

DOI: 10.26693/jmbs05.03.179

УДК 577.124.8:616.379-008.64:613.731

Горбач Т. В.¹, Бутко Я. О.², Мартинова С. М.¹, Яхно Ю. Є.¹

ВПЛИВ ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ ТА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

¹Харківський національний медичний університет, Україна²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

biochem15@ukr.net

У дослідженні приймали участь 40 пацієнтів віком 40-55 років (12 чоловіків і 28 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Харкова, а також в клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України" з клінічно встановленим діагнозом - цукровий діабет 2 типу. Тривалість захворювання коливалася від 3 до 5 років. У всіх пацієнтів була субкомпенсація показників вуглеводного обміну, індекс маси тіла складав від 24,5 до 38 кг/м². В якості цукрознижувального препарату всі пацієнти отримували метформін. Контрольну групу склали 15 здорових людей аналогічного віку (6 чоловіків і 9 жінок).

При опитуванні пацієнтів було встановлено, що всі вони ведуть малорухливий спосіб життя (проходять в день не більше 1,5 км), не займаються фізичними вправами, багато часу проводять за комп'ютером. У зв'язку з цим пацієнтам було запропоновано збільшити рухову активність для підвищення ефективності лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету 2 типу. У результаті після виписки зі стаціонару більшість хворих займалися спортом протягом 6 місяців. 10 осіб (жінки) зайнялися пілатесом (тривалість заняття 1 година), 15 осіб (5 чоловіків і 10 жінок) займалися "шведською" ходьбою. Решта пацієнтів не змінили звичного способу життя.

Обстеження пацієнтів показало, що біохімічні показники крові та слини цих хворих під впливом фізичної активності значно покращились. Відомо, що м'язова діяльність призводить до збільшення кількості міокінів, імовірно внаслідок цього у хворих відмічено підвищення концентрації ІЛ-10 і ІЛ-6, зниження концентрації ІЛ-1β і ФНП-α в слині хворих на цукровий діабет 2 типу, величина змін пропорційна тривалості навантаження. Рухова активність призвела до зниження ступеня інсулінорезистентності (індексу НОМА), підвищення секреції інсуліну, нормалізації показників вуглеводного обміну (зни-

ження рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну) в крові хворих на цукровий діабет 2 типу. Поліпшення більш виражені у пацієнтів, які займалися «шведською» ходьбою.

Ключові слова: цукровий діабет, рухова активність, інтерлейкіни, інсулін, глікозильований гемоглобін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках НДР «Біохімічні механізми розвитку дисметаболических процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища», № держ. реєстрації 0115U000240.

Вступ. Цукровий діабет дуже поширене захворювання нашого століття, яке призводить до сліпоты та ниркової недостатності [1, 2]. ЦД2 приходиться в середньому на 80% від загальної кількості хворих [3]. Частіше він розвивається в зрілому віці, але в наш час зустрічається і серед дітей [4]. Дефіцит інсуліну у таких хворих розвивається поступово, з віком, на фоні різних факторів (ожиріння, гіподинамія, деякі особливості харчування та ін.) [5, 6]. Нестача інсуліну в організмі поступово посилюється і призводить до виникнення вираженої (абсолютної) інсулінової недостатності, яка потребує призначення хворим препаратів інсуліну [6].

Широка поширеність цукрового діабету, висока інвалідизація і рання летальність зумовлюють актуальність досліджень, спрямованих на вивчення тонких механізмів розвитку ЦД2 і розробку нових методів лікування. У наш час увагу багатьох дослідників привертає питання про участь цитокінів в механізмі розвитку цукрового діабету та його ускладнень [7].

Встановлено, що вагома роль у механізмі інсулінової недостатності належить ІЛ-1β, а в розвитку інсулінорезистентності ФНП-α і ІЛ-6. При проведенні клінічних досліджень виявлено, що розвиток ускладнень ЦД пов'язано з підвищенням рівня ІЛ-1, ФНО-α, ІЛ-6, ІЛ-8 [8, 9]. Завдяки працям

В. Pedersen і співавторів було встановлено, що на вміст цих інтерлейкінів у сироватці крові впливають міокіни - гормоноподібні речовини, які секретуються у кров під час м'язової діяльності та мають регуляторний вплив на обмін речовин [10, 11]. У зв'язку з цим було висунуто припущення про те, що одним із способів профілактики ЦД і корекції метаболізму у хворих на ЦД може бути рухова активність. Однак, експериментальних досліджень про вплив фізичних навантажень на метаболічні показники у хворих ЦД2 дуже мало.

Тому **метою даної роботи** було вивчення вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α , а також показників вуглеводного обміну в сироватці крові пацієнтів з ЦД2 при різному рівні їх рухової активності.

