

Окислительное фосфорилирование в ткани бурого жира у мышей с моделью сахарного диабета II типа после принудительных беговых нагрузок

Захарова А.Н.¹, Милованова К.Г.¹, Орлова А.А.¹, Коллантай О.В.¹, Шувалов И.Ю.¹, Капилевич Л.В.^{1,2}

¹ *Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36*

² *Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние принудительных физических нагрузок на содержание и показатели окислительного фосфорилирования в ткани бурого жира у мышей с моделью сахарного диабета (СД) II типа.

Материалы и методы. Для формирования модели заболевания использовалась высокожировая диета, физические нагрузки в виде принудительного бега проводились в течение 4 нед. Содержание ферментов окислительного фосфорилирования в бурой жировой ткани определялось методом вестерн-блоттинга.

Результаты. Формирование диабетических расстройств у экспериментальных животных сопровождается возрастанием количества как белой, так и бурой жировой ткани. Однако в бурой жировой ткани при этом снижается содержание всех компонентов системы окислительного фосфорилирования. По-видимому, при формировании модели СД II типа у мышей происходит снижение «энергетической эффективности» бурой жировой ткани, что частично компенсируется увеличением ее содержания в организме.

Регулярные физические нагрузки у мышей с моделью СД II типа, в отличие от здоровых животных, способствуют снижению содержания бурой жировой ткани. В то же время при этом в буром жире возрастает содержание большинства компонентов системы окислительного фосфорилирования, в некоторых случаях – даже выше исходных значений. Последнее характерно для нагрузок, применяемым в переменном режиме – когда время выполнения нагрузок периодически изменяется.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что метаболические перестройки бурой жировой ткани могут служить одним из механизмов профилактических и проекторных эффектов физических нагрузок при сахарном диабете второго типа.

Ключевые слова: бурый жир, беговая нагрузка, сахарный диабет, ожирение

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (№ 19-15-00118, <https://rscf.ru/project/19-15-00118-p>).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике Биологического института Национального исследовательского Томского государственного университета (протокол № 32 от 02.12.2019).

Для цитирования: Захарова А.Н., Милованова К.Г., Орлова А.А., Коллантай О.В., Шувалов И.Ю., Капилевич Л.В. Окислительное фосфорилирование в ткани бурого жира у мышей с моделью сахарного диабета

Oxidative phosphorylation in brown adipose tissue in a type II diabetes mellitus mouse model after forced treadmill running

Zakharova A.N.¹, Milovanova K.G.¹, Orlova A.A.¹, Kollantay O.V.¹, Shuvalov I.Yu.¹, Kapilevich L.V.^{1,2}

¹ National Research Tomsk State University
36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of forced exercises on the content and parameters of oxidative phosphorylation in brown adipose tissue of mice with type II diabetes mellitus.

Materials and methods. To model the disease, we used a high-fat diet and physical exercises in the form of forced treadmill running for 4 weeks. The content of oxidative phosphorylation enzymes in brown adipose tissue was determined by Western blotting.

Results. Modeling diabetes in experimental animals was accompanied by expansion of adipose tissue. However, in brown adipose tissue, the content of all oxidative phosphorylation components decreases. Apparently, during type II diabetes mellitus modeling in mice, there is a decrease in the “energy efficiency” in brown adipose tissue, which is partially offset by an increase in its content in the body.

Regular physical activity in mice with type II diabetes mellitus, in contrast to healthy animals, contributes to a decrease in the content of brown adipose tissue. At the same time, the content of most oxidative phosphorylation components in brown adipose tissue increases, in some cases it even exceeds the baseline values. The latter is typical of a variable load mode – when the execution time of exercises periodically changes.

Conclusion. The obtained results suggest that metabolic rearrangements in brown adipose tissue may serve as some of the mechanisms of preventive and projective effects of physical activity in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: brown fat, running load, diabetes, obesity

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant (No. 19-15-00118, <https://rscf.ru/project/19-15-00118-p>).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethics Committee at the Biology Institute of National Research Tomsk State University (Protocol No. 32 of 02.12.2019).

