



Аналіз молекулярних механізмів розвитку експериментального цукрового діабету в щурів лінії Вістар за умов впливу переривчастої гіпоксії

Т. В. Іваненко^{1b*}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Є докази, що гіпоксичні тренування в контексті цукрового діабету є особливим видом фізичного навантаження, яке виконується в умовах переривчастої гіпоксії. Цей метод може бути ефективним в управлінні та поліпшенні показників цукрового діабету, враховуючи його потенційний вплив на метаболізм і фізіологічні процеси в організмі. Визначальні аспекти гіпоксичних тренувань при цукровому діабеті – заходи, спрямовані на активацію метаболічних шляхів, покращення функції мітохондрій і регуляцію глюкози в крові. Це може сприяти поліпшенню стану пацієнтів з інсулінорезистентністю, зниженню глікемії та загальної кардіореспіраторної функції.

Гіпоксичні тренування покращують обмін глюкози, збільшуючи чутливість до інсуліну та зменшуючи рівень глюкози в крові, а це особливо корисно для хворих на цукровий діабет.

Мета роботи – у зразках тканин підшлункової залози щурів лінії Вістар визначити зміни в експресії генів, що пов'язані з перебігом цукрового діабету, за умов впливу переривчастої гіпоксії.

Матеріали та методи. Аналіз експресії генів виконали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу за допомогою набору RT² Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина). Досліджували підшлункову залозу експериментальних тварин.

Результати. У результаті ПЛР-дослідження тварин з експериментальним цукровим діабетом і при впливі на його перебіг гіпоксичних тренувань визначили такий розподіл активності генів, що вивчали: гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$ (*Ace*; *Cd28*; *Ctla4*; *Dusp4*; *Enpp1*; *Foxp3*; *G6pc*; *Gcgr*; *Glp1r*; *Gpd1*; *Gsk3b*; *Hmox1*; *Ide*; *Ikbkb*; *Il10*; *Il6*; *Ins1*; *Nfkb1*; *Nkx2-1*; *Parp1*; *Pdx1*; *Pik3cd*; *Pik3r1*; *Ppargc1a*; *Ptpn1*; *Rab4a*; *Retn*; *Slc14a2*; *Snap25*; *Sod2*; *Stx4*; *Stxbp1*; *Stxbp2*; *Tnf*; *Tnfrsf1a*; *Tnfrsf1b*; *Ucp2*; *Vamp2*; *Vegfa*); гени, в яких не виявлені достовірні зміни в зразках щодо контрольної групи (*Acly*; *Adra1a*; *Adrb3*; *Agt*; *Akt2*; *Aqp2*; *Ccl5*; *Ccr2*; *Ceacam1*; *Cebpa*; *Dpp4*; *Fbp1*; *Foxc2*; *Foxg1*; *Gcg*; *Gck*; *Hnf1b*; *Hnf4a*; *Icam1*; *Ifg*; *Igfbp5*; *Il12b*; *Il4r*; *Inpp1*; *Irs1*; *Irs2*; *Mapk14*; *Mapk8*; *Neurod1*; *Nos3*; *Nrf1*; *Nsf*; *Ppara*; *Pparg*; *Pygl*; *Sell*; *Serpine1*; *Slc2a4*; *Snap23*; *Srebf1*; *Stxbp4*; *Tgfb1*; *Trib3*; *Vamp3*; *Vapa*); генів з високою експресією порівняно з контрольною групою немає.

Висновки. Гени *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* у щурів з експериментальним цукровим діабетом, котрі зазнали впливу гіпоксичних тренувань, виявили як білки з низькою експресивною активністю. Результатом дії гіпоксичних тренувань на зниження експресії білків *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* у щурів із діабетом може бути вплив на мітохондріальний м'язовий дихальний ланцюг, зміна передачі сигналів інсуліну й усунення молекулярних дефектів діабетичної нефропатії. Експресія генів *Dpp4*, *Gck*, *Ifg*, *Mapk8*, *Nsf* та *Sell* у щурів з експериментальним цукровим діабетом, що зазнали впливу гіпоксичних тренувань, вийшла на рівень контрольних (інтактних) тварин. Результатом унормування експресії генів *Dpp4*, *Gck*, *Ifg*, *Mapk8*, *Nsf* та *Sell* може бути вплив ефектів гіпоксичних тренувань на молекулярні механізми регулювання гормонів і сигналів, що пов'язані з обміном речовин та ендокринною системою, впливом на імунну систему та запальні процеси, а також інсулінорезистентність.