Матеріали та методи дослідження. У ході дослідження дотримувались основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, та вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У дослідженні приймали участь 40 пацієнтів віком 40-55 років (12 чоловіків і 28 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Харкова, а також в клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України" з клінічно встановленим діагнозом - цукровий діабет 2 типу. Тривалість захворювання коливалася від 3 до 5 років. У всіх пацієнтів була субкомпенсація показників вуглеводного обміну, індекс маси тіла складав від 24,5 до 38 кг/м². Критерії виключення з дослідження: вік понад 55 років, наявність у пацієнтів хронічної ниркової, печінкової або серцевої недостатності, гіпотиреозу, загострення супутніх хронічних захворювань, важкий перебіг ішемічної хвороби серця (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда), зловживання алкоголем. В якості цукрознижувального препарату всі пацієнти отримували метформін. Контрольну групу склали 15 здорових людей аналогічного віку (6 чоловіків і 9 жінок). Всі пацієнти пройшли повне клініко-лабораторне обстеження, що включає, крім дослідження показників вуглеводного, ліпідного і білкового обміну у сироватці крові, вивчення вмісту деяких інтерлейкінів.

При опитуванні пацієнтів було встановлено, що всі вони ведуть малорухливий спосіб життя (проходять в день не більше 1,5 км), не займаються фізичними вправами, багато часу проводять за

комп'ютером. У зв'язку з цим з пацієнтами була проведена бесіда про можливість підвищення ефективності лікування і профілактики ускладнень ЦД за допомогою збільшення рухової активності, використовуючи заняття спортивною ходьбою, регулярні фізичні вправи, плавання, пілатес. У результаті після виписки зі стаціонару 10 осіб (жінки) стали 2 рази в тиждень відвідувати заняття пілатесом (тривалість заняття 1 година), 15 осіб (5 чоловіків і 10 жінок) зайнялися "шведською" ходьбою (не менше 4 разів на тиждень по 1,5 години). Решта пацієнтів не змінили звичного способу життя. Всім пацієнтам через 6 місяців після виписки зі стаціонару було проведено повторне (амбулаторне) дослідження біохімічних показників крові. Пацієнтам, які підвищили рухову активність, через 3 місяці після початку занять перед початком тренування і після її закінчення (одноразово) було проведено визначення інтерлейкінів у слині. Для цього пацієнтам були видані пробірки для збору слини, пояснена методика збору та зберігання слини (в термосі зі льодом). Після тренування пацієнти доставляли слину в лабораторію. Слину центрифугували (10 хвилин при 2000 об./хв), надосадову рідину використовували для біохімічних досліджень. Через 6 місяців після виписки із стаціонару та початку тренувань усім пацієнтам було знову проведено визначення вмісту інтерлейкінів, показників вуглеводного обміну у сироватці крові.

Визначення вмісту інсуліну в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів Інсулін ELISA DRG (Німеччина). Вимірювання оптичної щільності проб проводилося на імуноферментному аналізаторі STAT-FAX 303 (США).

Розрахунок індексу інсулінорезистентності в гомеостатичній моделі HOMA проводили за формулою: (HOMA-IR, од.) = (Інсулін натщесерце х глюкоза натщесерце) / 22,5.

Визначення відсотку глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) проводили спектрофотометричним методом (реакція з тіобарбітуровою кислотою) за допомогою наборів реагентів фірми "Філісіт-Діагностика" (Україна, Дніпро). Вимірювання проводили на спектрофотометрі Solar PV 12521.

Результати дослідження. У результаті проведеного дослідження у всіх пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу відмічається підвищення вмісту глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, індексу HOMA-IR у порівнянні зі здоровими пацієнтами (**табл. 1**).

Отримані дані підтверджують наявність у пацієнтів ЦД2 та свідчать про субкомпенсацію вуглеводного обміну у досліджуваних.

При вивченні вмісту інтерлейкінів встановлено, що у пацієнтів з ЦД2 достовірно підвищений вміст

Таблиця 1 – Показники вуглеводного обміну, вміст інсуліну у пацієнтів з ЦД2 при надходженні у стаціонар та у здорових людей (M±m)

Групи досліджуваних	Глюкоза натще, ммоль/л	HbA _{1c} , %	Інсулін натще, мМО/л	Індекс НОМА-IR, од
Контрольна група, n=15	4,89±0,37	5,11±0,35	8,37±0,51	1,93±0,15
Пацієнти з ЦД2, n=40	7,78±0,66 P <0,01	9,55±0,81 P <0,01	19,77±1,42 P <0,001	6,87±0,41 P <0,001

Примітка: P-достовірність відмінностей з контрольною групою.

прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1β і ФНО-α в 2,44 та 3,5 разів і знижена концентрація протизапального ІЛ-10, вірогідно підвищений рівень ІЛ-6 (табл. 2).