For citation: Zakharova A.N., Milovanova K.G., Orlova A.A., Kollantay O.V., Shuvalov I.Yu., Kapilevich L.V. Oxidative phosphorylation in brown adipose tissue in a type II diabetes mellitus mouse model after forced treadmill running. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):48–55. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-48-55>.

ВВЕДЕНИЕ

Бурый жир (он же термогенный жир) – тип жировой ткани, основной функцией которой является термогенез [1, 2]. Бурая жировая ткань способна рас-

ходовать энергию, в отличие от белого жира, который ее накапливает. Вследствие этого бурая жировая ткань оказывает регулирующее влияние на метаболизм и может участвовать в контроле уровня глюкозы в крови [3].

У пациентов с сахарным диабетом II (СД II) типа может наблюдаться недостаток бурого жира, что может приводить к ухудшению управления уровнем глюкозы и повышению риска развития осложнений. Некоторые исследования показывают, что стимулирование накопления бурого жира может улучшить управление уровнем глюкозы и снизить риск развития диабетических осложнений [4]. Способы стимуляции роста бурой жировой ткани могут включать физическую активность, потребление некоторых продуктов, а также использование лекарственных препаратов [5].

Физические нагрузки разной интенсивности приводят к запуску большого количества биохимических, молекулярных, генетических и эпигенетических механизмов, лежащих в основе адаптационных реакций организма на физиологический стресс [6, 7]. В частности, показано, что физические нагрузки оказывают положительное воздействие при метаболических нарушениях [7, 8]. Эксперименты с животными доказали, что физическая нагрузка повышает чувствительность к инсулину и улучшает толерантность к глюкозе, вызванную диетой с высоким содержанием жира, не только у самих животных, но и у их потомков [9]. Также показано, что циркадные ритмы влияют на эффект от физических упражнений. Поглощение глюкозы мышцами и толерантность к инсулину также имеют циркадный характер, и физические тренировки не влияют на циркадную ритмичность данных показателей [10].

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования было изучить влияние принудительных физических нагрузок на содержание и показатели окислительного фосфорилирования в ткани бурого жира у мышей с моделью СД II типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали самцов мышей линии C57bl/6. Мыши были получены из вивария Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга. Возраст мышей к началу эксперимента – 32 нед. Режим содержания животных: день/ночь: 12/12 ч, начало светового дня в 6.00, свободный доступ к пище и воде, температура в помещении 24 °С.

Исследование проведено в соответствии с принципами Базельской декларации и одобрено комиссией по биоэтике Биологического института Томского государственного университета (протокол № 32 от 2.12.2019). Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах

Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Эксперимент длился 16 нед. До 12-й нед мышей делили на две подгруппы:

- животные на жировой диете, 28 мышей;
- животные, получавшие стандартный рацион, 28 мышей.

Для формирования модели типа СД II использовалась высокожировая диета в течение 12 нед, разработанная специально для данного эксперимента. Состав и энергетическая ценность корма подробно описаны в нашей предыдущей работе [11].

Начиная с 12-й нед, каждая группа животных была разделена на две подгруппы: подвергавшиеся (основная, 21 животное) и не подвергавшиеся (контроль, 7 животных) форсированным беговым нагрузкам.

Подгруппы мышей основной группы подвергались беговой нагрузке в разное время суток:

Группа А – подвергавшиеся беговой нагрузке в светлое время суток (с 8.00 до 10.00 ч), 7 животных;

Группа Б – подвергавшиеся беговой нагрузке в темное время суток (с 19.00 до 21.00), 7 животных;

Группа С – время форсированной беговой нагрузки чередовалось (посменный режим тренировок): первая и третья недели в темное время суток (с 19.00 до 21.00), вторая и четвертая недели – в дневное время (с 8.00 до 10.00), 7 животных.

