

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
CHANGES IN CYTOKINES DURING PHYSICAL EXERCISE AND THEIR CORRECTION

10.46235/1028-7221-17303-CLD

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕЛЬДОНИЯ

Альпидовская О. В. ¹

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
CHANGES IN CYTOKINES DURING PHYSICAL EXERCISE AND THEIR CORRECTION

10.46235/1028-7221-17303-CLD

**CYTOKINE LEVELS DURING PHYSICAL EXERCISE AND WITH THE
USE OF MELDONIUM**

Alpidovskaya O. V. ^a

^a I.N. Ulyanov Chuvash State University.

Резюме

Сигнальные молекулы (цитокины) оказывают ключевую роль в коммуникации между клетками в иммунной системе. К основным цитокинам, участвующим в ремоделировании внеклеточного матрикса, относятся интерлейкины и TNF- α . IL-6, IL-18 — действуют как провоспалительные, а цитокин IL-10 является противовоспалительным. TNF- α стимулирует продукцию IL-1, IL-6, IL-18. Цитокин IL-10 влияет на иммунорегуляцию и воспаление. В последние годы ведется поиск лечебных средств для коррекции цитокинового профиля. Мельдоний - препарат с широким спектром действия. Цель исследования - изучить уровень IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α при физической активности и при применении мельдония. Материал и методы. Эксперимент проводился в два этапа: первый, когда животные выполняли физическую нагрузку без использования мельдония (n=36); второй - выполнялось плавание и в это время применялся мельдоний (n=36). Всего было проведено 10 сеансов плавания. В течение 10 дней в пищу опытных животных добавлялся мельдоний. Животных выводили из эксперимента сразу после окончания последнего сеанса водной нагрузки и через 30 суток после завершения опытов. В плазме крови определяли концентрацию IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α .

Результаты. При тяжелой физической нагрузки без использования мельдония сразу после эксперимента и через 30 суток после завершения опытов увеличивались TNF- α , IL-6 и IL-18, уровень IL-10 снижался. Использование мельдония при тяжелой физической активности сразу после окончания эксперимента приводило к снижению уровня TNF- α , IL-6 и IL-18, а концентрация IL-10 в плазме крови увеличивалась. Через 30 суток после окончания опытов изучаемые цитокины приближались к цифрам интактной группы.

Заключение. Тяжелая физическая нагрузка (без использования мельдония) приводила к нарушению в цитокиновом профиле – изменялась концентрация цитокинов: TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18. В условиях применения мельдония отмечалось повышение противовоспалительного цитокина - IL-10 при системном уменьшении уровня TNF- α , IL-6, IL-18.

Ключевые слова: IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , физическая нагрузка, мельдоний.

Abstract

Signaling molecules (cytokines) play a key role in communication between cells in the immune system. The main cytokines involved in extracellular matrix remodeling include interleukins and TNF- α . IL-6, 18 act as pro-inflammatory, and the cytokine IL-10 is anti-inflammatory. TNF- α stimulates the production of IL-1, IL-6, IL-18. The cytokine IL-10 affects immunoregulation and inflammation. In recent years, there has been a search for therapeutic agents to correct the cytokine profile. Meldonium is a drug with a broad spectrum of action. The aim of the study was to study the level of IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α during physical activity and when using meldonium. Material and methods. The experiment was conducted in two stages: the first, when the animals performed physical activity without the use of meldonium (n = 36); the second - swimming was performed and meldonium was used at the same time (n=36). A total of 10 swimming sessions were conducted. Meldonium was added to the food of the experimental animals for 10 days. The animals were taken out of the experiment immediately after the end of the last session of water load and 30 days after the end of the experiments. The concentration of IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α was determined in the blood plasma.

Results. With heavy physical activity without the use of meldonium, TNF- α , IL-6 and IL-18 increased immediately after the experiment and 30 days after the end of the experiments, the level of IL-10 decreased. The use of meldonium during heavy physical activity immediately after the end of the experiment led to a decrease in the level of TNF- α , IL-6 and IL-18, and the concentration of IL-10 in the blood plasma increased. 30 days after the end of the experiments, the studied cytokines approached the numbers of the intact group.