Ключові слова: щури лінії Wistar, підшлункова залоза, цукровий діабет, гіпоксична гіпоксія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 249-253

Analysis of molecular mechanisms of the development of experimental diabetes in Wistar rats under conditions of intermittent hypoxia

T. V. Ivanenko

There is strong evidence that hypoxic training, within the context of diabetes, constitutes a specialized form of exercise performed under conditions of intermittent hypoxia. This approach holds promise for effectively managing and enhancing diabetes outcomes, as it has the potential to influence metabolism and physiological processes within the body significantly. The key elements of hypoxic training in diabetes encompass activities geared toward activating metabolic pathways, enhancing mitochondrial function, and regulating blood glucose levels. Such interventions can potentially lead to improvements in insulin resistance, a reduction in glycemia, and an overall enhancement of

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/287633>

UDC 616.379-008.64:616-008.72.21-008.64]-092.18:577.2]-092.9:599.323.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2023.3.287633

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 249-253

Key words: Wistar rats, pancreas, diabetes, hypoxia.

*E-mail: IvanenkoTV@i.ua

Received: 05.09.2023 // Revised: 18.09.2023 // Accepted: 29.09.2023

cardiorespiratory function. Hypoxic training achieves these benefits by heightening insulin sensitivity and reducing blood glucose levels, which can be particularly advantageous for individuals with diabetes.

The aim of the work is to determine changes in the expression of genes associated with the course of diabetes under conditions of exposure to intermittent hypoxia in pancreatic tissue samples of Wistar rats.

Materials and methods. Analysis of gene expression was used by the polymerase chain reaction method with reverse transcription in real-time using the RT² Profiler™ PCR Array Rat Diabetes kit (QIAGEN, Germany), where the pancreas of experimental animals was studied.

Results. According to the results of the PCR study of animals with experimental diabetes and the influence of hypoxic training on its course, the activity of the studied genes can be divided as follows: genes with low expression compared to the control group of animals, where $\Delta\Delta Ct < 30$ (*Ace*; *Cd28*; *Ctla4*; *Dusp4*; *Enpp1*; *Foxp3*; *G6pc*; *Gcgr*; *Glpl1*; *Gpd1*; *Gsk3b*; *Hmox1*; *Ide*; *Ikbkb*; *Il10*; *Il6*; *Ins1*; *Nfkb1*; *Nkx2-1*; *Parp1*; *Pdx1*; *Pik3cd*; *Pik3r1*; *Ppargc1a*; *Ptpn1*; *Rab4a*; *Retn*; *Slc14a2*; *Snap25*; *Sod2*; *Stx4*; *Stxbp1*; *Stxbp2*; *Tnf*; *Tnfrsf1a*; *Tnfrsf1b*; *Ucp2*; *Vamp2*; *Vegfa*); genes in which no significant changes were detected in the samples in relation to the control group (*Acly*; *Adra1a*; *Adrb3*; *Agt*; *Akt2*; *Aqp2*; *Ccl5*; *Ccr2*; *Ceacam1*; *Cebpa*; *Dpp4*; *Fbp1*; *Foxc2*; *Foxg1*; *Gcg*; *Gck*; *Hnf1b*; *Hnf4a*; *Icam1*; *Ifnf*; *Igfbp5*; *Il12b*; *Il4r*; *Inpp1*; *Irs1*; *Irs2*; *Mapk14*; *Mapk8*; *Neurod1*; *Nos3*; *Nrf1*; *Nsf*; *Ppara*; *Pparg*; *Pygl*; *Sell*; *Serpine1*; *Slc2a4*; *Snap23*; *Srebf1*; *Stxbp4*; *Tgfb1*; *Trib3*; *Vamp3*; *Vapa*); there are no genes with high expression compared to the control group.