Для нормализации физической нагрузки использовали беговую дорожку для мышей BMELAB SID-TM10 [12].

Форсированные беговые нагрузки проводились в течение 4 нед 6 раз в неделю. Продолжительность нагрузки постепенно увеличивалась в течение первых 6 дней с 10 до 60 мин (увеличение на 10 мин в день) и более не менялась в течение последующих 3 нед. Каждую неделю меняли угол подъема беговой дорожки (от 0 до 10°) и скорость ее вращения (от 15 до 18 м/мин). Раз в неделю нагрузку не выполняли (на 7-й день).

Массу тела измеряли с помощью лабораторных весов. Каждая особь измерялась отдельно. Измерения проводились 11 раз в течение 16 нед.

Забой подопытных животных проводили декапитацией через 24 ч после последней нагрузки. Выделялась белая и бурая жировая ткань. Собранные образцы взвешивались, затем замораживались в жидком азоте и хранились в морозильной камере при температуре –80 °С.

Для гомогенизации жировой ткани использовали 500 мкл буфера на 50 мг ткани, использовался вихревой лабораторный миксер Digital Vortex-Genie 2 на 15 мин при 4 °С с металлическими шариками, затем оставляли на мини-ротатор-шейкере в холодильнике на 1 ч, после –

в штативе на холоде на 15 мин, далее снова помещали в вихревой лабораторный миксер на 15 мин при 4 °С. После этого переносили пробирки в центрифугу при 4 °С и крутили 5 мин при 8 000 об/мин. Затем аккуратно убирали липидный слой, снова помещали в центрифугу на 15 мин, после чего собирали прозрачный супернатант под оставшимся липидным слоем. Общий белок в образце определяли методом Бредфорда.

Электрофорез в полиакриламидном геле проводили в денатурирующих условиях и по методике, описанной Laemmli, с 5%-м концентрирующим и 10%-м разделяющим гелями с использованием системы электрофореза (электрофоретическая ячейка (Mini-PROTEAN Tetra, США), источник тока (PowerPacBasic, США)). Количество общего белка, нанесенного на каждую лунку, составляет 10 мкг. С помощью системы блоттинга (Trans-Blot Turbo, США) белки переносили из геля на мембрану PVDF (Bio-Rad, США) с последующим блокированием 5%-м обезжиренным молоком (Bio-Rad, США) в TBSt 1X (TBS с добавлением 0,1% Tween 20) в течение 1 ч при комнатной температуре.

Белки-мишени определяли путем инкубации в течение ночи при 4 °С в 5%-м сухом молоке в TBSt в разведении 1 : 1 000 с кроличьими поликлональными антителами против цитратсинтетазы (кат. № ab96600, abcam, Великобритания), с кроличьими поликлональными антителами против гексокиназы (кат. № ab227198, abcam, Великобритания) и коктейлем с антителами Total OXPHOS Rodent WB (кат. № ab110413, abcam, Великобритания), содержащий пять мышинных антител, по одному против субъединиц NDUFB8, SDHB, UQCRC2, MTCO1, ATP5A. Затем образец инкубировали со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена

(антимышинные, кат. № 1706516, антикроличьи, кат. № 1706515, Bio-Rad, США) в течение 1 ч при комнатной температуре в 5%-м сухом молоке в TBSt.

Комплексы антиген-антитело визуализировали с помощью набора ECL (SuperSigna West Dura, Thermo Scientific, США) и системы документирования (ChemiDoc-It 2, UVP, Великобритания). Денситометрический анализ проводили с помощью программного обеспечения ImageJ. Данные вестерн-блоттинга представлены в относительных единицах по сравнению со стандартным образцом (один и тот же образец присутствовал на всех блотах). Значения стандартного образца приняты за 100%.