Таблиця 2 – Вміст прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові пацієнтів та здорових людей (M±m)

Групи пацієнтів	ІЛ-1β, пкг/мл	ФНП-α, пкг/мл	ІЛ-6, пкг/мл	ІЛ-10, пкг/мл
Контрольна, n=15	28,42± ±1,24	13,21± ±1,09	10,13± ±1,05	38,44± ±2,59
Пацієнти з ЦД2, n=40	69,44± ±3,01 P <0,001	46,24± ±2,43 P <0,001	19,27± ±1,33 P <0,01	20,75± ±1,49 P <0,01

Примітка: P-достовірність відмінностей з контрольною групою.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність позитивних кореляційних зв'язків між концентрацією ФНП-α і концентрацією глікозильованого гемоглобіну, концентрацією глюкози, концентраці-

єю інсуліну (r = + 0,67; r = + 0,78; r = 9,58; r = + 0,81, відповідно).

Виявлено також наявність кореляційних зв'язків між вмістом ІЛ-1β і концентрацією глюкози та концентрацією глікозильованого гемоглобіну (r = -0,63; r = +0,51; r = +0,85; r = +0,51; r = +0,59, відповідно).

Між концентрацією ІЛ-10 і рівнем глюкози натще, концентрацією глікозильованого гемоглобіну встановлено негативні кореляційні зв'язки (r = -0,74; r = -0,88; r = -0,55, відповідно). Дані кореляційного аналізу дозволяють зробити висновок про те, що метаболічні особливості у хворих на ЦД2 тісно пов'язані зі спектром інтерлейкінів, що дає підставу припустити можливість впливу на перебіг і розвиток захворювання за допомогою регуляції рівня інтерлейкінів. У зв'язку з цим неймовірно цікаво вивчити вплив дозованого фізичного навантаження різного характеру на вміст інтерлейкінів у сироватці крові.

Проведене вивчення вмісту інтерлейкінів 1β, 6, 10 і ФНП-α у слині хворих на ЦД2 до та після дозованого фізичного навантаження показало, що після занять пілатесом у пацієнтів у слині достовірно збільшується вміст ІЛ-10 і ІЛ-6 при відсутності достовірних змін в концентраціях ІЛ-1β і ФНП-α (табл. 3). Після спортивної ходьби в слині хворих на ЦД2 значно знижується концентрація ФНП-α, ІЛ-1β, проте відзначається значне збільшення ІЛ-10 і менш виражене підвищення ІЛ-6 (табл. 3). Отже, не тільки фізичне навантаження, але і його характер впливає на спектр інтерлейкінів в слині і, можливо, в сироватці крові.

Таблиця 3 – Вміст деяких інтерлейкінів у слині здорових людей і хворих на ЦД-2 до та після дозованого фізичного навантаження (Me [25-й перцентиль, 75-й перцентиль])

Групи обстежених	ІЛ-1β, пкг/мл	ІЛ-10, пкг/мл	ІЛ-6, пкг/мл	ФНП-α, пкг/мл
Контрольна, n=15	13,72 [11,25; 15,17]	29,48 [28,54; 30,35]	5,24 [4,73; 6,09]	7,66 [6,75; 8,11]
Пацієнти з ЦД2, низька рухова активність, n=15	32,14 [31,08; 33,57] p= 0,0091	15,41 [14,72; 16,68] p= 0,0073	12,36 [11,09; 13,79] p= 0,0068	28,81 [27,43; 29,13] p= 0,0084
Заняття в групі "пілатес", до тренування, n=10	29,12 [28,31; 30,55] p= 0,0066 p ₁ = 0,0432	19,89 [19,01; 20,44] p= 0,0077 p ₁ = 0,0376	10,14 [9,81; 11,02] p= 0,0084 p ₁ = 0,0397	25,12 [24,86; 25,97] p= 0,0065 p ₁ = 0,0455
Після заняття в групі "пілатес", n=10	29,44 [28,83; 39,11] p= 0,0037 p ₂ = 0,0363	26,13 [25,89; 26,94] p= 0,0465 p ₂ = 0,0063	14,59 [14,01; 15,12] p= 0,0091 p ₂ = 0,0411	24,58 [24,09; 25,76] p= 0,0077 p ₂ = 0,0511
Заняття спортивною ходьбою, до тренування, n=15	19,07 [18,84; 20,01] p= 0,0081 p ₁ = 0,0059	31,18 [30,95; 31,79] p= 0,0573 p ₁ = 0,0072	9,87 [9,11; 10,13] p= 0,0077 p ₁ = 0,0366	16,32 [15,89; 17,00] p= 0,0082 p ₁ = 0,0073
Після заняття спортивною ходьбою, n=15	10,34 [9,83; 11,05] p= 0,0105 p ₂ = 0,0068	37,69 [37,12; 38,23] p= 0,0076 p ₂ = 0,0161	12,38 [12,03; 13,17] p= 0,0058 p ₂ = 0,0305	10,13 [9,91; 10,86] p= 0,0198 p ₂ = 0,0089

Примітки: P- достовірність відмінностей показника з групою контролю; P₁ - достовірність відмінностей показника з групою пацієнтів з ЦД2, які не займаються фізичною культурою; P₂ - достовірність відмінностей показників у пацієнтів з ЦД2 до і після тренування.