Conclusion. Heavy physical exertion (without the use of meldonium) led to a disruption in the cytokine profile - the concentration of cytokines changed: TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18. Under the conditions of meldonium use, an increase in the anti-inflammatory cytokine - IL-10 was noted with a systemic decrease in the level of TNF- α , IL-6, IL-18.

Keywords: IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , exercise, meldonium.

1 Введение

Сигнальные молекулы (цитокины) оказывают ключевую роль в коммуникации между клетками в иммунной системе. Цитокины, как продуцируемые локально в печени, так и циркулирующие в системном кровотоке, вносят вклад в гепатоцеллюлярное повреждение [1-3]. К основным цитокинам, участвующим в ремоделировании внеклеточного матрикса, относятся интерлейкины и TNF- α . IL-6, IL-18 — действуют как провоспалительные, а цитокин IL-10 является противовоспалительным. Цитокинам присущи разные функции, например: IL-6, IL-18 осуществляют стимуляцию иммунного ответа путем активации белков острой фазы [3]. TNF- α стимулирует продукцию IL-1, IL-6, IL-18. Цитокин IL-10 обладает множественными плеiotропными влияниями на иммунорегуляцию и воспаление, предотвращая чрезмерную воспалительную реакцию, так как при избыточном воспалительном процессе возникает повреждение здоровых клеток [3-7]. В последние годы ведется поиск лечебных средств для коррекции цитокинового профиля. Мельдоний - препарат с широким спектром действия. Эффекты данного средства можно рассмотреть на примере системного заболевания, как атеросклероз, так как при данной патологии развиваются клеточные и гуморальные изменения. В основе атеросклероза лежит увеличение уровня цитокинов, белков острой фазы, ростовых факторов, молекул адгезии. Цитокины, прежде всего IL-6 усиливают синтез С-реактивного белка (СРБ) гепатоцитами [5-8]. Мельдоний способствует ослаблению экспрессии семейства провоспалительных IL [10]. В связи с разнообразными эффектами мельдония, актуальным является оценить влияние данного препарата на уровень цитокинов при физической нагрузке. Цель исследования – изучить уровень IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α при физической активности и при применении мельдония.

2 Материалы и методы исследования.

Эксперимент проводился в два этапа: первый, когда животные выполняли физическую нагрузку без использования мельдония (n=36); второй - выполнялось плавание и в это время применялся мельдоний (n=36). Всего было проведено 10 сеансов плавания. В течение 10 дней в пищу опытных животных добавлялся мельдоний из расчёта 100-120 мг/кг веса (ежедневно). Общее число животных было 72. Сравнение проводилось в группах с разными видами физической нагрузки без использования и с применением мельдония. Опыты проводились на крысах (самцы) Вистар, весом - 220-240 г., которых разделили на три группы: 1. легкая физическая нагрузка, животные плавали 15 минут в ванне с температурой воды 29-32⁰С. 2. средняя физическая нагрузка, животные плавали в ванне 30 минут. 3. тяжёлая физическая нагрузка, крысы плавали 55 - 59 минут. К этому времени животные начинали терять силы и тонули. Сразу после окончания плавания животных выводили из эксперимента (6 животных на группу) и через 30 суток после окончания опытов (6 животных на группу). Интактными животными были крысы Вистар, весом - 220-240 г., которые не выполняли нагрузку.

45 Оценивался уровень IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α в плазме крови опытных
46 животных с помощью иммуноферментного анализа и прибора Lazurite
47 Automated Elisa System (Dy nex Technologies Inc., США) с учетом инструкции
48 производителя. Срезы печени окрашивались гематоксилином и эозином.

49 *Этическая экспертиза.* Эксперименты основывали на принципах
50 гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза
51 (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434—2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы
52 надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Эксперимент
53 одобрен этическим комитетом Марийского государственного университета
54 (протокол №1 от 28.04.2023 г).