Данные представлены как среднее ± ошибка среднего ($M \pm m$). После проверки нормальности распределения данных с помощью критерия Колмогорова – Смирнова результаты были проанализированы с помощью двухфакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ GraphPad Prism.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлена динамика массы тела мышей в процессе эксперимента. Уже начиная с 4-й нед наблюдалось статистически значимое увеличение массы тела мышей, получавших жирную диету ($p < 0,05$). Средний показатель массы тела у группы, находящейся на высокожировой диете, составил $35,2 \pm 2,0$ г, а масса тела у группы на нормальном питании – $32,7 \pm 1,3$ г. На 12-й нед различия между группой, находящейся на высокожировой диете (масса тела составила $44,3 \pm 2,6$ г), и группой, питающейся стандартным кормом ($32,2 \pm 1,2$ г), увеличились.

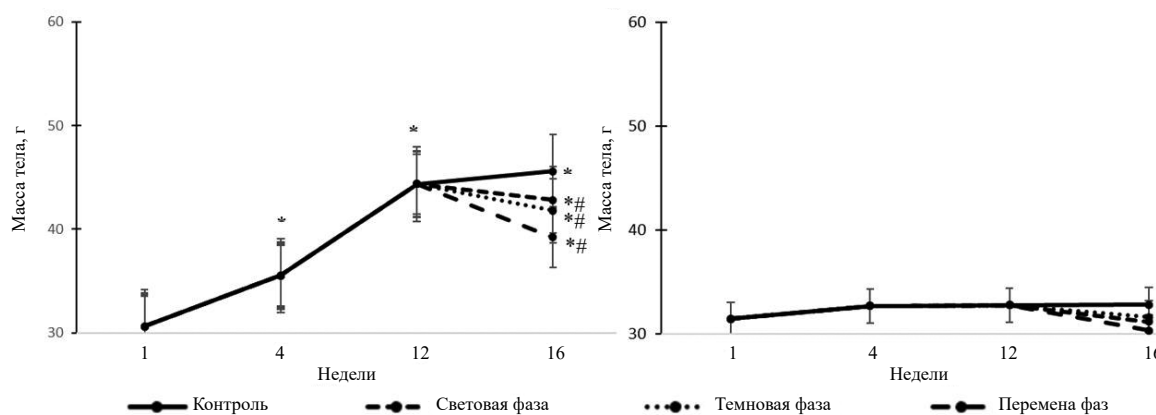


Рис. 1. Изменение массы тела мышей в процессе эксперимента: а – группа, получавшая высокожировую диету; б – группа, получавшая стандартную диету. Здесь и на рис. 2, 3 $M \pm m$, $n = 6$. * – уровень статистической значимости различий с показателем на 1-й нед ($p < 0,05$), # – уровень статистической значимости различий с группой без физической нагрузки ($p < 0,05$)

Начиная с 12-й нед, обе группы были разделены на четыре подгруппы, в которых воздействие физической нагрузки оказывалось в разное время суток (утром, вечером и попеременно утром/вечером). На 16-й нед (заключительной) эксперимента мы наблюдали, что в группах мышей на высокожировой диете ($45,6 \pm 4,5$ г) и мышей, которые питались нормальным кормом ($32,8 \pm 2,4$ г), показатели разницы по массе тела остались статистически значимы ($p < 0,05$).

У группы с жировым типом питания статистически значимые различия ($p < 0,05$) по массе тела с контрольной группой наблюдались у всех трех подгрупп, на которых оказывалось влияние физической нагрузки. Самой эффективной оказалась нагрузка с попеременным воздействием физической нагрузки ($39,2 \pm 4,4$ г). В данной группе масса тела ниже в 1,2 раза, чем в контрольной группе.

На рис. 2 представлено количество белой абдоминальной жировой ткани и бурой жировой ткани у мышей после завершения эксперимента. Увеличение массы тела у мышей в значительной степени происходит за счет увеличения количества белой жировой ткани, но и содержание бурой жировой ткани в организме существенно возрастает. При этом важно отметить, что принудительные физические нагрузки, вызывая снижение количества белой жировой ткани во всех подгруппах, на содержание бурой жировой ткани влияют гораздо слабее. Только физические нагрузки, выполняемые с переменной фазы суточного ритма, способствовали снижению количества бурого жира вдвое.