Як видно з отриманих даних (табл. 4), систематичні заняття пілатесом та спортивною ходьбою призводять до зміни вмісту досліджуваних інтерлейкінів у слині пацієнтів з ЦД2. Так у пацієнтів, що займаються пілатесом, вже через 3 місяці з моменту початку занять достовірно (у порівнянні з групою пацієнтів з ЦД2, що не займаються фізичною культурою) знижуються концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α і підвищується концентрація ІЛ-10. У пацієнтів, що займаються «шведською» ходьбою, зміни в спектрі досліджуваних інтерлейкінів більш виражені: вміст ІЛ-1 β знижено в середньому в 1,7 рази, ФНП- α - у 1,8 рази, ІЛ-6 - в 1,3 рази, а концентрація ІЛ-10 підвищується майже в 2 рази і практично не відрізняється від його рівня в контрольній групі. Ймовірно більш значущі зміни в спектрі досліджуваних інтерлейкінів пов'язані з частотою тренувань і специфічністю навантажень.

При порівнянні результатів біохімічних досліджень у пацієнтів з ЦД 2, проведених через 6 місяців після збільшення рівня рухової активності, встановлено, що у пацієнтів з ЦД2, які займаються пілатесом, достовірно знизився рівень глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, індекс НОМА-IR, підвищився вміст ІЛ-10, знизилася концентрація ІЛ-1 β і ФНП- α у порівнянні з рівнем у пацієнтів з ЦД2, які не займаються фізичною культурою (табл. 4, 5). Виявлені тенденції до поліпшення показників вуглеводного обміну зі збільшенням вмісту ІЛ-10 і зниженням рівня ФНП- α .

У пацієнтів з ЦД2, що займаються шведської ходьбою, через 6 місяців з моменту початку занять значно поліпшуються показники вуглеводного обміну: знижується концентрація глюкози, відсоток глікозильованого гемоглобіну, індекс НОМА-IR у порівнянні з їх рівнем у пацієнтів з ЦД2 з низькою

Таблиця 4 – Показники вуглеводного обміну, вміст інсуліну у здорових людей та у пацієнтів з ЦД2 з різним рівнем їх рухової активності (Ме [25-й перцентиль, 75-й перцентиль])

Групи пацієнтів	Глюкоза натще, ммоль/л	Глікозильований гемоглобін, %	Інсулін натще, мМО/л	Індекс НОМА-IR, од.
Контрольна, n =15	5,03 [4,83; 5,11]	4,93 [4,76; 5,22]	8,46 [8,19; 8,82]	1,89 [1,74; 2,01]
ЦД2 з низькою руховою активністю, n =15	8,05 [7,18; 8,32] p = 0,0064	9,11 [8,93; 9,67] p = 0,0069	19,07 [18,32; 21,14] p = 0,0045	6,69 [6,35; 7,08] p = 0,0057
ЦД2, пілатес, n =10	6,88 [6,13; 7,11] p = 0,0063 p ₁ = 0,0411	7,42 [7,11; 7,83] p = 0,0066 p ₁ = 0,0366	12,21 [11,89; 12,73] p = 0,0071 p ₁ = 0,0073	3,96 [3,62; 4,18] p = 0,0102 p ₁ < 0,01
ЦД2, шведська ходьба, n =15	5,67 [5,37; 5,92] p = 0,0487 p ₁ = 0,0082 p ₂ = 0,0411	5,62 [5,32; 5,91] p = 0,0452 p ₁ = 0,0059 p ₂ = 0,0067	9,85 [9,52; 10,11] p = 0,0402 p ₁ = 0,0049 p ₂ = 0,0071	2,51 [2,30; 2,72] p = 0,0443 p ₁ = 0,0058 p ₂ = 0,0273

Примітки: P - достовірність відмінностей показників з контрольною групою; P₁ - достовірність відмінностей показників з групою пацієнтів з ЦД 2 при низькій руховій активності; P₂ - достовірність відмінності показників між групами пацієнтів з ЦД 2, які займаються пілатесом і шведської ходьбою.

Таблиця 5 - Вміст прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові здорових людей і пацієнтів з ЦД2 при різному рівні їх фізичної активності (Ме [25-й перцентиль, 75-й перцентиль])