55 Описательная статистическая обработка материала осуществлялась в
56 программе Statistica 10 (США) с использованием программы Microsoft Excel
57 2016 (США). Для проверки равенства медиан нескольких выборок
58 рассчитывался критерий Краскела – Уоллиса, значимыми считались
59 результаты при $p < 0,05$. Показатели по каждой группе животных усредняли и
60 высчитывали стандартную ошибку и стандартное отклонение.

61 **3 Результаты исследования**

62 *Уровень TNF- α и цитокинов в плазме крови через 10 дней после выполнения*
63 *плавания*

64 При легкой физической активности (с применением и без использования
65 мельдония) не изменились уровни провоспалительных и
66 противовоспалительных цитокинов (Таблица 1).

67 При средней физической нагрузке (без мельдония) отмечалось возрастание
68 концентрации TNF- α в плазме крови до $28,7 \pm 3,4$ пг/мл, то есть показатель
69 увеличился в 1,5 раза в сравнении с животными, выполняющими среднюю
70 нагрузку с применением мельдония.

71 При тяжелой нагрузке уровень TNF- α возрос до $118,3 \pm 8,2$ пг/мл, то есть
72 показатель увеличился в 1,7 раза ($p = 0,006$) при сравнении с крысами, которые
73 выполняли тяжелую нагрузку с использованием мельдония (Таблица 1).

74 Оценивая содержание IL-6 в плазме крови следует отметить, что самый
75 высокий уровень был при тяжелой нагрузке (Таблица 1). Гистологически в
76 печени у животных этой группы выявлялась зона некроза с клеточной
77 инфильтрацией, состоящей из лейкоцитов и лимфоцитов.

78 IL-10 при средней физической нагрузке (без использования мельдония) был
79 выше, чем у крыс с использованием мельдония (Таблица 1), при тяжелой
80 физической нагрузке (без применения мельдония) содержание цитокина IL-10
81 в плазме крови было ниже в 1,7 раза ($p = 0,001$) в сравнении с животными,
82 которым вводился мельдоний при выполнении тяжелой нагрузки.
83 Наименьшие изменения коснулись IL-18 (Таблица 1).

84 *Уровень TNF- α и цитокинов в плазме крови через 30 дней после выполнения*
85 *плавания*

86 Через 30 суток после окончания эксперимента при легкой физической
87 активности (без использования и с применением мельдония) уровень
88 цитокинов оставался без изменений (Таблица 1). При средней физической

89 активности (без и с использованием мельдония) отмечалась нормализация
90 изучаемых цитокинов и приближение цифр к интактной группе животных
91 (Таблица 1). При тяжелой физической нагрузке (с применением мельдония)
92 уровень TNF- α снизился в 3,7 раза ($p=0,001$) по сравнению с животными,
93 которым не вводился мельдоний. Отмечены колебания показателей
94 провоспалительных цитокинов - IL-6 и IL-18 (Таблица 1). При тяжелой
95 нагрузке уровень IL-10 в плазме крови повысился в 1,9 раза ($p=0,006$) в
96 сравнении с животными без использования мельдония. Следует отметить, что
97 при тяжелой физической активности с использованием мельдония
98 происходило приближение изучаемых показателей уровня цитокинов к группе
99 интактных животных.

100 **4 Обсуждение**

101 По данным авторов [8] при вынужденном плавании, вызвавшем
102 усталость, увеличивался уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в
103 сыворотке крови. Известно, что высокий уровень TNF- α оказывает влияние на
104 митохондрии, вызывая заметное и длительное снижение биоэнергетики
105 митохондрий и клеток [8].

106 В описываемом исследовании выявлено, что значимые изменения
107 наблюдались при тяжелой физической нагрузке без использования мельдония.
108 В плазме крови увеличивались TNF- α , IL-6 и IL-18, являющиеся
109 провоспалительными цитокинами, уровень IL-10 снижался. Известно, что
110 TNF- α способствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-
111 6, IL-18), которые усиливают некроз гепатоцитов, апоптоз и фиброгенез [1,7].
112 Высокий уровень IL-18 в плазме крови усиливает провоспалительный
113 иммунный ответ, повышая выработку TNF- α и IL-1 α .