На рис. 3, а представлены результаты определения содержания цитратсинтазы и белков OXFOS в бурой жировой ткани мышей. Результаты представлены в процентах от контрольного образца. Как видно, содержание цитратсинтазы в бурой жировой ткани не зависело от типа питания и несколько воз-

растало лишь при применении принудительного бега с переменной фазы суточного цикла.

Концентрация АТР5А (рис. 3, б) снижается у мышей, находившихся на жировой диете, в сравнении с группой, получавшей стандартное питание. Физические нагрузки у мышей, получавших жировую диету, способствуют увеличению содержания данного белка, более выражен эффект вечерних нагрузок и тренировок в переменном режиме. У мышей же, получавших стандартную диету, напротив, физические нагрузки приводили к снижению содержания данного белка.

Концентрация МТСО1 (рис. 3, с) значительно снижается у мышей, находившихся на жировой диете, в сравнении с группой, получавшей стандартное питание. Физические нагрузки у мышей, получавших жировую диету, способствуют увеличению содержания данного белка, если применяются в переменном режиме.

Концентрация SD НВ (рис. 3, д) у мышей, находившихся на жировой диете, несколько снижалась в сравнении с группой, получавшей стандартное питание. Физические нагрузки у мышей, получавших жировую диету, способствуют увеличению содержания данного белка. Эффект нагрузок был более выражен в вечерние часы и в переменном режиме. У мышей же, получавших стандартную диету, напротив, физические нагрузки приводили к снижению содержания данного белка.

Концентрация UQCRC2 (см. рис. 3, е) снижается у мышей, находившихся на жировой диете, в сравнении с группой, получавшей стандартное питание. Физические нагрузки у мышей, получавших жировую диету, приводили к значительным изменениям – к снижению при применении нагрузок в утренние или вечерние часы и к увеличению, если нагрузки применялись в переменном режиме.

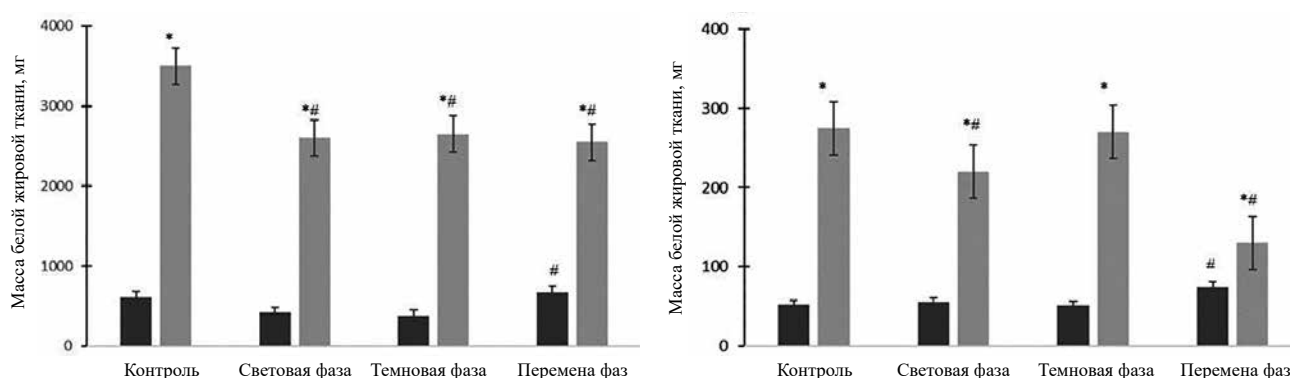


Рис. 2. Масса белой и бурой жировой ткани у мышей на 16-й нед эксперимента: светлые столбцы – группа, получавшая высокожировую диету; темные столбцы – группа, получавшая стандартную диету.