Групи пацієнтів	ІЛ-1 β , пкг / мл	ФНП- α , пкг /мл	ІЛ-6 пкг / мл	ІЛ-10, пкг / мл
Контрольна, n = 15	28, 13 [27,95; 28,29]	12,97 [12,45; 13,48]	10,27 [9,89; 10,65]	38,17 [36,71; 39,58]
ЦД2 з низькою руховою активністю, n =15	67,81 [65,91; 69,03] p = 0,0058	44,58 [43,31; 46,27] p = 0,0049	19,01 [18,33; 20,65] p = 0,0064	19,89 [18,94; 21,09] p = 0,0058
ЦД2, пілатес, n =10	33,15 [32,27; 34, 48] p = 0,0403 p ₁ = 0,0042	22,61 [21,08; 23,89] p = 0,0107 p ₁ = 0,0043	18,47 [17,23; 19,08] p = 0,064 p ₁ = 0,0654	27,92 [26,45; 28,36] p = 0,0074 p ₁ = 0,0065
ЦД2, шведська ходьба, n =15	29,43 [28,22; 30,15] p = 0,0463 p ₁ = 0,0044 p ₂ = 0,0406	15,41 [14,28; 16,11] p = 0,0397 p ₁ = 0,0053 p ₂ = 0, 0396	12,39 [11,75; 13,51] p = 0,0442 p ₁ = 0,0119 p ₂ = 0,0107	39,48 [37,79; 39,97] p = 0,0655 p ₁ = 0,0065 p ₂ = 0,0104

Примітки: P - достовірність відмінностей показників з контрольною групою; P₁ - достовірні відмінності показників з групою пацієнтів з ЦД2 при низькій руховій активності; P₂ - достовірність відмінностей показників між групами пацієнтів з ЦД2, які займаються пілатесом і шведської ходьбою.

руховою активністю. Як видно з отриманих даних, ступінь змін показників вуглеводного обміну значно вище у пацієнтів, які займаються шведської ходьбою.

При вивченні вмісту прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у пацієнтів з ЦД2 при різному рівні їх рухової активності встановлено, що як заняття пілатесом, так і шведська ходьба сприяють зниженню рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) і підвищенню концентрації протизапального інтерлейкіну - ІЛ-10. Як видно з отриманих даних (табл. 5) концентрація ІЛ-6 знижується тільки при заняттях шведської ходьбою, у пацієнтів, що займаються пілатесом, виявлена лише тенденція до зниження ІЛ-6. Концентрація ІЛ-10 у пацієнтів, що займаються пілатесом вище, ніж у пацієнтів з низькою руховою активністю, але достовірно нижче, ніж в контрольній групі. У пацієнтів з ЦД2, що займаються шведської ходьбою, концентрація ІЛ-10 навіть вище, ніж у контрольній групі, у них також більшою мірою (ніж у пацієнтів, що займаються пілатесом) знижується концентрація ФНП- α . Така ж тенденція у зміні рівня інтерлейкінів виявлена при вивченні їх концентрації після тренування: у пацієнтів, які займаються шведської ходьбою концентрація ІЛ-1 β стає навіть нижче, ніж у контрольній групі, концентрація ФНП- α знижується тільки в цій групі. Ймовірно на рівень секреції міокінів впливають частота і сила м'язових скорочень, які специфічні для різних видів фізичної діяльності.

Обговорення отриманих результатів. Проведено дослідження, спрямоване на вивчення вмісту інтерлейкінів та показників вуглеводного обміну у хворих на ЦД2 при різному рівні їх рухової активності. На першому етапі досліджень вивчені особливості вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП- α у хворих ЦД2. Встановлено, що у всіх обстежених пацієнтів підвищений вміст ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α і знижена концентрація ІЛ-10. Ці дані збігаються з результатами інших дослідників. [9]

Також вивчені показники вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД2. За допомогою кореляційного аналізу встановлено зв'язок між вмістом досліджуваних інтерлейкінів і біохімічними показниками вуглеводного обміну. Про наявність зв'язку між вмістом інтерлейкінів і показниками вуглеводного обміну свідчать також літературні дані. Так в роботі Клебанова Ф.М. і співавторів показано, що одним із маркерів інсулінорезистентності є ФНП- α , який продукується жировою тканиною, що викликає зниження експресії ГЛЮТ-4. [5] У роботі Бондар І.А. і співавторів показано наявність зв'язку між рівнем глікемії натщесерце і вмістом ІЛ-1 β . [7]

Відомо, що на рівень цитокінів, які беруть участь в розвитку і прогресуванні ЦД2 впливають

міокіни. Тому проведено вивчення вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП- α у хворих на ЦД2 через 3 і 6 місяців з моменту початку тренувань у спортивних секціях. Встановлено, що у пацієнтів, які займаються пілатесом, вже через 3 місяці з моменту початку занять достовірно (у порівнянні з групою пацієнтів з ЦД2, які не займаються фізичною культурою) знижуються концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α і підвищується концентрація ІЛ-10. У пацієнтів, що займаються шведської ходьбою, зміни в спектрі досліджуваних інтерлейкінів більш виражені: вміст ІЛ-1 β знижується в середньому в 1,7 рази, ФНП- α - у 1,8 рази, ІЛ-6 - в 1,3 рази, концентрація ІЛ-10 підвищується в 2 рази і практично не відрізняється від його рівня в контрольній групі. Через 6 місяців після збільшення рівня рухової активності, встановлено, що у пацієнтів з ЦД2, що займаються пілатесом, достовірно знизився рівень глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, індекс НОМА-ІR, підвищився вміст ІЛ-10, знизилася концентрація ІЛ-1 β і ФНП- α у порівнянні з рівнем у пацієнтів з ЦД2, які не займаються фізичною культурою. Виявлена тенденція до поліпшення показників вуглеводного обміну, яка пов'язана зі збільшенням вмісту ІЛ-10 і зниженням під його дією концентрації ФНП- α . З огляду на літературні джерела про те, що ІЛ-6 продукується працюючими м'язами та сприяє нормалізації вуглеводного обміну [13,14], зниженню ФНП- α , можна припустити, що виявлені поліпшення показників вуглеводного обміну багато в чому визначаються впливом не тільки ІЛ-10, але та ІЛ-6. При вивченні вмісту прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у хворих на ЦД2 при різному рівні їх рухової активності встановлено, що як заняття пілатесом, так і шведська ходьба сприяють зниженню рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) і підвищенню концентрації протизапального інтерлейкіну - ІЛ-10.