Conclusions. The *Nkx2-1* genes, *Pik3r1*, and *Slc14a2* in rats subjected to experimental diabetes displayed notably reduced protein expression activity. Hypoxic training demonstrated an impact on mitigating the expression of the *Nkx2-1* protein, which suggests that it might affect the mitochondrial muscle respiratory chain, modulate insulin signaling, and potentially rectify molecular deficiencies associated with diabetic nephropathy. Expression of *Dpp4* genes, *Gck*, *Ifnf*, *Mapk8*, *Nsf* and *Sell* in rats with experimental diabetes and the effect of hypoxic training on it were reduced to the level of control (intact) rats. As a result of the normalization of *Dpp4* gene expression, *Gck*, *Ifnf*, *Mapk8*, *Nsf* and *Sell* may be the influence of the effects of hypoxic training on molecular mechanisms of regulation of hormones and signals related to metabolism and the endocrine system, effects on the immune system and inflammatory processes, as well as insulin resistance.

Key words: Wistar rats, pancreas, diabetes, hypoxia.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 249-253

У попередньому дослідженні, що було присвячене аналізу експресії генів, пов'язаних з діабетом, у зразках тканин підшлункової залози щурів лінії Вістар, показано: низка генів, а саме *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *SLC14A2*, збільшують свою експресивну активність при розвитку експериментального цукрового діабету [1]. На нашу думку, ці зміни характеризують розвиток компенсаторних механізмів, спрямованих на збереження клітинного потенціалу ендокринного апарату підшлункової залози, а також є початковими етапами формування пізніх ускладнень перебігу цукрового діабету, як-от нефропатії.

Зміни експресії генів, про які йдеться, зумовлюють доцільність дослідження питання про те, як клітини підшлункової залози адаптуються до високого рівня цукру в крові, що характеризує цукровий діабет. Вивчивши названі генетичні маркери, вперше простежили ці важливі зміни на молекулярному рівні. Це дослідження мало два ключових аспекти. По-перше, результати, що одержали, свідчать про наявність інтегрованих компенсаторних механізмів, які допомагають зберегти функціональність підшлункової залози. Ці механізми можуть забезпечити нормальний рівень продукції та виділення інсуліну, а це є ключовим для зниження рівня цукру в крові. Така адаптація може мати важливе значення для виживання клітин та здоров'я при патологічних змінах, що супроводжують цукровий діабет. По-друге, спостерігали важливі початкові процеси, що можуть зумовлювати виникнення пізніх ускладнень цукрового діабету (нефропатії). Розуміння цих початкових стадій може відкрити шляхи для розроблення нових стратегій профілактики та лікування ускладнень цукрового діабету.

У цій статті розглянуто складні зміни, що виникають при інтеракції генів і клітинних процесів, спричинених

однією з найпоширеніших і найтяжчих хвороб сучасності – цукровим діабетом, та під впливом переривчастої гіпоксії. Ця дослідницька робота здійснена в рамках багаторічного дослідження молекулярних аспектів розвитку цукрового діабету та змін, що виникають при екзогенних впливах (гіпоксичній гіпоксії).

Мета роботи

У зразках тканин підшлункової залози щурів лінії Вістар визначити зміни в експресії генів, що пов'язані з перебігом цукрового діабету, за умов впливу переривчастої гіпоксії.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 10 білих щурах лінії Вістар, яких поділили на 2 групи (по 5 особин у кожній): 1 група – контрольна (інтактна); 2 група – тваринам одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозотоцин (Sigma-Chemical, США) у дозі 50 мг/кг, розчинений в 0,5 мл 0,2 М цитратного буфера рН = 4,5. Для чистоти досліду та лабораторного підтвердження розвитку цукрового діабету в щурів 2 групи через 2 тижні після введення стрептозотоцину концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра GlucoCard-II (Японія) визначали в усіх експериментальних тварин. Після індукції цукрового діабету щурам здійснювали щоденні гіпоксичні тренування по 6 годин протягом 15 днів за схемою: на 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту від 1–5 км над рівнем моря, а останні 10 днів – 6 км над рівнем моря.