Здесь и на рис. 3: * уровень статистической значимости различий с группой, получавшей стандартную диету ($p < 0,05$), # уровень статистической значимости различий с группой контроля ($p < 0,05$)

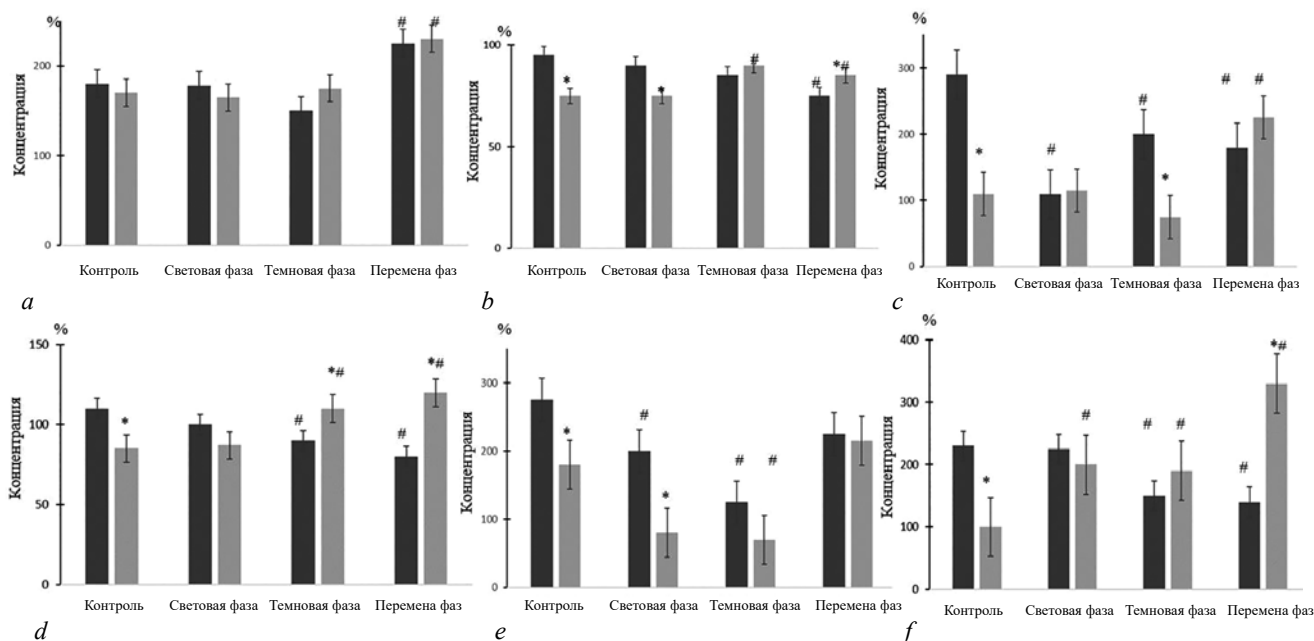


Рис. 3. Содержание цитратсинтазы и белков OXFOS в бурой жировой ткани мышей: светлые столбцы – группа, получавшая высокожировую диету; темные столбцы – группа, получавшая стандартную диету. Цитратсинтаза (a), ATP5A (b), MTCO1 (c), SD HB (d), UQCRC2 (e), NDUFB8 (f)

У мышей же, получавших стандартную диету, физические нагрузки приводили к аналогичным, но менее выраженным сдвигам.

Концентрация NDUFB8 (см. рис. 3, f) снижается у мышей, находившихся на жировой диете, в сравнении с группой, получавшей стандартное питание. Физические нагрузки у мышей, получавших жировую диету, способствуют увеличению содержания данного белка, особенно если применяются в переменном режиме. У мышей же, получавших стандартную диету, напротив, физические нагрузки приводили к снижению содержания данного белка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что использование высокожировой диеты у мышей приводит к увеличению массы тела и формированию ожирения (масса тела более, чем на 25% выше, чем в контрольной группе). Принудительные физические нагрузки в виде ежедневного бега на тредмиле оказывают выраженный эффект на метаболизм у мышей с моделью СД II типа. Прежде всего это проявляется в снижении массы тела животных и зависит от времени суток, в которое выполняется нагрузка. Как прирост, так и уменьшение массы тела в основном происходят за счет изменения количества белого абдоминального жира, содержание бурого жира изменяется в меньшей степени.