Так як міокіни продукуються тільки працюючими м'язами, ми провели вивчення вмісту цитокінів, роль яких у патогенезі ЦД2 вивчена до і після фізичного навантаження різного типу (тренування - пілатес або шведська ходьба). Проведене вивчення вмісту інтерлейкінів 1 β , 6, 10 і ФНП- α в сліні хворих на ЦД2 до і після дозованого фізичного навантаження показало, що після занять пілатесом у пацієнтів в сироватці крові достовірно збільшується вміст ІЛ-10 і ІЛ-6 при відсутності достовірних змін у концентраціях ІЛ-1 β і ФНП- α . Після спортивної ходьби в сліні хворих на ЦД2 значно знижується концентрація ФНП- α , ІЛ-1 β , відзначається значне збільшення ІЛ-10 і менш виражене підвищення ІЛ-6. Отже, не тільки фізичне навантаження, але і його характер впливає на спектр інтерлейкінів в сліні (а значить і в сироватці крові). Отримані дані узгоджуються з літературними свідченнями про

вплив фізичного навантаження різної тривалості та інтенсивності на спектр синтезованих міокінів.

Висновки

1. При дозованій м'язовій діяльності (заняття пілатесом 1 година 2 рази на тиждень або заняття спортивною ходьбою 4 рази на тиждень по 1,5 години) збільшується секреція ІЛ-10 і ІЛ-6, знижується концентрація ІЛ-1 β і ФНП- α в сліні хворих на ЦД 2, величина змін пропорційна тривалості навантаження.
2. Рухова активність сприяє зниженню ступеня інсулінорезистентності, нормалізації показників вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2, поліпшення більш виражені у пацієнтів, які займаються шведської ходьбою.
3. Індивідуальний підбір виду, величини, періодичності та тривалості рухової активності для пацієнтів з ЦД 2 значно підвищить ефективність їх лікування.

Перспективи подальших досліджень. У даний час загальновідомим є факт впливу м'язової

активності на всі види обміну речовин і в зв'язку з цим, можливе використання рухової активності для профілактики розвитку інсуліннезалежного цукрового діабету, а також для корекції метаболічних процесів і профілактики ускладнень ЦД2. Однак механізми впливу рухової активності на обмін речовин при ЦД2 не вивчені. Спираючись на теорію, розроблену В. Pedersen [12], ми припустили, що в основі механізмів впливу м'язової діяльності на обмін речовин при ЦД2 лежить регуляторний вплив міокінів. Проведені дослідження підтвердили факт зміни продукції ІЛ-10 і ІЛ-6, ІЛ-1 β і ФНП- α в сліні хворих на ЦД2 при систематичних заняттях пілатесом та шведською ходьбою, що корелює з поліпшенням показників вуглеводного обміну. З огляду на багатофакторний характер впливу міокінів, ми плануємо в подальшому вивчити вплив м'язової діяльності на стан ендотелію судин і обмін кальцію у хворих на цукровий діабет.