Після декапітації експериментальних тварин під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) проводили забір підшлункової залози, яку фіксували в розчині Буена (20

Таблиця 1. Активність експресії генів у щурів з експериментальним цукровим діабетом під впливом гіпоксичних тренувань щодо показників інтактних щурів

Гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$	Гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$	Гени, в яких не виявлені зміни в зразках щодо контрольної групи*
Немає	<i>Ace; Cd28; Ctla4; Dusp4; Enpp1; Foxp3; G6pc; Gcgr; Glp1r; Gpd1; Gsk3b; Hmox1; Ide; Ikbkb; Il10; Il6; Ins1; Nfkb1; Nkx2-1; Parp1; Pdx1; Pik3cd; Pik3r1; Ppargc1a; Ptpn1; Rab4a; Retn; Slc14a2; Snap25; Sod2; Stx4; Stxbp1; Stxbp2; Tnf; Tnfrsf1a; Tnfrsf1b; Ucp2; Vamp2; Vegfa</i>	<i>Acy; Adra1a; Adrb3; Agt; Akt2; Aqp2; Ccl5; Ccr2; Ceacam1; Cebpa; Dpp4; Fbp1; Foxc2; Foxg1; Gcg; Gck; Hnf1b; Hnf4a; Icam1; Ifng; Igfbp5; Il12b; Il4r; Inpp1; Irs1; Irs2; Mapk14; Mapk8; Neurod1; Nos3; Nr1; Nsf; Ppara; Pparg; Pygl; Sell; Serpine1; Slc2a4; Snap23; Srebf1; Stxbp4; Tgfb1; Trib3; Vamp3; Vapa</i>

*: середній пороговий цикл цього гена не визначений, а отже його експресія не виявлена; **червоним кольором** позначені гени щурів із цукровим діабетом без гіпоксичних тренувань, які мали високу експресійну активність щодо інтактної групи тварин; **зеленим кольором** позначені гени щурів із цукровим діабетом без гіпоксичних тренувань, що мали низьку експресійну активність щодо інтактної групи тварин.

Таблиця 2. Гени, які зазнали змін експресії, за експериментальними групами

Експресія генів	Експериментальний цукровий діабет	Експериментальний цукровий діабет і гіпоксичні тренування
<i>Nkx2-1; Pik3r1; Slc14a2</i>	підвищена	знижена
<i>Dpp4; Gck; Ifng; Mapk8; Nsf; Sell</i>	знижена	нормалізована

годин). Після стандартної гістологічної обробки зразки заливали в парапласт (MkCormick, США).

Для аналізу експресії генів використали метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу за допомогою набору RTI Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина), де об'єктом дослідження в експериментальних тварин була підшлункова залоза.

Статистичний аналіз результатів ПЛР здійснили за допомогою програмного забезпечення PCR GeneGlobe (QIAGEN, Німеччина), використавши $\Delta\Delta Ct$ метод [2].

Результати

У результаті ПЛР-дослідження тварин з експериментальним цукровим діабетом і під впливом на його перебіг гіпоксичних тренувань активність генів, що вивчали, можна визначити так: гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$, та гени, в яких не виявлено достовірних змін у зразках щодо контрольної групи (табл. 1).

Обговорення

Доведено, що гіпоксичні тренування в контексті цукрового діабету є особливим видом фізичного навантаження, що виконується в умовах переривчастої гіпоксії. Цей метод може бути ефективним в управлінні та поліпшенні показників цукрового діабету, враховуючи його потенційний вплив на метаболізм і фізіологічні процеси в організмі [3,4]. Визначальні аспекти гіпоксичних тренувань при цукровому діабеті – заходи, спрямовані на активацію метаболічних шляхів, покращення функції мітохондрій і регуляцію глюкози в крові. Це може сприяти поліпшенню стану пацієнтів з інсулінорезистентністю, зниженню глікемії та загальної кардіореспіраторної функції [5,6,7].

Гіпоксичні тренування покращують обмін глюкози, збільшуючи чутливість до інсуліну та зменшуючи рівень глюкози в крові, а це особливо корисно для хворих на цукровий діабет [8].

Згідно з результатами наших молекулярних досліджень, що наведені в таблиці 2, у щурів із цукровим діабетом та гіпоксичними тренуваннями такі гени, як *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* зайняли групу білків з низькою експресією. Саме вони, як виявлено в попередніх дослідженнях [1], мали високу експресивну активність у щурів з діабетом, але без супроводу гіпоксичними тренуваннями. Такі зміни можуть свідчити, що гіпоксичні тренування підвищують активність мітохондріально-м'язового дихального ланцюга [9], відіграють важливу роль в адаптації організму до умов недостатності кисню й оптимізації його енергетичного обміну, який вкрай напружений при цукровому діабеті [10].