114 Использование мельдония при тяжелой физической активности сразу
115 после окончания эксперимента приводило к снижению уровня TNF- α , IL-6 и
116 IL-18, а концентрация IL-10 в плазме крови увеличивалась. Через 30 суток
117 после окончания опытов изучаемые цитокины приближались к цифрам
118 интактной группы. Вероятно, это связано с тем, что мельдоний снижает
119 уровни СРБ, раннего маркера воспалительных процессов.

120 **5 Заключение**

121 Тяжелая физическая нагрузка (без использования мельдония) приводила
122 к нарушению в цитокиновом профиле – изменялась концентрация цитокинов:
123 TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18. Иммунный ответ обусловлен повышением уровня
124 провоспалительных цитокинов в плазме крови. В условиях применения
125 мельдония отмечалось повышение противовоспалительного цитокина - IL-10
126 при системном уменьшении уровня TNF- α , IL-6, IL-18.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Цитокиновый профиль в плазме крови опытных животных без использования и с применением мельдония.

Table 1. Cytokine profile in blood plasma of experimental animals without and with meldonium.

Опытные животные Experienced animals	TNF- α , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-18, пг/мл
Интактная группа Intact group	15,23 \pm 3,1	38,07 \pm 6,7	3489,04 \pm 132,1	5,8 \pm 1,7
1 группа 1 group	16,2 \pm 3,2/15,7 \pm 3,1	38,3 \pm 5,3/38,1 \pm 4,8	3492,4 \pm 129,2 / 3491,2 \pm 128,5	5,9 \pm 1,8/5,8 \pm 1,6
2 группа 2 group	28,7 \pm 3,4/19,3 \pm 3,3	48,9 \pm 7,6/44,6 \pm 6,2	2987,4 \pm 129,5 / 3228,4 \pm 131,2	9,6 \pm 2,8/7,2 \pm 2,1
3 группа 1 group	118,3 \pm 8,2* /68,8 \pm 7,9 p=0,006	97,3 \pm 5,1*/52,6 \pm 6,6 p=0,003	1689,7 \pm 39,7* / 2879,5 \pm 128,4 p=0,001	12,6 \pm 2,5 /9,8 \pm 3,1
Через 30 суток после эксперимента 30 days after the experiment				
Легкая физическая активность Light physical activity	15,9 \pm 4,7*/15,3 \pm 3,5	38,2 \pm 6,2*/38,1 \pm 4,4	3490,1 \pm 121,2 / 3489,2 \pm 126,7	5,9 \pm 2,4/ 5,8 \pm 2,5
Средняя физическая активность Average physical activity	20,2 \pm 7,6/ 16,6 \pm 3,1	43,3 \pm 7,2/40,1 \pm 6,4	3236,2 \pm 126,3 / 3425,6 \pm 131,2	9,3 \pm 2,7/ 6,1 \pm 2,5
Тяжелая физическая активность Heavy physical activity	78,3 \pm 6,3** /21,4 \pm 4,6 p=0,001	65,2 \pm 6,7**/ 42,1 \pm 5,2 p=0,003	1690,2 \pm 37,1* */ 3219,5 \pm 129,1 p=0,006	11,9 \pm 2,8** / 6,2 \pm 2,4 p=0,05

Примечания: * – уровень статистической значимости различий третьей группы без применения и с использованием мельдония

Через 30 суток после эксперимента: ** – уровень статистической значимости различий третьей группы (без мeldonия) с третьей группой (с использованием мeldonия);

Notes: * – level of statistical significance of differences in the third group without and with the use of meldonium

30 days after the experiment: ** – level of statistical significance of differences in the third group (without meldonium) with the third group (with the use of meldonium);

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Альпидовская Ольга Васильевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины;

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;

адрес: 428015 Россия, г. Чебоксары, Московский пр., 15;

телефон: 89278580518;

e-mail: olya-vorobeva-2018@mail.ru

Alpidovskaya O.V. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine;

I.N. Ulyanov Chuvash State University;

address: 428015, Russia, Cheboksary, Moskovsky pr., 15;

telephone: 89278580518;

e-mail: olya-vorobeva-2018@mail.ru

Блок 2. Метаданные статьи

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕЛЬДОНИЯ

CYTOKINE LEVELS DURING PHYSICAL EXERCISE AND WITH THE USE OF MELDONIUM

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

CHANGES IN CYTOKINES DURING PHYSICAL EXERCISE AND THEIR CORRECTION

Ключевые слова: IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , физическая нагрузка, мeldonий.

Keywords: IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , exercise, meldonium.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

07.08.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi
1	Альпидовская О.В. Уровень цитокинов IL-6, IL-10, IL-18, TNF α в условиях табачной интоксикации и после введения аминофталгидразида // Медицинская иммунология. - 2024. Т. 26, № 3. - С. 613-616.	Alpidovskaya O.V. Plasma levels of IL-6, IL-10, IL-18, TNF α under the conditions of tobacco intoxication and after treatment with aminophthalhydrazide. Medical Immunology. 2024. Vol. 26, no.3, pp. 613-616.	doi.org/10.15789/1563-0625-PLO-2907
2	Каплина Н.А., Жукова Е.А., Романова С.В. и др. // Цитокины и воспаление. - 2011. - Т. 10, № 3. - С. 130–134.	Kaplina N.A., Zhukova E.A., Romanova S.V. et al. Cytokines and inflammation. 2011. Vol. 10, no. 3, pp. 130–134.	
3	Мальшев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Морфологические изменения нейтроцитов у крыс при физической нагрузке различной интенсивности // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2024. Т. 19, №1. - С. 49-52.	Malyshev I., Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. Morphological changes of neurocytes in rats during physical exertion of the different intensity. Medical News of North Caucasus. 2024. Vol. 19, no. 1, pp. 49-52.	doi:10.14300/mnnc.2024.19011

4	Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Влияние физической нагрузки различной степени интенсивности на гипертрофию кардиомиоцитов и на полиплоидию миокарда крыс. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2024. - Т. 39, №1. - С. 178-183.	Malyshev I, Alpidovskaya OV, Romanova LP. The effect of physical activity of varying intensity on cardiomyocyte hypertrophy and myocardial polyploidy in rats. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024. Vol. 39, no. 1, pp. 178–183.	doi:10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183).
5	Сергиенко В.В., Кухарчук С.А., Габрусенко В.В. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - №3. - С.10-14	Sergienko V.V., Kukharchuk S.A., Gabrusenko V.V. Evaluation of the influence of combination therapy with mildronate on the lipid spectrum, inflammatory factors and endothelial function in patients with ischemic heart disease. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2007. no. 3, pp. 10-14.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vliyaniya-kombinirovannoy-terapii-mildronatom-na-lipidnyy-spektr-factory-vospaleniya-i-funktsiyu-endoteliya-u-bolnyh (дата обращения: 01.01.2025).
6		Finotto H., Siebler J., Hausding M. Severe hepatic injury in interleukin 18 (IL-18) transgenic mice: a key role for IL-18 in regulating hepatocyte apoptosis in vivo. Gut. 2004, Vol. 53 (3), pp. 392–400.	doi:10.1136/gut.2003.018572
7		Pangumaran S, Moriggl R, Kalvakolanu DV. Editorial: Cytokines in liver diseases. Cytokine. 2019, 124, pp. 608.	doi: 10.1016/j.cyto.2018.12.001. Epub 2018 Dec 16. PMID: 30563739

8		Muluye RA, Bian Y, Wang L, Alemu PN, Cui H, Peng X, Li S. Placenta Peptide Can Protect Mitochondrial Dysfunction through Inhibiting ROS and TNF- α Generation, by Maintaining Mitochondrial Dynamic Network and by Increasing IL-6 Level during Chronic Fatigue. Front Pharmacol. 2016, 27(7):328.	doi: 10.3389/fphar.2016.00328.
9		Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000;101:1767-72.	
10		Wahre T, Yundestat A, Smith C, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Circulation 2004;109: 1966-72.	