В то же время со стороны бурой жировой ткани отмечаются значительные метаболические пере-

стройки. Формирование модели СД II типа сопровождается снижением содержания всех компонентов системы окислительного фосфорилирования (OXPHOS). В наибольшей степени снижается содержание MTCO1 и NDUFB8. По-видимому, при формировании модели СД II типа у мышей происходит снижение «энергетической эффективности» бурой жировой ткани, что частично компенсируется увеличением ее содержания в организме.

Эффекты физических нагрузок на содержание бурого жира оказались несколько противоречивыми. По литературным данным, регулярные физические нагрузки способствуют увеличению количества бурого жира в организме [13]. Так, здоровые молодые мужчины, кто выполнял ежедневные физические упражнения в течение 12 нед, имели большее количество активного бурого жира, чем те, кто не занимался спортом [14]. Аналогичные результаты мы наблюдали у мышей без метаболических нарушений, питавшихся стандартным кормом – у них отмечалось возрастание содержания бурого жира после регулярных принудительных физических нагрузок. Однако у мышей с моделью СД II типа мы наблюдали противоположный эффект – содержание бурого жира в организме снижалось на фоне регулярных физических нагрузок. Это может связано с тем, что у этих животных при развитии патологии содержание бурого жира возрастало в 5 раз.

Однако снижение содержание бурого жира после физических нагрузок у мышей с моделью СД

II типа сопровождалось увеличением содержания большинства компонентов ОХРНOS, в некоторых случаях – даже выше исходных значений. Последнее характерно для нагрузок, применяемым в переменном режиме – когда время выполнения нагрузок периодически изменяется. Аналогичные изменения отмечались и со стороны цитратсинтазы. По всей вероятности, в условиях метаболических расстройств эффекты физических нагрузок могут реализовываться не за счет увеличения количества бурой жировой ткани, а за счет улучшения ее «энергетической эффективности».

Как уже упоминалось выше, стимулирование накопления бурого жира может улучшить управление уровнем глюкозы и снизить риск развития диабетических осложнений [15]. По всей вероятности, метаболические перестройки бурой жировой ткани могут служить одним из механизмов профилактических и проекторных эффектов физических нагрузок при СД II типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать несколько важных заключений.

Во-первых, формирование диабетических расстройств у экспериментальных животных сопровождается возрастанием количества как белой, так и бурой жировой ткани. Однако в бурой жировой ткани при этом снижается содержание всех компонентов системы окислительного фосфорилирования (ОХРНOS). В наибольшей степени снижается содержание МТСО1 и NDUFB8. По-видимому, при формировании модели СД II типа у мышей происходит снижение «энергетической эффективности» бурой жировой ткани, что частично компенсируется увеличением ее содержания в организме.

Во-вторых, регулярные физические нагрузки у мышей с моделью СД II типа, в отличие от здоровых животных, способствуют снижению содержания бурой жировой ткани. В то же время при этом в буром жире возрастает содержание большинства компонентов ОХРНOS, в некоторых случаях – даже выше исходных значений. Последнее характерно для нагрузок, применяемым в переменном режиме – когда время выполнения нагрузок периодически изменяется. Аналогичные изменения отмечались и со стороны цитратсинтазы.

Полученные результаты позволяют предположить, что метаболические перестройки бурой жировой ткани могут служить одним из механизмов профилактических и проекторных эффектов физических нагрузок при СД II типа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Betz M.J., Enerbäck S. Targeting thermogenesis in brown fat and muscle to treat obesity and metabolic disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(2):77–87. DOI: 10.1038/nrendo.2017.132.
2. Jung S.M., Sanchez-Gurmaches J., Guertin D.A. Brown adipose tissue development and metabolism. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019;251:3–36. DOI: 10.1007/164_2018_168.
3. Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани. *Сахарный диабет.* 2014;17(4):5–15. DOI: 10.14 341/DM201445-15.
4. Cheng L., Wang J., Dai H., Duan Y., An Y., Shi L. et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte.* 2021;10(1):48–65. DOI: 10.1080/21623945.2020.1870060.
5. Kaisanlahti A., Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J. Physiol. Biochem.* 2019;75(1):1–10. DOI: 10.1007/s13105-018-0658-5.
6. Coffey V.G., Hawley J.A. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med.* 2007;37(9):737–763. DOI: 10.2165/00007256-200737090-00001.
7. Karstoft K., Pedersen B.K. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol. Cell Biol.* 2016;94(2):146–150. DOI: 10.1038/icb.2015.101.
8. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015;25:1–72. DOI: 10.1111/sms.12581.
9. Stanford K.I., Rasmussen M., Baer L.A., Lehnig A.C., Rowland L.A., White J.D. et al. Paternal Exercise improves glucose metabolism in adult offspring. *Diabetes.* 2018;67(12):2530–2540. DOI: 10.2337/db18-0667.
10. Basse A.L., Dalbram E., Larsson L., Gerhart-Hines Z., Zierath J.R., Treebak J.T. Skeletal muscle insulin sensitivity show circadian rhythmicity which is independent of exercise training status. *Front Physiol.* 2018;9:1198. DOI: 10.3389/fphys.2018.01198.
11. Kapilevich L.V., Zakharova A.N., Dyakova E.Yu., Kalinnikova J.G., Chibalin A.V. Mice experimental model of diabetes mellitus type ii based on high fat diet. *Bull. Siberian Med.* 2019;18(3):53–61. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-53-61.
12. Zakharova A.N., Kalinnikova Yu.G., Negodenko E.S., Orlova A.A., Kapilevich L.V. Experimental simulation of cyclic training loads. *Teor. Prakt. Fizich. Kult.* 2020;10:26–27.
13. Lehnig A.C., Stanford K.I. Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue. *J. Exp. Biol.* 2018;221(Pt. Suppl.):jeb161570. DOI: 10.1242/jeb.161570.
14. Aldiss P., Betts J., Sale C., Pope M., Budge H., Symonds M.E. Exercise-induced ‘browning’ of adipose tissues. *Metabolism.* 2018;81:63–70. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.009.
15. Mu W.J., Zhu J.Y., Chen M., Guo L. Exercise-mediated browning of white adipose tissue: its significance, mechanism and effectiveness. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11512. DOI: 10.3390/ijms222111512.

Вклад авторов

Капилевич Л.В. – научное руководство, концепция исследования, редактирование текста, окончательное утверждение версии для публикации. Захарова А.Н. – концепция и дизайн работы, анализ и интерпретация данных исследования, написание текста статьи. Милованова К.Г., Коллонтай О.В., Орлова А.А., Шувалов И.Ю. – сбор, анализ данных, обработка и интерпретация результатов.

Информация об авторах

Захарова Анна Николаевна – канд. биол. наук, доцент кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск, azakharova91@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1102-2830>

Милованова Ксения Геннадьевна – канд. биол. наук, доцент кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск, naffys@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3038-3298>

Орлова Анна Алексеевна – аспирант, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск, anna.orlova.96@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9886-9454>

Коллонтай Олеся Вадимовна – аспирант, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск, olesya.tay@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2445-0124>

Шувалов Игорь Юрьевич – аспирант, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск, oleg-100500-lol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1096-807X>

Капилевич Леонид Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ; СибГМУ, г. Томск, kapil@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-2316-576X>

(✉) **Капилевич Леонид Владимирович**, kapil@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.04.2023;
одобрена после рецензирования 28.04.2023;
принята к публикации 14.09.2023