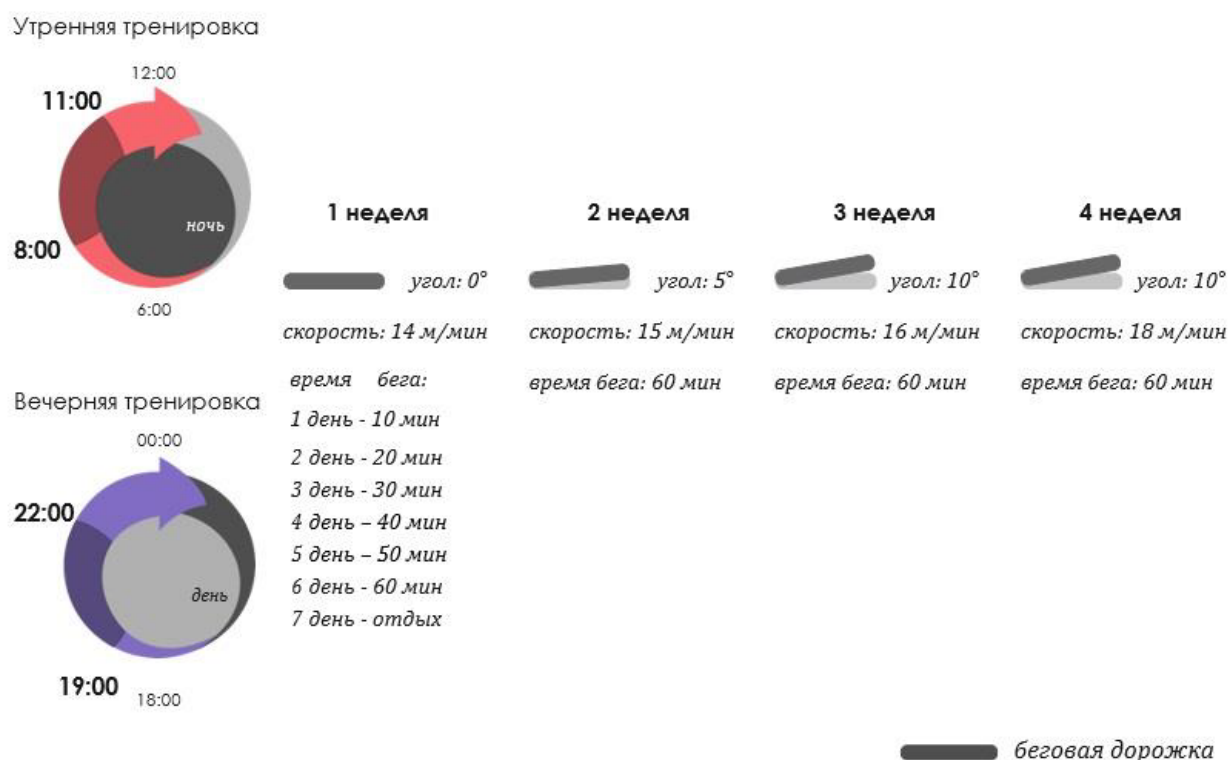


Рисунок 6 – Схема принудительной физической нагрузки мышей

2.2.3 Измерение веса тела

В течение всего эксперимента у мышей измеряли вес с помощью лабораторных весов серии DL-WP (ЭЙ энд ДИ, Япония). Каждая особь была измерена отдельно. Измерения проводились на 1-й, 4-ой, 8-ой, 12-ой, 13-ой и 16-й неделях. Мышам не давали корм в течение 4 часов, сохраняя свободный доступ к воде, затем проводили взвешивание.

2.2.4 Определение концентрации миокинов методом иммуноферментного анализа

Образцы крови собирались с помощью пункции хвостовой вены в капиллярные пробирки Microvette Sarstedt (Германия) 200 мкл с КЗЭДТА. Центрифугирование образцов проводилось сразу после забора крови в течение 6 мин при 10000 об/мин при 4°C. Центрифугирование образцов крови проводилось при помощи лабораторной центрифуги Microfuge 16 с ротором FX 241.5P (Beckman Coulter, США). Плазма хранилась в замороженном виде при температуре –80°C не более месяца.

Концентрации инсулина в плазме крови мышей определялась иммуноферментным методом с помощью набора Ultra sensitive mouse insulin ELISA Kit (CrystalChem, США). Для анализа использовались планшеты с общим числом плоскодонных лунок 96 (размер планшета 12x8 лунок). Все образцы разливались в двух экземплярах. Разведение образцов производилось в соответствии с инструкцией. Инкубация производилась на термошейкере для планшетов PST-60HL (Biosan, Латвия). Процедура промывки осуществлялась при помощи промывочного устройства Anthos Fluido 2 (Biochrom, Великобритания).

Измерение оптической плотности образцов проводилось при помощи микропланшетного спектрофотометра модель Anthos 2010 с фильтрами (400-750 нм) и программой ADAP+ (Biochrom, Великобритания). Для подготовки стандартов применялось серийное разведение высококонцентрированных растворов белков, прилагаемых в наборах. Расчет оптической плотности образцов производился при длине волны 450 нм, референсная длина волны 620 нм.

2.2.5 Метод статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического анализа STATISTICA –10.

Для описания полученных количественных данных использовали следующие параметры распределения: Valid N (объем выборки), Mean (выборочное среднее значение), Standard Deviation (выборочное стандартное отклонение), форма записи $\bar{X} \pm \sigma$.

Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону распределения, был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Выборки не подчинялись нормальному закону распределения.

Для определения достоверных различий между сравниваемыми параметрами использовались критерии сравнения, подобранные с учетом соответствия условиям их выбора.

Для проведения статистического метода использовался U-критерий Манна-Уитни. Критерий представляет собой непараметрическую альтернативу t-критерия для независимых выборок. Преимущество его заключается в возможности отказаться от предположения нормальности распределения и одинаковых дисперсий.

3 Результаты исследования

3.1 Исследование веса тела экспериментальных животных при предъявлении физических нагрузок в условиях моделирования сахарного диабета второго типа

В результате применения высокожировой диеты у мышей экспериментальных групп сформировался избыточный вес тела. Динамика изменения веса групп, без физической активности представлена на рисунке 7.

Вес тела у мышей, находящихся на высокожировой диете и не подвергавшихся физической активности на 1-ой неделе эксперимента у молодых мышей составила 19,78 г, на 16 неделе – 45,23 г, у возрастных – 30,62 г и 45,58 г, соответственно. В контрольных группах у молодых мышей масса в конце эксперимента составила – 31,02 г, у возрастных – 32,82 г.

Динамика изменения массы тела прослеживается во всех группах примерно одинаковая, что объясняется естественным физиологическим ростом мышей.

Динамика изменения веса тела у репродуктивных мышей контрольной группы в течение эксперимента представлена на рисунке 8. Динамика прослеживается во всех группах примерно одинаковая. Вес продолжает незначительно увеличиваться и во время применения ФН, что объясняется физиологическим ростом мышей репродуктивного периода.

При этом достоверно ниже вес у группы мышей, подвергающихся физнагрузкам в утреннее время по сравнению с мышами без физических нагрузок.