References

1. Kologrivova OV, Serkova TE. Funktsionirovanie effektivnykh i regulatorynykh T-limfotsitov pri narushenii tolerantnosti k uglevodam i sakharnom diabete 2 tipa, assotsirovannom s arterialnoy gipertenziey [The functioning of effector and regulatory T-lymphocytes in violation of tolerance to carbohydrates and type 2 diabetes mellitus associated with arterial hypertension]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012; 2: 38-43. [Russian]
2. Wada J, Makim H. Inflammation and the pathogenesis of diabeta nephropathy. *Clin Sci (Lond)*. 2013; 124(3): 139-62.
3. World Health Organization, WHO. [Internet]. [Ukrainian]. Available from: www.euro.who.int
4. Dedov II, Remizov OV, Peterkova VA. Sakharnyy diabet 2 tipa u detey i podrostkov [Type 2 diabetes in children and adolescents]. *Sakharnyy diabet*. 2001; 4: 26-31. [Russian]
5. Klebanova FM, Balabolkin MI, Kremiskaya VM. Znachenie zhirovoy tkani i ee gormonov v mekhanizmax insulinovoy rezistentnosti i razvitiy sakharnogo diabeta 2 tipa [The importance of adipose tissue and its hormones in the mechanisms of insulin resistance and the development of type 2 diabetes]. *Klin Med*. 2008; 7: 20-7. [Russian]
6. Dotsenko EA, Yupatov RI, Chirki AA. Kholesterin I lipoproteiny nizkoy plotnosti kak endogennye immunomodulatory [Cholesterol and low density lipoproteins as endogenous immunomodulators]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2007; 3: 6-15. [Russian]
7. Bondar IA, Shabelnikova OYu. Markery vospaleniya u bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa s kardiovaskulyarnoy formoy diabeticheskoy avtonomnoy neyropatii [Markers of inflammation in patients with type 2 diabetes with a cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy]. *Sakharnyy diabet*. 2009; 4: 52-5. [Russian]
8. Kopeniv VI, Klimontov VV, Myakina NE, Tyan NV. Povyshenie kontsentratsii vospalitelnykh tsitokinov v syvorotke krovi bolnykh SD2 s khronicheskim zabolevaniem pochek [Increased concentration of inflammatory cytokines in the blood serum of patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 6: 45-9. [Russian]
9. Chizuko H, Yoshihiro K, Koji N. Levels of the IL-1 and TNF- α in the peripheric blood of the patients with diabetes mellitus Type 2 with microvascular disease. *Tohyobyu*. 2008; 2: 149-53.
10. Andreeva LS, Khamnueva LYu, Shagun OV. Rol tsitokinov v patogeneze sakharnogo diabeta [The role of cytokines in the pathogenesis of diabetes mellitus]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 2: 4-8. [Russian]
11. Pavlovskiy SA. Otsenka sodержaniya tsitokinov v krovi bolnykh nealkogolnym steatogepatitom, sochetannym s SD2, pod vliyaniem kombinirovannoy sakharnonizhayushchey terapii [Assessment of cytokines in the blood of patients with non-alcoholic steatohepatitis, combined with type 2 diabetes, under the influence of combined hypoglycemic therapy]. *Meditsina*. 2018; 1-2(143): 170-5. [Russian]
12. Pedersen BK, Akerstrom TA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 1093-98.
13. Sebaratnam R, Pedersen A, Kristensem J, Handberg A, Wojtaszewski J. Intact regulation of muscle expression and circulating levels of myokines in response to exercise in patients with type 2 diabetes. *Physiol Red*. 2018 Jun; 6(12): e13723. doi: 10.14814/phy2.13723

14. Karimi H, Rehman S, Gillani S. Effects of Supervised Structured Aerobic Exercise Training Program on Interleukin-6, Nitric Oxide Synthase-1, and Cyclooxygenase-2 in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017 Jun; 27(6): 352-5.
15. Kurauti MA, Costa-Júnior JM, Ferreira SM, Santos GJ, Sponton CHG, Carneiro EM, et al. Interleukin-6 increases the expression and activity of insulin-degrading enzyme. *Sci Rep*. 2017 Apr 21; 7: 46750. doi: 10.1038/srep46750

УДК 577.124.8:616.379-008.64:613.731

ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Горбач Т. В., Бутко Я. О., Мартынова С. Н., Яхно Ю. Е.

Резюме. Сахарный диабет очень распространенное заболевание нашего века, которое приводит к слепоте и почечной недостаточности. Сахарный диабет 2-го типа приходится в среднем на 80% от общего количества больных. Чаще он развивается в зрелом возрасте, но в наше время встречается и среди детей. Дефицит инсулина у таких больных развивается постепенно, с возрастом, на фоне различных факторов (ожирение, гиподинамия, некоторые особенности питания и др.). Недостаток инсулина в организме постепенно усиливается и приводит к возникновению выраженной (абсолютной) инсулиновой недостаточности, требующей назначения больным препаратов инсулина. В наше время внимание многих исследователей привлекает вопрос об участии цитокинов в механизме развития сахарного диабета и его осложнений.

При проведении клинических исследований выявлено, что развитие осложнений сахарного диабета 2-го типа связано с повышением уровня ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8. Было установлено, что на содержание этих интерлейкинов в сыворотке крови влияют миокины - гормоноподобные вещества, которые секретируются во время мышечной деятельности в кровь и имеют регуляторное влияние на обмен веществ. Однако, экспериментальных исследований о влиянии физических нагрузок на метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа очень мало.

В наших исследованиях принимали участие 40 пациентов в возрасте 40-55 лет (12 мужчин и 28 женщин), которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении областной клинической больницы Харькова, а также в клинике ГУ "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины с клинически установленным диагнозом - сахарный диабет 2 типа. Длительность заболевания колебалась от 3 до 5 лет. У всех пациентов была субкомпенсация показателей углеводного обмена, индекс массы тела составлял от 24,5 до 38 кг / м². В качестве сахароснижающего препарата все пациенты получали метформин. Контрольную группу составили 15 здоровых людей аналогичного возраста (6 мужчин и 9 женщин).