Мітохондріальний м'язовий дихальний ланцюг – ключова біохімічна система, що забезпечує утворення АТФ, основного джерела енергії для клітин. Цей процес відбувається у мітохондріях, включає комплекси білків і ферментів, що здійснюють транспорт протонів та електронів через мітохондріальну мембрану, сприяючи утворенню АТФ. Дозована гіпоксія, що супроводжує гіпоксичні тренування, може впливати на функціонування мітохондріального м'язового дихального ланцюга. Недостатній доступ кисню може спричинити адаптацію мітохондрій і посилення їхньої роботи для забезпечення клітини необхідною енергією. Гіпоксичні тренування можуть сприяти підвищенню адаптації організму до недостатності кисню, покращуючи функцію мітохондрій та оптимізуючи м'язовий метаболізм. Це може призводити до ефективнішого використання кисню та покращення енергетичного обміну при цукровому діабеті, про що свідчить зниження рівня експресії гена *Nkx2-1*.

Наголосимо на можливій зміні передачі сигналів інсуліну при поєднанні гіпоксичних тренувань і цукрового діабету. Передавання сигналів інсуліну передбачає складні біохімічні процеси, що відбуваються при взаємодії інсуліну з інсуліновими рецепторами на поверхні клітин, а саме зв'язування інсуліну з інсуліновим рецептором, активація інсулінового рецептора та наступна фосфорилляція, активація сигнальних шляхів, у яких важлива роль належить білку *Pik3r1* [11].

Активна експресія білка *Slc14a2* при цукровому діабеті та його зниження під впливом гіпоксичних тренувань свідчить про включення каскаду наступних механізмів, що зменшують ризики розвитку діабетичної нефропатії [12]. Молекулярні механізми діабетичної нефропатії досить складні та пов'язані з дефектами, що виникають у результаті тривалого впливу підвищених рівнів глюкози в крові. Основні молекулярні механізми діабетичної нефропатії передбачають глікацію білків (глікозилювання), запалення й оксидативний стрес, активацію профібротичних шляхів, фіброз і дифузію мезангія, дисфункцію ендотелію та ангіопатію, активацію експресії білків, пов'язаних із регуляцією ниркової функції, й одним із них є ген *Slc14a2*.

Активність експресії білків *Dpp4*, *Gck*, *Ifng*, *Mapk8*, *Nsf*, *Sell* при цукровому діабеті знижена, а після здійснення експериментальним тваринам гіпоксичних тренувань експресія групи названих генів не відрізнялась від показників інтактних щурів (табл. 2).

Ген *Dpp4* – фермент, що впливає на обробку пептидів і білків в організмі. *Dpp4* відіграє важливу роль у регулюванні гормонів і сигналів, що пов'язані з обміном речовин та ендокринною системою. *Dpp4* впливає на різні гормони, зокрема на інкретини (GLP-1 та GIP), які мають важливе значення для регуляції рівня цукру в крові та контролі апетиту. Ген *Dpp4* і його білковий продукт *Dpp4* є об'єктом активного наукового дослідження, особливо в контексті розуміння та лікування захворювань, пов'язаних з обміном речовин та ендокринною системою, зокрема цукрового діабету [13].

Білок *Gck*, також відомий як ген глікокінази, відіграє ключову роль у регуляції рівня глюкози в крові. Ген *Gck* і його білковий продукт глікокіназу вивчають як потенційні цілі для терапії цукрового діабету й інших захворювань, що пов'язані з обміном речовин [14].

Ген *Ifng*, який кодує білок інтерферону- γ , важливий при розвитку цукрового діабету, особливо в аспекті його впливу на імунну систему та запальні процеси, що залучені в патогенез цього захворювання. Основна роль гена *Ifng* при цукровому діабеті передбачає запальну й імунну відповідь: інтерферон- γ є ключовим цитокином, що регулює імунну відповідь та запальні процеси. В окремих випадках цукрового діабету виявляють активацію імунної системи та підвищені рівні запальних маркерів, де інтерферон- γ може відігравати свою роль [15].

Ген *Mapk8* кодує білок c-Jun N-кіназу 1 (JNK1), має важливе значення в контексті цукрового діабету та його ускладнень. Цей ген і його білковий продукт вивчають

для поглиблення розуміння молекулярних механізмів, що спричиняють розвиток і прогресування цукрового діабету. Основні аспекти ролі гена *Mapk8* при цукровому діабеті включають інсулінорезистентність. Так, *Mapk8* може бути залучений у сигнальні шляхи, які призводять до інсулінорезистентності. Дослідження показали, що *Mapk8* може бути пов'язаний з апоптозом бета-клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін. Це може істотно впливати на розвиток цукрового діабету. *Mapk8* бере участь у регуляції метаболічних процесів, що впливають на прогресування цукрового діабету та його ускладнень [16].

Ген *Nsf* (N-ethylmaleimide Sensitive Fusion Protein) відіграє важливу роль у клітинному транспорті та об'єднанні мембран. Проте його конкретну функцію при цукровому діабеті остаточно не з'ясовано, і дослідження в цьому напрямі тривають. Деякі аспекти ролі гена *Nsf* при цукровому діабеті можуть включати вплив на інсулінорезистентність. Зокрема, *Nsf* може брати участь у регуляції клітинного транспорту й секреції інсуліну. Дефекти в цьому процесі можуть зумовлювати інсулінорезистентність, а це є ключовим аспектом розвитку цукрового діабету 2 типу. *Nsf* впливає на екзоцитоз, зокрема бере участь у регуляції рівня інсуліну в крові [17].

Дослідження гена *Sell* і його білкового продукту L-селектину при розвитку цукрового діабету спрямовані на оцінювання його можливої ролі в запаленні, ендотеліальній дисфункції та розвитку ускладнень, що пов'язані з цукровим діабетом. L-селектин може впливати на функцію ендотелію, що є важливою у виникненні та прогресуванні цукрового діабету та ускладнень, що він спричиняє [18].

Наведені зміни в молекулярних механізмах розвитку цукрового діабету при гіпоксичних тренуваннях демонструють ефекти саногенного впливу останніх на перебіг цукрового діабету, а також визначають можливі напрями наступних досліджень.

Висновки

1. Гени *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* у щурів з експериментальним цукровим діабетом, котрі зазнали впливу гіпоксичних тренувань, виявили як білки з низькою експресивною активністю.

2. Результатом дії гіпоксичних тренувань на зниження експресії білків *Nkx2-1*, *Pik3r1* та *Slc14a2* у щурів із діабетом може бути вплив на мітохондріальний м'язовий дихальний ланцюг, зміна передачі сигналів інсуліну й усунення молекулярних дефектів діабетичної нефропатії.

3. Експресія генів *Dpp4*, *Gck*, *Ifng*, *Mapk8*, *Nsf* та *Sell* у щурів з експериментальним цукровим діабетом, що зазнали впливу гіпоксичних тренувань, вийшла на рівень контрольних (інтактних) тварин.

4. Результатом унормування експресії генів *Dpp4*, *Gck*, *Ifng*, *Mapk8*, *Nsf* та *Sell* може бути вплив ефектів гіпоксичних тренувань на молекулярні механізми регулювання гормонів і сигналів, що пов'язані з обміном речовин та ендокринною системою, впливом на імунну систему та запальні процеси, а також інсулінорезистентність.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Information about author:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Ivanenko, T. V. (2023). Vyznachennia molekuliarnykh mekhanizmiv rozvytku ta perebihu eksperymentalnoho tsukrovoho diabetu v shchuriv linii Vistar [Determination of molecular mechanisms of development and course of experimental diabetes mellitus in Wistar rats]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 16(2), 154-157. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281209>
- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods*, 25(4), 402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- Serebrovska, T. V. (2020). Indyvidualni osoblyvosti reaktsii na hipoksiiu: suchasni pohliady na mekhanizmy ta prykladni aspekty [Individual features of the response to hypoxia: modern views on mechanisms and applied aspects]. *Pathological physiology – health care of Ukraine. Abstracts of reports of the 8th National Congress of Pathophysiologists of Ukraine with international participation* (pp. 184-184). Odesa: UkrNDI medytsyny transportu [in Ukrainian].
- Mekjavic, I. B., Amon, M., Kölegård, R., Kounalakis, S. N., Simpson, L., Eiken, O., Keramidas, M. E., & Macdonald, I. A. (2016). The Effect of Normobaric Hypoxic Confinement on Metabolism, Gut Hormones, and Body Composition. *Frontiers in physiology*, 7, 202. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00202>
- Urdampilleta, A., González-Muniesa, P., Portillo, M. P., & Martínez, J. A. (2012). Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *Journal of physiology and biochemistry*, 68(2), 289-304. <https://doi.org/10.1007/s13105-011-0115-1>
- Ye, J., Gao, Z., Yin, J., & He, Q. (2007). Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 293(4), E1118-E1128. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00435.2007>
- Yin, J., Gao, Z., He, Q., Zhou, D., Guo, Z., & Ye, J. (2009). Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 296(2), E333-E342. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90760.2008>
- Chen, C. Y., Tsai, Y. L., Kao, C. L., Lee, S. D., Wu, M. C., Mallikarjuna, K., Liao, Y. H., Ivy, J. L., & Kuo, C. H. (2010). Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK-PGC-1 α signaling. *The Chinese journal of physiology*, 53(1), 62-71. <https://doi.org/10.4077/cjp.2010.amk078>
- Coon, E. A., Ahlskog, J. E., Patterson, M. C., Niu, Z., & Milone, M. (2016). Expanding Phenotypic Spectrum of NKX2-1-Related Disorders-Mitochondrial and Immunologic Dysfunction. *JAMA neurology*, 73(2), 237-238. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2015.2976>
- Sivitz, W. I., & Yorek, M. A. (2010). Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 12(4), 537-577. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2531>
- Rojek, A., & Niedziela, M. (2010). Insulin receptor and its relationship with different forms of insulin resistance. *Advances in Cell Biology*, 2010, 58-89. <https://doi.org/10.2478/v10052-010-0004-8>
- Jaffa, M. A., Kobeissy, F., Al Hariri, M., Chalhoub, H., Eid, A., Ziyadeh, F. N., & Jaffa, A. A. (2012). Global renal gene expression profiling analysis in B2-kinin receptor null mice: impact of diabetes. *PLoS one*, 7(9), e44714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044714>
- Godinho, R., Mega, C., Teixeira-de-Lemos, E., Carvalho, E., Teixeira, F., Fernandes, R., & Reis, F. (2015). The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class?. *Journal of diabetes research*, 2015, 806979. <https://doi.org/10.1155/2015/806979>
- Bonnefond, A., Unnikrishnan, R., Doria, A., Vaxillaire, M., Kulkarni, R. N., Mohan, V., Trischitta, V., & Froguel, P. (2023). Monogenic diabetes. *Nature reviews. Disease primers*, 9(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00421-w>
- Sasaki, Y., Ihara, K., Matsuura, N., Kohno, H., Nagafuchi, S., Kuramaru, R., Kusuhashi, K., Takeya, R., Hoey, T., Sumimoto, H., & Hara, T. (2004). Identification of a novel type 1 diabetes susceptibility gene, T-bet. *Human genetics*, 115(3), 177-184. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1146-2>
- Osawa, H., Yamada, K., Tabara, Y., Ochi, M., Onuma, H., Nishida, W., Shimizu, I., Kawamoto, R., Fujii, Y., Miki, T., Ohashi, J., & Makino, H. (2008). The G/G genotype of a single nucleotide polymorphism at -1066 of c-Jun N-terminal kinase 1 gene (MAPK8) does not affect type 2 diabetes susceptibility despite the specific binding of AP2 α . *Clinical endocrinology*, 69(1), 36-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03143.x>
- Yung, J. H. M., & Giacca, A. (2020). Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes. *Cells*, 9(3), 706. <https://doi.org/10.3390/cells9030706>
- Stavarachi, M., Panduru, N. M., Serafinceanu, C., Moța, E., Moța, M., Cimponeriu, D., & Ion, D. A. (2011). Investigation of P213S SELL gene polymorphism in type 2 diabetes mellitus and related end stage renal disease. A case-control study. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 52(3 Suppl), 995-998.