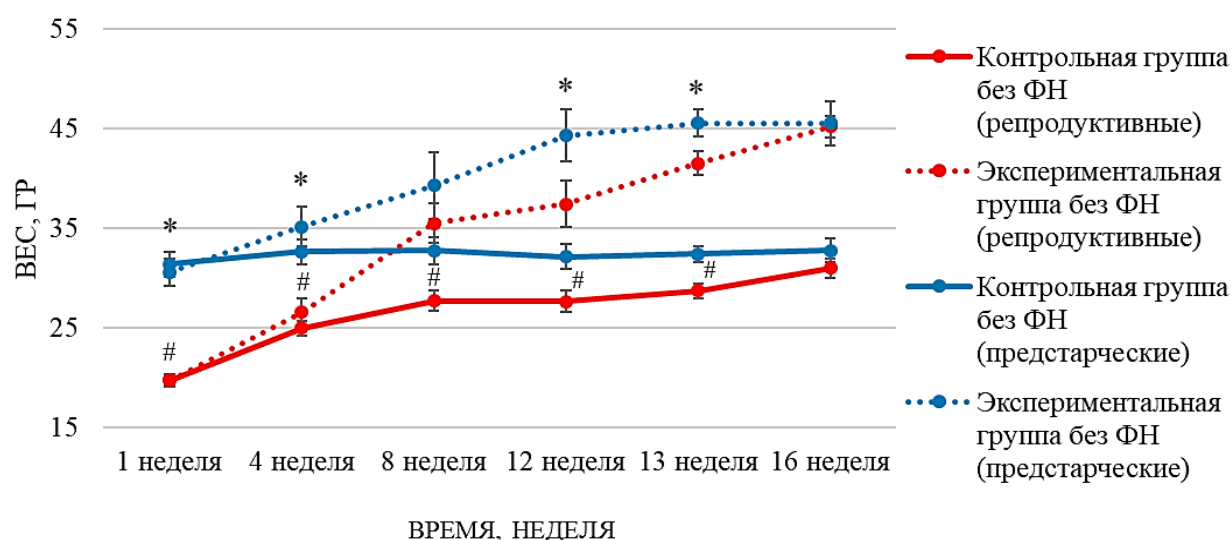


Рисунок 7 – Динамика изменения веса тела молодых мышей и мышей предстарческого возраста

Примечание: ФН – физическая нагрузка

– статистически значимые различия контрольных групп молодых мышей и мышей предстарческого возраста ($p < 0,05$).

* – статистически значимые различия экспериментальных групп молодых мышей и мышей предстарческого возраста ($p < 0,05$).

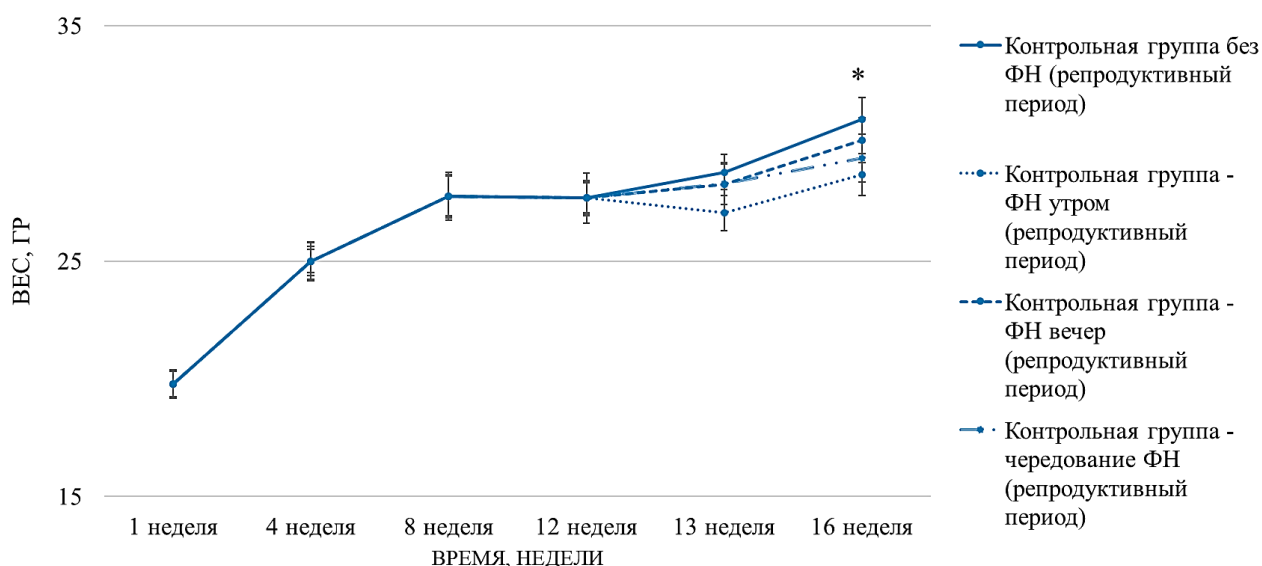


Рисунок 8 – Динамика изменения веса тела у молодых мышей контрольной группы в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* – статистически значимые различия контрольной группы, не подвергавшихся ФН и чередующейся ФН ($p < 0,05$).

На рисунке 9 представлена динамика изменения веса тела у экспериментальной группы молодых мышей в течение эксперимента. В экспериментальной группе мышей, подвергавшихся физической нагрузке с чередованием времени суток, наблюдается достоверное снижение массы тела. Статистически значимые отличия различия экспериментальной группы без ФН наблюдаются с 13 недели с группой мышей, тренирующихся с чередованием ФН ($p < 0,05$). И на 16 неделе статистически значимые различия наблюдаются у группы мышей без ФН.

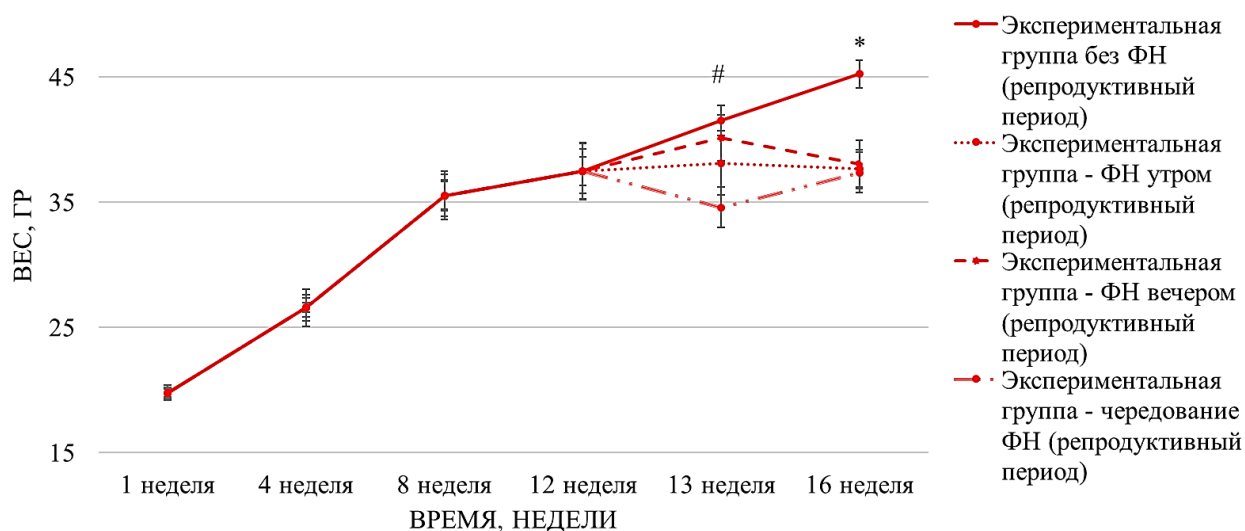


Рисунок 9 – Динамика изменения веса тела у экспериментальной группы молодых мышей в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

– статистически значимые различия экспериментальной группы молодых мышей не подвергавшихся ФН с группой мышей с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

* – статистически значимые различия экспериментальной группы молодых мышей без ФН ($p < 0,05$).

На рисунке 10 представлена динамика изменения веса тела у контрольной группы мышей предстарческого возраста. В контрольной группе мышей, подвергавшихся физическим нагрузкам, наблюдается снижение веса тела с 12 недели эксперимента. Статистически значимые различия наблюдаются на 16 неделе у контрольной группы без ФН с группой мышей, тренирующихся утром ($p < 0,05$).

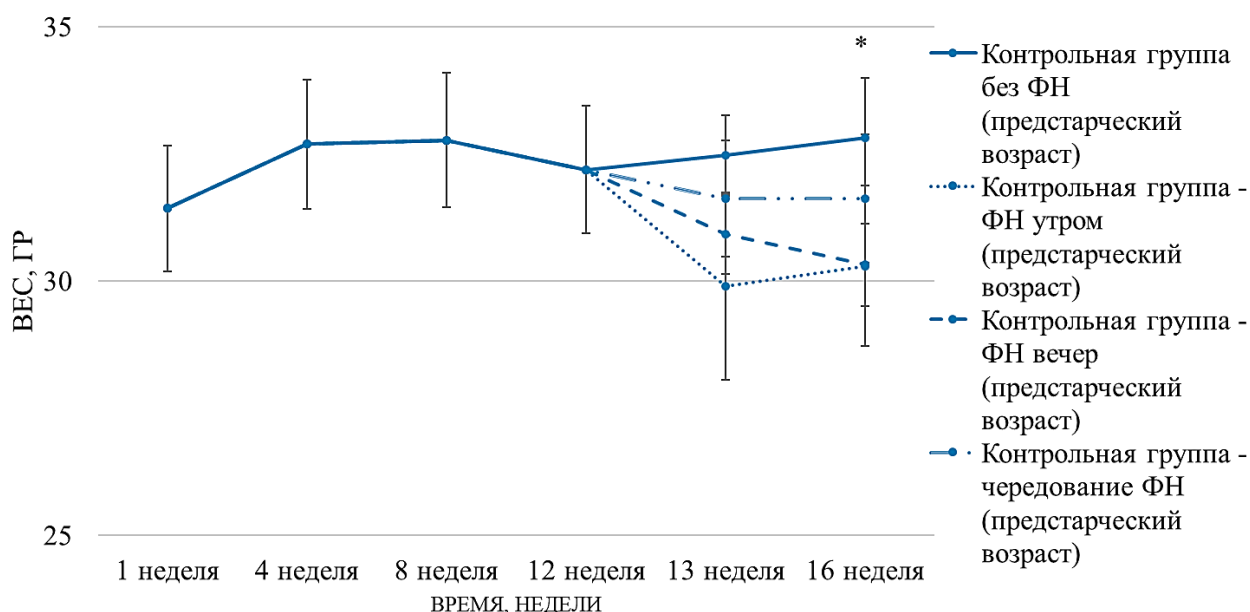


Рисунок 10 – Динамика изменения веса тела у контрольной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* статистически значимые различия контрольной группы репродуктивных мышей без ФН с мышами, которым предъявлялась ФН утром ($p < 0,05$).

Динамика изменения веса тела у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента представлена на рисунке 11.

В экспериментальной группе предстарческих мышей с чередующейся ФН наблюдается снижение веса с 12 недели.

Статистически значимые различия наблюдаются на 13 неделе у контрольной группы мышей предстарческого возраста без ФН с мышами,

тренирующимися утром и группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$). Также у контрольной группы мышей предстарческого возраста без ФН с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

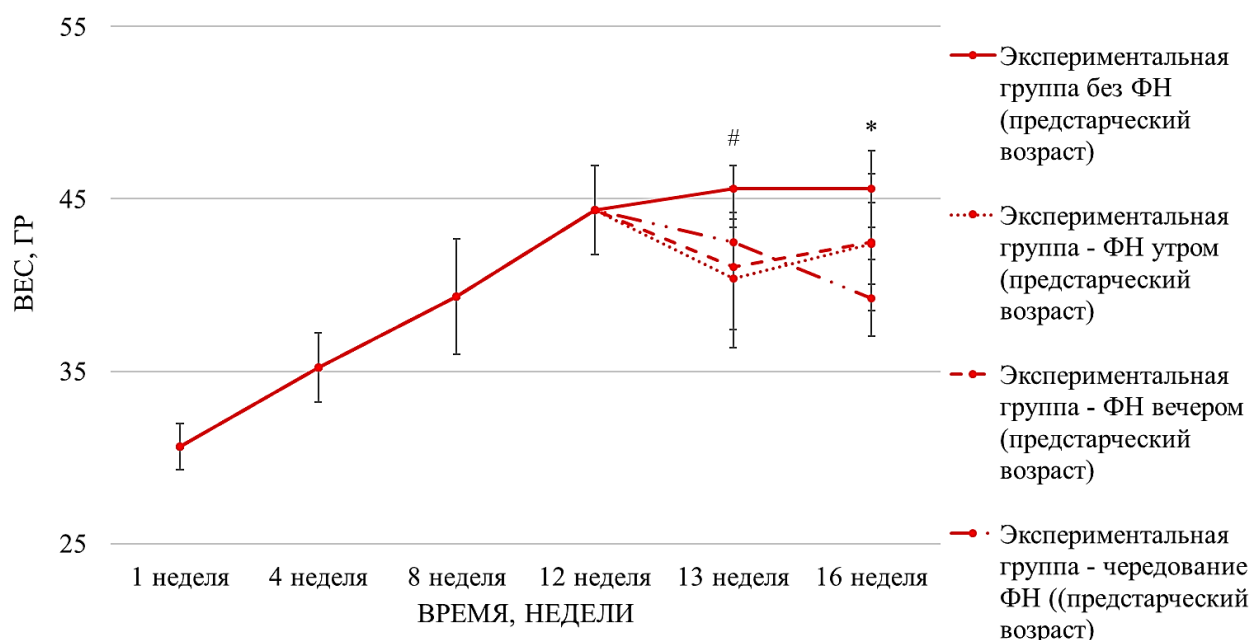


Рисунок 11 – Динамика изменения веса тела у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* p_1 – статистически значимые различия контрольной группы предстарческих мышей без ФН с мышами, которым предъявлялась ФН утром и группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

p_2 – статистически значимые различия контрольных групп предстарческих мышей без ФН с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

3.1 Исследование выработки миокинов у экспериментальных животных при предъявлении циклической физической нагрузки с учетом возрастных аспектов в условиях моделирования сахарного диабета второго типа

На рисунке 12 представлена концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) у молодых мышей контрольной группы в течение эксперимента. Статистически значимые различия наблюдаются у контрольной группы мышей репродуктивного периода тренирующейся утром с мышами, тренирующимися вечером и группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

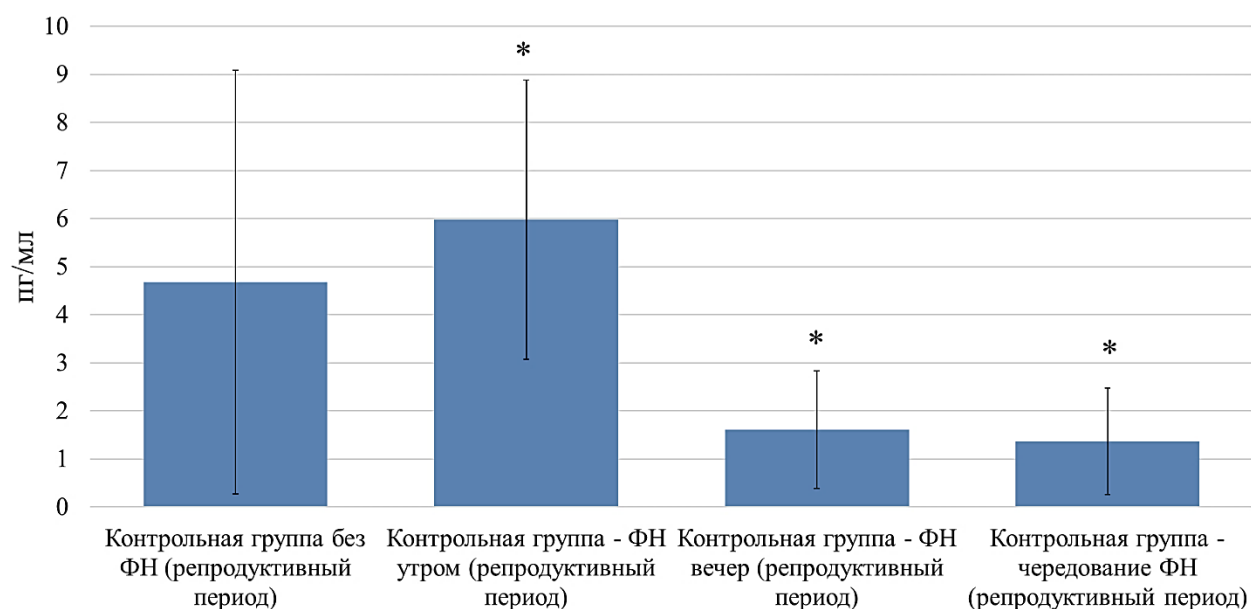


Рисунок 12– Концентрация ИЛ-6 у молодых мышей контрольной группы в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* – статистически значимые различия контрольной группы мышей репродуктивного периода, которым предъявлялась ФН утром с мышами, которым предъявлялась ФН вечером и группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

Концентрация ИЛ-6 у молодых мышей экспериментальной группы в течение эксперимента представлена на рисунке 13. Статистически значимые различия наблюдаются у экспериментальной группы мышей репродуктивного периода, которым предъявлялась ФН вечером с мышами, которым предъявлялась ФН утром и группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

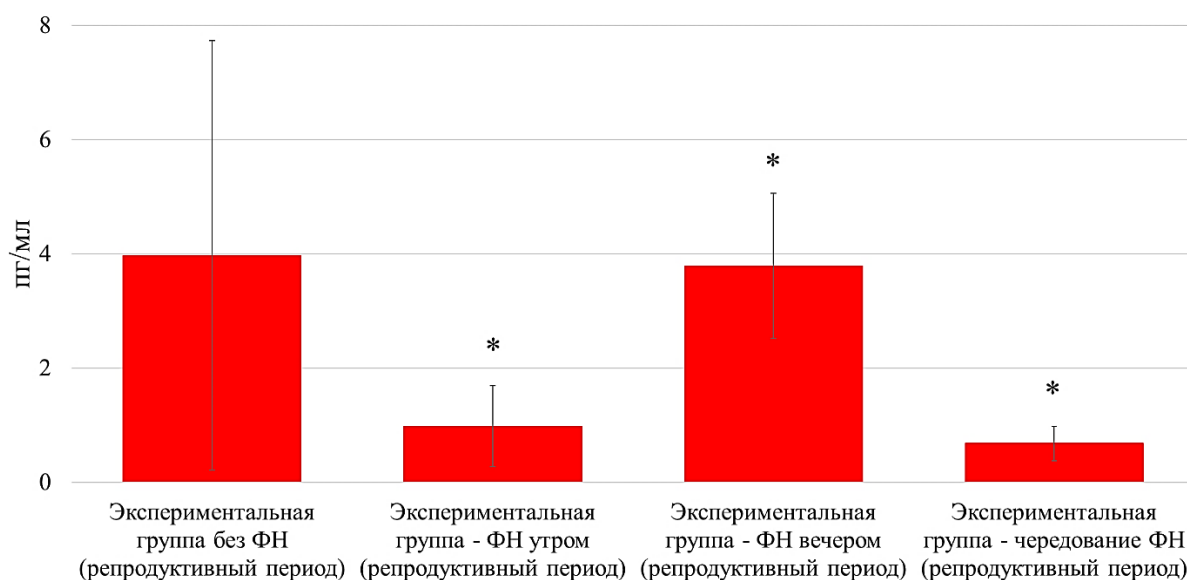


Рисунок 13 – Концентрация ИЛ-6 у молодых мышей экспериментальной группы в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* – статистически значимые различия экспериментальной группы мышей репродуктивного периода, которым предъявлялась ФН вечером с мышами, которым предъявлялась ФН утром и группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

На рисунке 14 изображена концентрация ИЛ-6 у мышей предстарческого возраста контрольной группы в течение эксперимента. Статистически значимые различия наблюдаются у контрольной группы мышей репродуктивного периода, которым предъявлялась ФН вечером с мышами, которым предъявлялась ФН утром и группой мышей, без ФН ($p < 0,05$).

На рисунке 15 представлена концентрация ИЛ-6 у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента. Статистически значимые различия наблюдаются у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста без ФН с группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

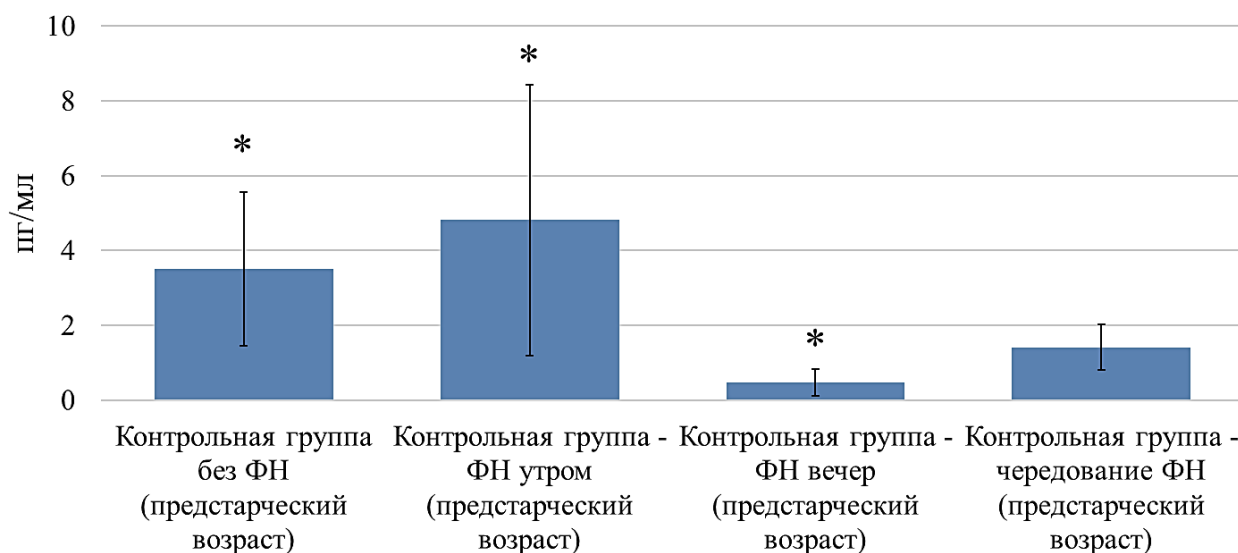


Рисунок 14— Концентрация ИЛ-6 у контрольной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* – статистически значимые различия у контрольной группы мышей предстарческого возраста, которым предъявлялась ФН вечером с мышами, которым предъявлялась ФН утром и группой мышей, без ФН ($p < 0,05$).

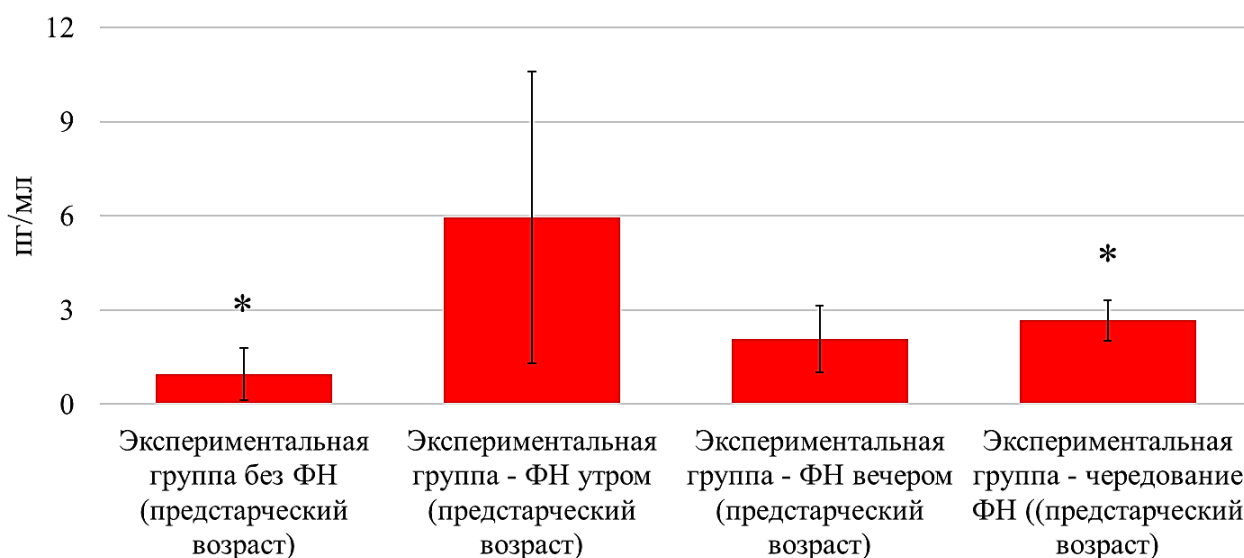


Рисунок 15 – Концентрация ИЛ-6 у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* – статистически значимые различия у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста без ФН с группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

На рисунке 16 представлена концентрация интерлейкина-15 (ИЛ-15) у молодых мышей контрольной группы в течение эксперимента. Статистически значимых отличий не наблюдалось.

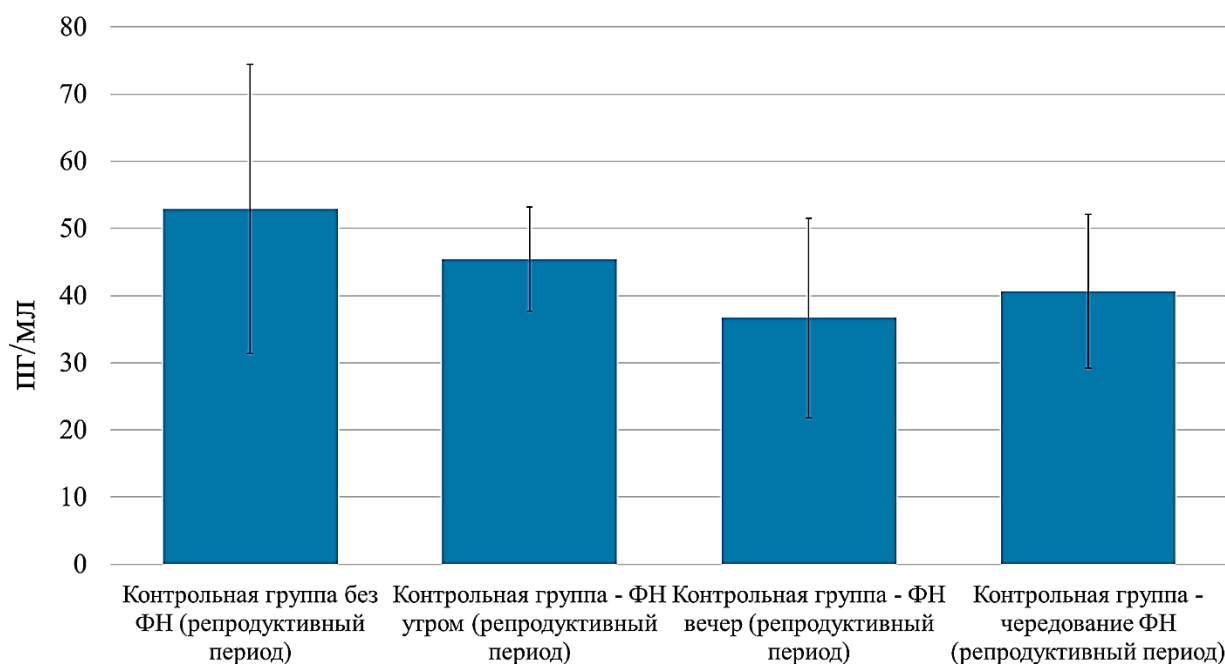


Рисунок 16 – Концентрация ИЛ-15 у молодых мышей контрольной группы в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

На рисунке 17 представлена концентрация ИЛ-15 у молодых мышей экспериментальной группы в течение эксперимента. Статистически значимые различия наблюдаются у экспериментальной группы мышей репродуктивного периода без ФН с мышами, тренирующимися вечером ($p < 0,05$).

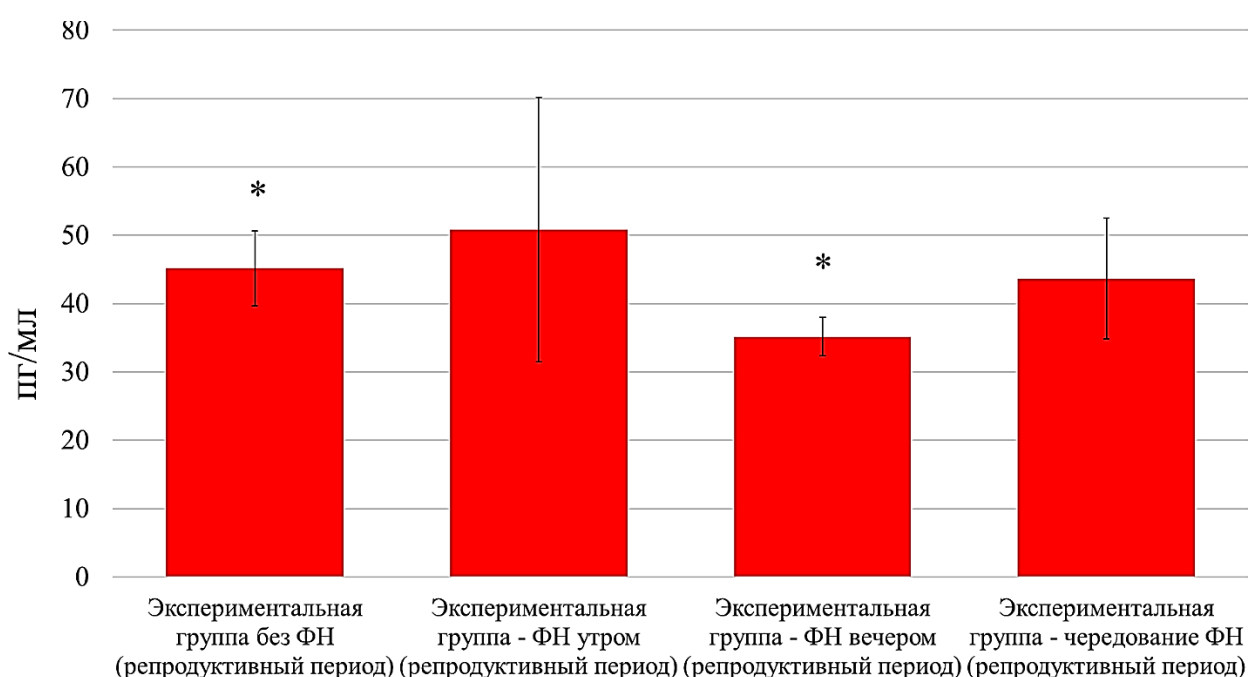


Рисунок 17 – Концентрация ИЛ-15 у молодых мышей экспериментальной группы в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* – статистически значимые различия у экспериментальной группы мышей репродуктивного периода без ФН с мышами, которым предъявлялась ФН вечером ($p < 0,05$).

На рисунке 18 представлена концентрация ИЛ-15 у контрольной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента. Статистически

значимые различия наблюдаются у контрольной группы мышей предстарческого возраста без ФН с мышами, которым предъявлялась ФН вечером ($p < 0,05$).

На рисунке 19 представлена концентрация ИЛ-15 у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента. Статистически значимые различия наблюдаются у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста без ФН с группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

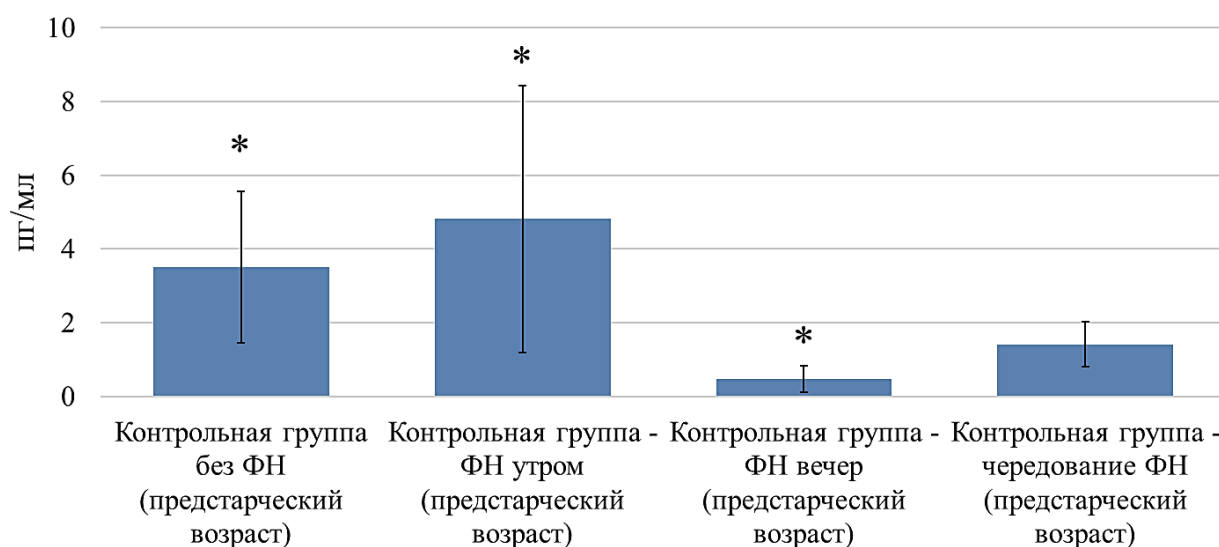


Рисунок 18 – Концентрация ИЛ-15 у контрольной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* – статистически значимые различия у контрольной группы мышей предстарческого возраста, которым предъявлялась ФН вечером с мышами, без ФН и группой мышей, которым предъявлялась ФН утром ($p < 0,05$).

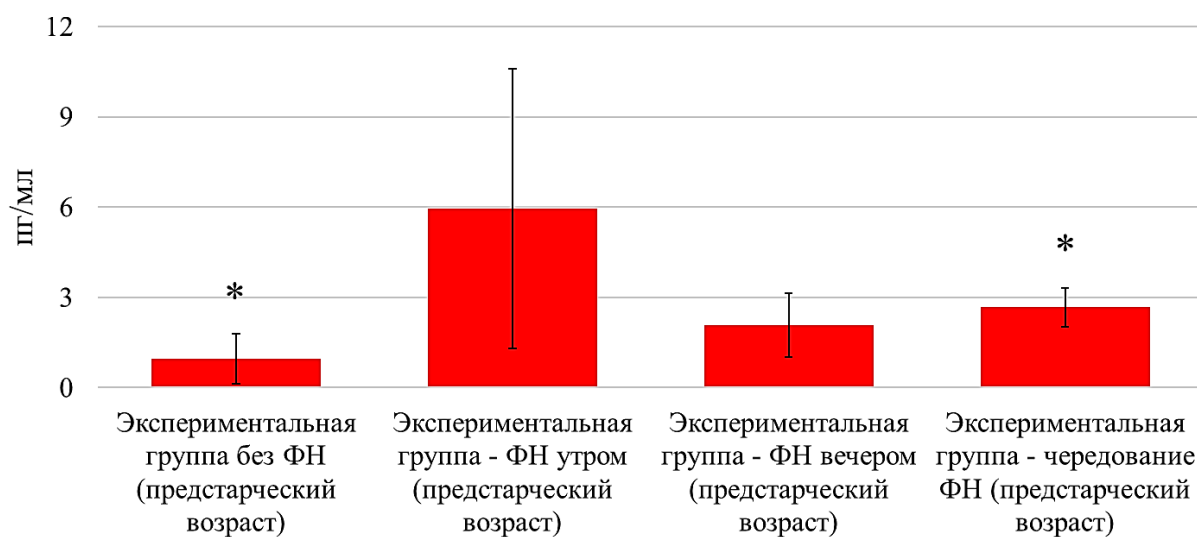


Рисунок 19 – Концентрация ИЛ-15 у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста в течение эксперимента

Примечание: ФН – физическая нагрузка

* – статистически значимые различия у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста без ФН с группой мышей, с чередующейся ФН ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физические нагрузки и снижение массы тела полезны не только для профилактики сахарного диабета, но и для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, преждевременной смерти больных СД2.

В научной литературе отражены проблемы влияния дозированной физической нагрузки на здоровье людей, страдающих сахарным диабетом. На данный момент помимо медикаментозной терапии, физические нагрузки входят в комплекс профилактики сахарного диабета 2 типа, но требуется разработка по дозированию физической активности и двигательной активности при этом заболевании, так как не до конца проведена оценка необходимых доз, продолжительности и регулярности физических нагрузок, способных оказывать только положительное влияние на здоровье больного.

ВЫВОДЫ

1. Избыток жиров и углеводов в пище (свыше 56%) приводит к увеличению веса тела экспериментальных групп мышей, формированию ожирения.

2. Концентрация интерлейкина-6 у всех исследуемых групп мышей снижалась при физических нагрузках при чередовании времени суток их предъявления, также снижалась у экспериментальной группы мышей предстарческого возраста без физических нагрузок.

3. Концентрация интерлейкина-15 в контрольной и экспериментальной группе мышей репродуктивного периода достоверно выше, чем в контрольной и экспериментальной группе мышей предстарческого возраста.

4. Ежедневная циклическая физическая нагрузка приводит к снижению массы тела. Физические нагрузки в репродуктивном периоде в большей степени способствуют снижению массы тела, причем наиболее эффективны нагрузки в утреннее время. Физические нагрузки в предстарческом возрасте также снижают вес тела животных, наиболее эффективна нагрузка с чередованием времени суток ее проведения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М. И. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Сахарный диабет. – 2001. – № 1. – С. 28–35.
2. Богатырев С. Н. Физическая активность и риск сахарного диабета 2 типа: обзор популяционных исследований // Сахарный диабет. – 2016. – № 6. – С. 486–493.
3. Диабет. Основные факты / Всемирная организация здравоохранения. – [М.], 2021. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата обращения: 08.06.2020).
4. Драпкина О.М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 5. С. 436-440.
5. Мазю В. К. Генетические модели сахарного диабета 2 типа на мышцах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи / В. К. Мазю, Ю. С. Сидорова, А. А. Кочеткова // Вопросы питания. – 2015. – № 6. – С. 63-68.
6. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник / Т. В. Абрашова, Я. А. Гущин, М. А. Ковалева [и др.]; под ред. В. Г. Макарова, М. Н. Макарова. – СПб.: Изд-во «Лема», 2013. – 116 с.
7. A prospective study of cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes in women / X. Sui, S. Hooker, I. Lee [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, is. 2. – P. 550–555.
8. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running / K. Ostrowski, C. Hermann, A. Bangash [et al.] // Physiol. – 1998. – Vol. 513. – P. 889–894.
9. Alla A. S. Effects of Aerobic Exercise on Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes in Taif, Saudi Arabia // Acta scientific nutritional health. – 2019. – Vol. 3. – P. 95–98.

10. Animal Models in Diabetes Research, Methods in Molecular Biology / H. G. Joost, H. Al-Hasani, A. Schurmann [et al.] // Springer Science + Business Media, LLC. – 2012. – Vol. 933. – 325 p.
11. Bakken J. UAB research shows Type 2 diabetes remission is possible through diet, exercise // The University of Alabama at Birmingham. – 2012. – URL: www.uab.edu/news/research/item/3008-uab-research-shows-type-2-diabetes-remission-is-possible-through-diet-exercise (дата обращения 12.06.2020).
12. Cardiorespiratory fitness and incident diabetes: the FIT (Henry Ford Exercise Testing) project / S. Juraschek, M. Blaha, R. Blumenthal [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38. – P. 1075–1081.
13. Catoire M. The search for exercise factors in humans / M. Catoire, S. Kersten // Faseb J. – 2015. – Vol. 29. – P. 1615–1628.
14. Combined resistance and aerobic exercise training reduces insulin resistance and central adiposity in adolescent girls who are obese: randomized clinical trial / L. Bharath, W. Choi, J. Cho [et al.] // Eur J Appl Physiol. – 2018. – Vol. 118. – P. 1653–1660.
15. Combined training reduces subclinical inflammation in obese middle-age men / D. T. Brunelli, M. P. Chacon-Mikahil, A.F. Gaspari [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. – 2015. – Vol. 47. – P. 2207–2215.
16. Eaton M. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle / M. Eaton, C. Granata, J. Barry [et al.] // J. Sport Health Sci. – 2018. – Vol. 7. – P. 191–196.
17. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes / R. Hamman, R. Wing, S. Edelstein [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 2102–2107.
18. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes / D. Cuff, G. Meneilly, A. Martin [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 2977–2982.

19. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in Type 2 diabetes / R. Sigal, G. Kenny, N. Boule [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol. 147. – P. 357–369.
20. Endurance training enhances skeletal muscle interleukin-15 in human male subjects / A. Rinnov, C. Yfanti, S. Nielsen [et al.] // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 45. – P. 271–278.
21. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial / A.S. Wedell-Neergaard, L. L. Lehrskov, R. H. Christensen [et al.] // *Cell Metab.* – 2019. – Vol. 29. – P. 844–855.
22. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging / J.D. Crane, L. G. MacNeil, J. S. Lally [et al.] // *Aging Cell.* – 2015. – Vol. 14. – P. 625–634.
23. IL-15 overexpression promotes endurance, oxidative energy metabolism, and muscle PPARdelta, SIRT1, PGC-1alpha, and PGC-1beta expression in male mice / L. S. Quinn, B. G. Anderson, J. D. Conner, T. Wolden-Hanson // *Endocrinology.* – 2013. – Vol. 154. – P. 232–245.
24. IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2012. – Vol. 122, is. 4. – P. 143–159.
25. Interleukin-15 administration improves diaphragm muscle pathology and function in dystrophic mdx mice / L. J. Harcourt, A. G. Holmes, P. Gregorevic [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 166. – P. 1131–1141.
26. Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats / N. Carbo, J. Lopez-Soriano, P. Costelli [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 83. – P. 526–531.
27. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer / J. C. Steel, T. A. Waldmann, J. C. Morris // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 33. – P. 35–41.

28. Is a longterm aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? / S. Balducci, F. Leonetti, U. Di Mario [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 841–842.
29. Koopmans S. Considerations on pig models for appetite, metabolic syndrome and obese type 2 diabetes: From food intake to metabolic disease – S. Koopmans, T. Schurmann // *Eur J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 759. – P. 231–239.
30. Krolopp J. E. IL-15 activates the Jak3/STAT3 signaling pathway to mediate glucose uptake in skeletal muscle cells / J. E. Krolopp, S. M. Thornton, M. J. Abbott // *Front. Physiol*. – 2016. – Vol. 7. – 626 p.
31. Kumar S. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents / S. Kumar, R. Singh, N. Vasudeva // *Cardiovasc Diabetol*. – 2012. – Vol. 11. – P. 34–38.
32. Lee J. H. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function / J. H. Lee, H. S. Jun // *Front. Physiol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 42–45.
33. Lee J.H. Role of Myokines / J.H. Lee, H.S. Jun // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 13. – P. 1–9.
34. Nadeau L. Interleukin-15 as a myokine: mechanistic insight into its effect on skeletal muscle metabolism / L. Nadeau, C. Aguer // *Appl Physiol Nutr Metab*. – 2019. – Vol. 44, is. 3. – P. 229–238.
35. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders / L. S. Quinn, B. G. Anderson, R. H. Drivdahl // *Exp. Cell Res*. – 2002. – Vol. 280. – P. 55–63.
36. Pedersen B. K. Muscles and their myokines // *J. Exp. Biol*. – 2012. – Vol. 214. – P. 337–346.
37. Physical Activity in the Prevention of Type 2 Diabetes: The Finnish Diabetes Prevention Study / D. Laaksonen, J. Lindstrom, T. Lakka [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 54. – P. 158–165.
38. Physical activity, cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes in a prospective study of men / J. Sieverdes, X. Sui, D. Lee [et al.] // *Br J Sports Med*. – 2010. – Vol. 44. – P. 238–244.

39. Pistilli E. E. Systemic elevation of interleukin-15 in vivo promotes apoptosis in skeletal muscles of young adult and aged rats / E. E. Pistilli, S. E. Alway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 373. – P. 20–24.
40. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland / J. Eriksson, J. Lindstrom, T. Valle [et al.] // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 42. – P. 793-801.
41. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6 / A. Steensberg, G. Osada, T. Sacchetti // *Physiol.* – 2000. – Vol. 529. – P. 237–242.
42. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W. Knowler, E. Barrett-Connor, S. Fowler [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 393–403.
43. Sabaratnam R. Intact regulation of muscle expression and circulating levels of myokines in response to exercise in patients with type 2 diabetes / R. Sabaratnam, A. J. Pedersen, J. M. Kristensen [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2018. – Vol. 6. – 64 p.
44. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? / B. K. Pedersen, A. K. Steensberg, C. Fischer [et al.] // *Muscle Res. Cell.* – 2003. – Vol. 24. – P. 113–119.
45. Serum IL-15 and IL-15R α levels are decreased in lean and obese physically active humans / A. Pérez-López, D. Valadés, C. Vázquez Martínez [et al.] // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2018. – Vol. 28. – P. 1113–1120.
46. Stoklasek T.A. Combined IL-15/IL-15R α immunotherapy maximizes IL-15 activity in vivo / T. A. Stoklasek, K. S. Schluns, L. Lefrançois // *Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 6072–6080.
47. The effect of combined aerobic and resistance exercise on vascular function in type 2 diabetes / A. Maiorana, G. O'Driscoll, C. Cheetham [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – № 38. – P. 860–866.

48. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes / S. Tokmakidis, C. Zois, K. Volaklis [et al.] // *Eur J Appl Physiol*. – 2004. – Vol. 92. – P. 437–442.
49. The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. Academic Press / M. Suckow, K. Stevens, R. Wilson [et al.] // Elsevier, 2012. – 1228 p.
50. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John // *Biochim Biophys Acta*. – 2011. Vol. 1813, is. 5. – P. 878-888.
51. Twice weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older man with type 2 diabetes / J. Ibanez, M. Izquierdo, I. Arguelles [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 662–667.
52. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? / Y. Tamura, K. Watanabe, T. Kantani // *Endocrine*. – 2012. – Vol. 58. – P. 211–215.
53. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: Is IL-15 an endocrine mediator of the benefit effects of endurance exercise? / Y. Tamura, K. Watanabe, T. Kantani [et al.] // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 58. – P. 211–215.
54. Villar-Fincheira P. Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease / Villar-Fincheira P., Sanhueza-Olivares Fernanda, Norambuena-Soto Ignacio // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2021. – Vol. 8. – 79 p.
55. Wei M. The Association between Cardiorespiratory Fitness and Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus in Men // *Annals of Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 130. – P. 89–93.
56. Williams P. Effects of Statin Therapy on Exercise Levels in Participants in the National Runners' and Walkers' Health Study / P. Williams, P. Thompson // *Mayo Clin Proc*. – 2015. – Vol. 90. – P. 1338–1347.

57. Zhao C. Analysis on the Effect of Individualized Aerobic Exercise Intervention for Teenagers with Type 2 Diabetes // The Open Biomedical Engineering Journal. – 2015. – Vol. 9. – P. 262–265.

Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: Morrozova Olya

Проверяющий: Morrozova Olya (olyasechko696@gmail.com / ID: 5842824)

Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - users.antiplagiat.ru

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 39

Начало загрузки: 11.06.2021 05:59:40

Длительность загрузки: 00:00:01

Имя исходного файла: Сечко плагиат.pdf

Название документа: Сечко плагиат

Размер текста: 51 кБ

Символов в тексте: 52608

Слов в тексте: 6293

Число предложений: 229

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 11.06.2021 05:59:42

Длительность проверки: 00:00:01

Комментарии: не указано

Модули поиска: Интернет

ЗАИМСТВОВАНИЯ

7,81%

САМОЦИТИРОВАНИЯ

0%

ЦИТИРОВАНИЯ

0%

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

92,19%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.

Самоцитирования — доля фрагментов текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа, по отношению к общему объему документа.

Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.

Заимствования, самоцитирования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	3,64%	3,64%	Распечатать статью https://endojournals.ru	11 Авг 2017	Интернет	26	26
[02]	2,47%	2,47%	http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/services/Download/vital:9953/SOURCE01 http://vital.lib.tsu.ru	24 Янв 2020	Интернет	11	11
[03]	1,71%	1,71%	https://esu.citis.ru/dissertation/KT9DZ7RWMIQTZ0P36K7JNRZ3 https://esu.citis.ru	20 Мар 2018	Интернет	3	3

Морозова О.А.