При опросе пациентов было установлено, что все они ведут малоподвижный образ жизни (проходят в день не более 1,5 км), не занимаются физическими упражнениями, много времени проводят за компьютером. В связи с этим с пациентами была проведена беседа о возможности повышения эффективности лечения и профилактики осложнений сахарного диабета с помощью увеличения двигательной активности, используя занятия спортивной ходьбой, регулярные физические упражнения, плавание, пилатес. В результате после выписки из стационара 10 человек (женщины) стали 2 раза в неделю посещать занятия пилатесом (продолжительность занятия 1:00), 15 человек (5 мужчин и 10 женщин) занялись "шведской" ходьбой (не менее 4 раз в неделю по 1, 5:00). Остальные пациенты не изменили привычному образу жизни. Всем пациентам через 6 месяцев после выписки из стационара было проведено повторное (амбулаторное) исследование биохимических показателей крови и слюны. Было отмечено, что при дозированном мышечной деятельности (занятия пилатесом 1:00 2 раза в неделю или занятия спортивной ходьбой 4 раза в неделю по 1,5 часа) увеличивается секреция ИЛ-10 и ИЛ-6, снижается концентрация ИЛ-1 β и ФНС - α в слюне больных сахарным диабетом 2-го типа, величина изменений пропорциональна продолжительности нагрузки.

Было установлено, что двигательная активность способствует снижению степени инсулинорезистентности, нормализации показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, улучшения более выражены у пациентов, которые занимаются шведской ходьбой.

Ключевые слова: сахарный диабет, двигательная активность, интерлейкины, инсулин, гликозилированный гемоглобин.

UDC 577.124.8:616.379-008.64:613.731

The Effect of Metered Physical Exercise on the Level of Cytokines and Carbohydrate Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes

Gorbach T.V., Butko Ya. O., Martynova S.N., Yakhno Yu. E.

Abstract. Diabetes mellitus is a very common disease of our age that leads to blindness and kidney failure. Type 2 diabetes mellitus accounts for an average of 80% of the total number of patients. More often it develops in adulthood, but nowadays it also occurs among children. Insulin deficiency in such patients develops gradually, with age, on the background of various factors (obesity, hypodynamia, some nutritional features, etc.). Insulin deficiency in the body gradually increases and leads to the emergence of pronounced (absolute) insulin deficiency, requiring the appointment of patients with insulin preparations. In our time, many researchers have been interested in the question of the involvement of cytokines in the mechanism of diabetes and its complications.

Clinical studies showed that the development of complications of diabetes is associated with increased levels of IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8. It was found that the content of these interleukins in the serum is affected by myokines, hormone-like substances that are secreted during muscle activity in the blood and have a regulatory effect on metabolism. However, there are very few experimental studies on the effect of physical activity on metabolic rates in patients with type 2 diabetes.

Material and methods. In our research, 40 patients aged 40-55 years (12 men and 28 women) participated in treatment at the endocrinological department of the Kharkiv Regional Clinical Hospital, as well as at the Clinic of the State Institution of Problems of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilev AMS of Ukraine with clinically established diagnosis diabetes mellitus type 2. Duration of the disease ranged from 3 to 5 age. All patients had subcompensation of carbohydrate metabolism index, body mass index was from 24.5 to 38 kg / m². All patients received metformin, the control group consisted of 15 healthy people of the same age (6 men and 9 women).

Results and discussion. The survey of patients showed that they all had a sedentary lifestyle (not more than 1.5 km per day), and did not take exercises, spent a lot of time at the computer. In this regard, patients were interviewed about the possibility of improving the effectiveness of treatment and prevention of complications of diabetes with the help of increasing motor activity, using sports walking, regular exercise, swimming, and pilates.

As a result, after being discharged from the hospital, 10 people (women) began to attend pilates classes twice a week (duration of the lesson 1:00), 15 people (5 men and 10 women) went for a "Swedish" walk (at least 4 times a week for 1, 5:00). The rest of the patients did not change their usual lifestyle. In all patients 6 months after discharge from the hospital were repeated biochemical studies of parameters of blood and saliva. It was noted that the dosage of muscular activity (Pilates exercise 1:00 2 times a week or exercise walking 4 times a week for 1.5 hours) increases the secretion of IL-10 and IL-6, decreases the concentration of IL-1 β and FNS - α in saliva of patients with diabetes mellitus 2, the magnitude of the changes is proportional to the duration of the load.

Conclusion. The study showed that motor activity contributed to a decrease in the level of insulin resistance, normalization of carbohydrate metabolism in patients with SD-2, improvements were more pronounced in patients engaged in "Swedish" walking.

Keywords: diabetes mellitus, motor activity, interleukins, insulin, glycosylated hemoglobin.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.01.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування