

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ УКРАЇНИ

КАФЕДРА МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ДИСЦИПЛІН

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня магістра

за спеціальністю 091 Біологія

освітньою програмою «Спортивна дієтологія»

на тему: **ВПЛИВ ГІПОКСИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ НА ФОНІ
ВИСОКОЖИРОВОГО ХАРЧУВАННЯ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ
ТКАНИН ДО ІНСУЛІНУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ІІ ТИПУ**

здобувача вищої освіти

другого (магістерського) рівня

Барановської Олександрі Ігорівни

Науковий керівник: Вдовенко Н.В.

к.б.н., с.н.с.

Рецензент: Кропта Р.В.

к.н.фіз.вих., доцент

Рекомендовано до захисту на засіданні

кафедри (протокол № 6 від 11.11.2020 р.)

Завідувач кафедри: Пастухова В.А.

д.мед.н., професор

Київ – 2020

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ: ПРИЧИНИ, НАСЛІДКИ ТА МОЖЛИВІ СПОСОБИ ПРОФІЛАКТИ І КОРЕКЦІЇ.....	8
1.1. Вплив харчування на здоров'я людини.....	8
1.2. Надмірне харчування та подальше ожиріння.....	9
1.2.1. Цукровий діабет, як один із найбільш поширених захворювань сучасності.....	10
1.2.2. Розвиток інсулінорезистентності.....	13
1.2.3. Терапевтичні заходи, які спрямовані на лікування цукрового діабету 2 типу.....	15
1.3. Гіпоксія як універсальний неспецифічний компонент патологічних процесів.....	16
1.3.1. Адаптація до гіпоксії, як чинник саногенної гіпоксії.....	17
1.3.2. Гіпоксичні тренування.....	18
1.3.3. Гіпоксичні тренування осіб з цукровим діабетом 2 типу.....	20
Висновки до розділу 1.....	22
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	24
2.1. Методи досліджень.....	24
2.1.1 Антропометричні методи досліджень.....	24
2.1.2. Фізіологічні методи.....	25
2.1.3. Біохімічні методи.....	27
2.1.4. Методи математичної статистики.....	28
2.2 Організація досліджень.....	28
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	30

3.1. Дослідження інтегральних функціональних показників енергетичного обміну у щурів в стані спокою, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні.....	30
3.2. Дослідження розвитку периферичної інсулінорезистентності та інтегральних функціональних показників енергетичного обміну у процесі розвитку цукрового діабету 2 типу у щурів, які знаходилися на високо жировій дієті.....	35
3.3. Вивчення впливу гіпоксично-гіпобаричних тренувань на інтегральні функціональні показники енергетичного обміну у щурів, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні.....	39
3.4. Дослідження розвитку периферичної інсулінорезистентності та інтегральних функціональних показників енергетичного обміну у щурів, які знаходилися на високо жировій дієті з періодичними гіпоксично-гіпобаричними тренуваннями.....	44
Висновки до розділу 3.....	49
ВИСНОВКИ.....	51
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	54

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЖД – високожирового дієта;

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров`я;

Д – довжина тіла;

ІМТ – індекс маси тіла;

ІР – інсулінорезистентність;

М – маса тіла;

ПГГ – періодична гіпобарична гіпоксія;

Рт – ректальна температура;

ЦД – цукровий діабет;

ШСК – швидкість споживання кисню.

ВСТУП

Не зважаючи на те, що вплив харчування на здоров'я людини вивчається дуже давно, це питання не втратило своєї актуальності й сьогодні (Гіппократ, Клавдій Гален, Ібн Сіна). Надмірне харчування та подальше ожиріння досягло характеру неінфекційної епідемії. Згідно останніми даними ВООЗ у 2016 р. в країнах Європейського союзу від 30 до 70 % дорослого населення мають надлишкову вагу і від 10 до 30 % страждають ожирінням. Встановлено, що кількість людей, які страждають ожирінням, прогресивно збільшується кожні 10 років на 10 %. В Україні до 33 % чоловіків і 27 % жінок мають надмірну масу тіла. Очікується, що до 2025 року у світі ожирінням страждатимуть до 40 % чоловіків і 50 % жінок.

Актуальність проблеми ожиріння зумовлена не тільки його значною поширеністю, а й негативним впливом на здоров'я людей. Встановлено, що при ожирінні 57 % осіб страждають на цукровий діабет 2 типу [12, 38]. На сьогодні цукровий діабет становить глобальну медико-соціальну проблему [1, 10, 39, 64]. У всіх країнах світу спостерігається невпинний ріст числа людей, які страждають на це захворювання. Так, згідно даних Всесвітньої федерації цукрового діабету, в 2013 році в світі нараховувалося 382 млн. хворих на діабет і передбачається, що кількість пацієнтів перевищить півмільярда до 2030 року [10, 28, 64].

Сучасні напрямки, які торкаються лікування цукрового діабету 2 типу включають як фармакологічні, так і нефармологічні терапевтичні заходи. Одним із сучасних перспективних напрямів серед не медикаментозних методів відновлення здоров'я людини з цукровим діабетом 2 типу є використання лікувальних і оздоровчих властивостей гірського клімату [3, 14]. Ще в 1994 році українські вчені вперше продемонстрували, що періодичні гіпоксичні тренування підвищують чутливість тканини до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу [41]. На сьогодні накопичено багато клінічних та експериментальних доказів того, що гіпоксичні тренування можуть слугувати

актуальними перспективними підходами як в лікуванні цукрового діабету 2 типу, так і в мінімізації його ускладнень [8, 22, 43, 49, 62, 68]. Проте вплив гіпоксичних тренувань на розвиток периферичної інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу на тлі використання високожирової дієти потребує додаткових досліджень.

Зв'язок дослідження із науковими планами, темами. Дослідження проведено в межах наукової теми 2.8 «Взаємозв'язок соматичних, вісцеральних та сенсорних систем у кваліфікованих спортсменів на різних етапах підготовки».

Мета роботи - вивчити вплив гіпоксичних тренувань на фоні високожирового харчування на розвиток периферичної інсулінорезистентності у щурів при моделюванні цукрового діабету 2 типу.

Завдання:

1. Вивчити і узагальнити наведені у спеціальних літературних джерелах дані щодо причин, наслідків та способів профілактики і корекції цукрового діабету II типу.

2. Дослідити розвиток периферичної інсулінорезистентності та інтегральні функціональні показники енергетичного обміну при моделюванні цукрового діабету 2 типу у щурів при стандартному раціоні харчування та на високожировій дієті.

3. Вивчити вплив періодичних гіпоксично-гіпобаричних тренувань на інтегральні функціональні показники енергетичного обміну у щурів, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні.

4. Виявити розвиток периферичної інсулінорезистентності та встановити інтегральні функціональні показники енергетичного обміну у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з періодичними гіпоксично-гіпобаричними тренуваннями.

Об'єкт дослідження – стан резистентності тканин до інсуліну у щурів за умов гіпоксичних тренувань на фоні високожирового харчування.

Предмет дослідження – особливості впливу гіпоксичних тренувань на фоні стандартного та високожирового раціонів харчування на розвиток периферичної інсулінорезистентності у щурів при моделюванні цукрового діабету 2 типу.

Методи дослідження. У процесі виконання роботи відповідно до мети й завдань дослідження були використані такі методи: аналіз науково-методичної літератури, фізіологічні, біохімічні та статистичні.

Апробація результатів. Матеріали магістерської роботи доповідались і обговорювались на VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України», присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, а також опубліковано 1 наукову працю (тези).

Склад та обсяг роботи. Робота викладена на 61 сторінці друкованого тексту, складається зі вступу, огляду наукової літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів проведених експериментальних досліджень та їх обговорень, висновків, списку використаної літератури. Робота містить 31 рисунок. Список використаної літератури включає 71 джерело (із них – 39 зарубіжних авторів).

РОЗДІЛ 1.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ: ПРИЧИНИ, НАСЛІДКИ ТА МОЖЛИВІ СПОСОБИ ПРОФІЛАКТИ І КОРЕКЦІЇ

1.1. Вплив харчування на здоров'я людини

Харчування є важливим фактором, що визначає стан здоров'я людини, попереджує або сприяє розвитку захворювань. В процесі свого розвитку медицина досягла успіху в боротьбі із небезпечними хворобами, однак зіштовхнулася із хворобами, які виникають внаслідок малорухливого способу життя та надмірного харчування [29, 65, 66].

Перші згадки про дієтичне харчування відомі історії ще з давніх часів. У творах Гіппократа (460-377 рр. до н.е.), Клавдія Галена (близько 130-200 рр.), Ібн Сіні (Авіцени) (980-1037 рр.) наведені знання про харчування, накопичені людиною за багато тисячоліть. Гіпократ у своєму творі «Про дієту» вказує на залежність між кількістю їжі та фізичними навантаженнями, віком, конституцією, порою року, погодою та місцем проживання, а також пише про властивості харчових продуктів і напоїв та їх вплив на організм людини. За часів Римської імперії відомий лікар Асклепіад (120-156 рр. до н.е.) та його учні розробили рекомендації щодо застосування продуктів та напоїв для лікування різних захворювань. Абу Ібн Сіна (Авіцена) (980-1037 рр.) писав про особливості харчування дітей, людей похилого віку, хворих із різними захворюваннями. У своїх творах Авіцена дає детальну оцінку біологічній цінності продуктів. Багато лікарів, починаючи із Гіппократа, вказували на важливість помірності в харчуванні. Англійський лікар Сіденгайм, прихильник Гіппократа, запропонував дієту при ожирінні, а Гарвей розробив низькожирову дієту, яка відома в літературі під назвою дієта Бантінга, за прізвищем хворого, котрий дотримувався та пропагував цю дієту.

Не дивлячись на те, що вплив харчування на здоров'я людини вивчається вже дуже давно, це питання не втратило своєї актуальності й сьогодні.

1.2. Надмірне харчування та подальше ожиріння

Надмірне харчування та подальше ожиріння, особливо серед населення промислово розвинених країн, досягло характеру неінфекційної епідемії. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2016 р. більш 1,9 млрд. дорослих людей у віці 18 років і старше мали надлишкову вагу, з них понад 650 млн. страждали ожирінням [64]. Згідно з останніми даними в країнах Європейського союзу від 30 до 70 % дорослого населення мають надлишкову вагу і від 10 до 30 % – страждають ожирінням. Встановлено, що кількість людей, які страждають ожирінням, прогресивно збільшується кожні 10 років на 10 %. В Україні до 33 % чоловіків і 27 % жінок мають надмірну масу тіла. Очікується, що до 2025 року у світі ожирінням страждатимуть до 40 % чоловіків і 50 % жінок.

Актуальність проблеми ожиріння зумовлена не тільки його значною поширеністю, а й негативним впливом на якість життя хворих і високим ризиком розвитку різних супутніх захворювань, що призводять до ранньої інвалідності та суттєвого зменшення тривалості життя осіб, які страждають на ожиріння. Встановлено, що частота розвитку артеріальної гіпертензії при ожирінні становить 75 %, цукрового діабету 2 типу – 75 %, ішемічної хвороби серця – 20 %, захворювань жовчного міхура і жовчовивідних шляхів – 30 %, опорно-рухового апарату – 14 %, злоякісних пухлин молочної залози, матки і товстого кишківника – 11 % [12, 37, 38, 53].

Термін «діабет» вперше був застосований грецьким лікарем Деметриосом (II вік до н. е), який походить від стародавньогрецького, що означає «проходить наскрізь».

У 1675 році Томас Уїлліс показав, що при поліурії (підвищеному сечовиділенні) сеча може бути «солодкою». І він додав до слова діабет (лат. Diabetes) слово mellitus, що латинською означає «солодкий, як мед». У 1889 році Джозеф фон Мерінг і Оскар Мінковські показали, що після видалення підшлункової залози у собаки розвиваються симптоми цукрового діабету. А в 1910 році сер Едвард Альберт Шарпей-Шефер припустив, що діабет викликаний недостатністю хімічної речовини, що виділяється острівцями Лангерганса в підшлунковій залозі. Він назвав цю речовину інсуліном, від латинського *insula*, що означає "острівець". Ендокринна функція підшлункової залози і роль інсуліну в розвитку діабету були підтвержені в 1921 році Фредеріком Бантінгом, Чарльзом Гербертом Бестом і Джоном Маклеодом. Вони повторили експерименти фон Мерінга і Мінковські, показавши, що симптоми діабету у собак з видаленою підшлунковою залозою можна усунути шляхом введення їм екстракту острівців Лангерганса здорових собак. За це революційне відкриття вчені отримали Нобелівську премію з медицини в 1923 році [54]. Виробництво інсуліну і застосування його в лікуванні цукрового діабету стали бурхливо розвиватися.

1.2.1. Цукровий діабет, як один із найбільш поширених захворювань сучасності

В 1999 році ВООЗ охарактеризувала цукровий діабет 2 типу, як метаболічне захворювання, що розвивається внаслідок порушення секреції інсуліну або зниженої чутливості тканин до дії інсуліну.

На сьогодні цукровий діабет становить глобальну медико-соціальну проблему (рис. 1.1). У всіх країнах світу спостерігається невпинний ріст числа людей, які страждають на це захворювання [39, 55, 71]. Так, згідно даних Всесвітньої федерації цукрового діабету (рис. 1.2), в 2013 році в світі нараховувалося 382 млн. хворих на діабет і передбачається, що кількість пацієнтів перевищить півмільярда до 2030 року [10, 25, 28]. Ріст

захворюваності та розповсюдженості діабета відбувається як в країнах з високим рівнем життя, так і в країнах з низьким або середнім соціально-економічним розвитком. Соціальна значимість проблеми обумовлена також тим фактом, що ріст числа людей, які страждають на діабет, відбувається в основному за рахунок осіб працездатного віку 40 – 59 років. Ріст захворюваності та розповсюдження діабету обумовлений перш за все соціально-економічними змінами, які приводять до значного збільшення числа людей з ожирінням та надмірною масою тіла, зниженою фізичною активністю в побуті і на виробництві, збільшенням тривалості життя.

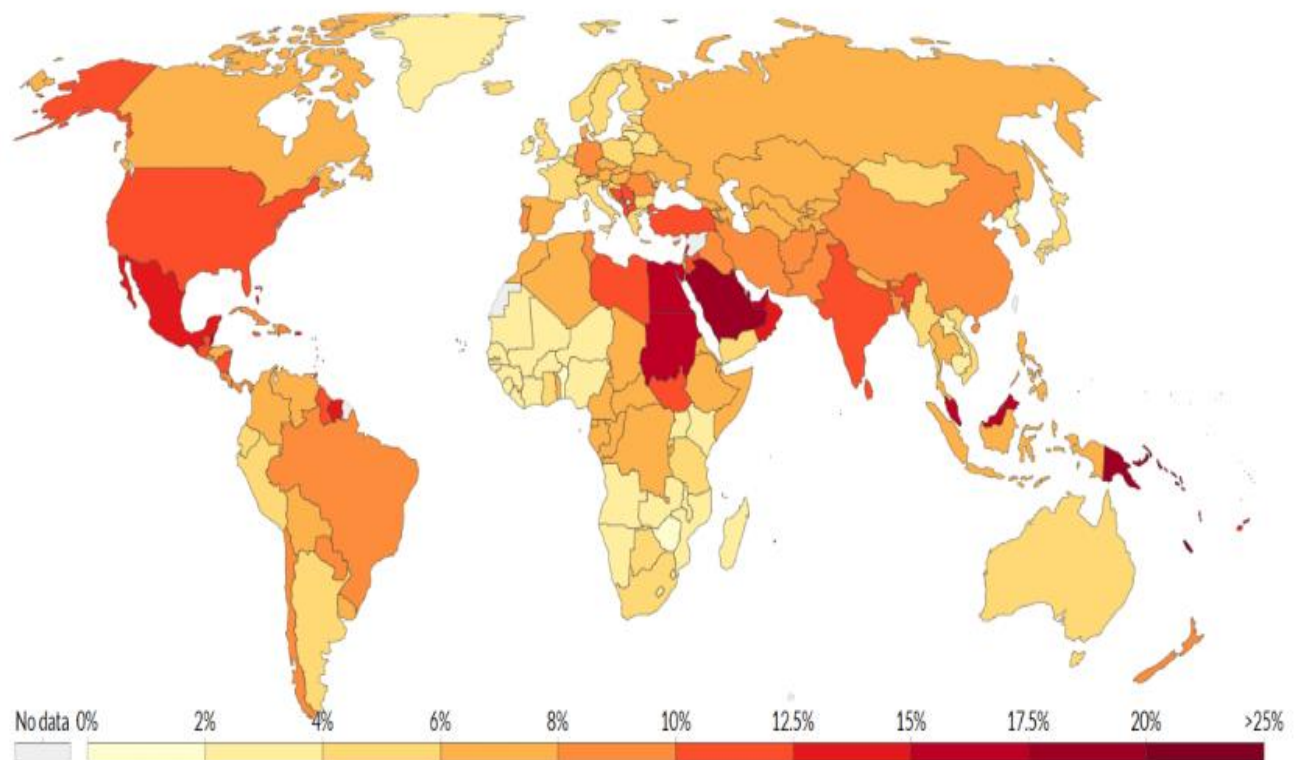
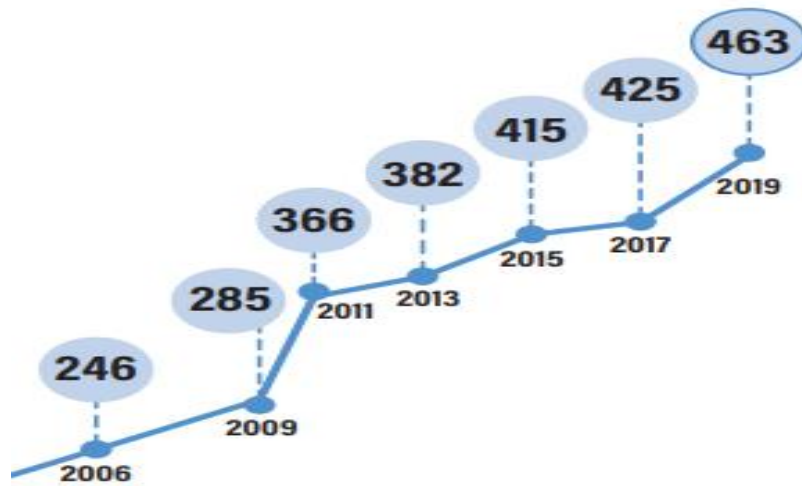


Рис. 1.1. Розповсюдженість цукрового діабету у світі у 2019 р. за даними Міжнародної федерації діабету [39]

Поширеність діабету в Україні збільшилася за останніх 10 років на половину. У 2016 р. в Україні діабетом хворіло понад 1,2 млн. осіб. У 2017 р.

було виявлено майже 104 тис. нових випадків захворювання на цю патологію. За даними Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії МОЗ України, серед пацієнтів — 9500 дітей.

А



Б

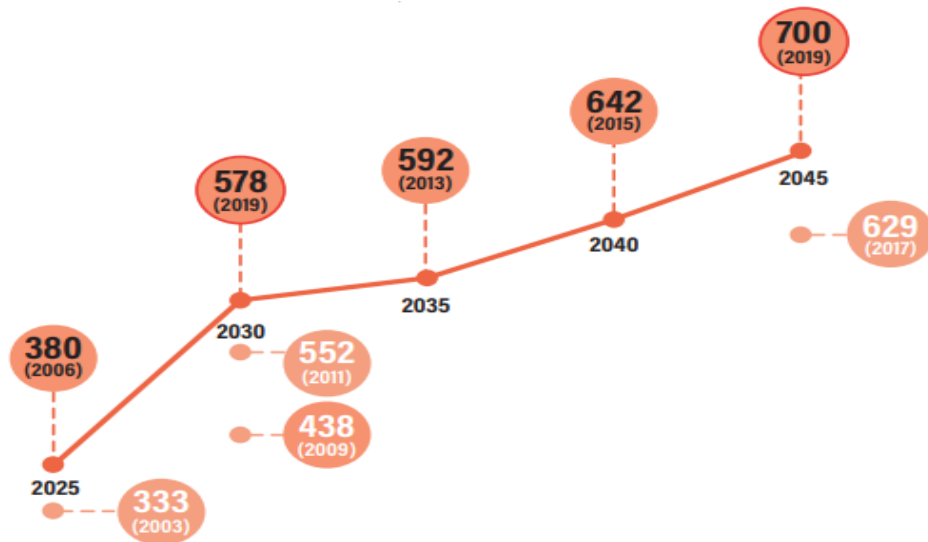


Рис. 1.2. Розповсюдженість цукрового діабету у світі за даними Міжнародної федерації діабету: А – оцінка; Б – прогноз; вікова група 20-79 років (мільйони) [39]

За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, приріст показника поширеності цукрового діабету за 2003 – 2013 рр. становив по Україні 55,1 %, показник первинної захворюваності (виявлення) цукрового діабету за 2004–2013 рр. в Україні зріс на 59,2 %. Відповідно до інформації Центру медичної статистики МОЗ України на 1 січня 2016 р. у країні зареєстровано 1 223 604 хворих на цукровий діабет (дані надані без урахування статистики АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей). Потрібно відмітити, що чисельність хворих збільшується в основному внаслідок збільшення кількості пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Медична значимість проблеми цукрового діабету обумовлена не тільки великою і постійно зростаючою кількістю людей, які страждають на це захворювання, а насамперед, високим ризиком розвитку ускладнень хвороби. Так, цукровий діабет призводить до розвитку специфічних мікросудинних ускладнень, таких як діабетична ретинопатія, нефропатія, нейропатія, які в свою чергу призводять до сліпоты, ниркової недостатності, значного зростання ризику ампутації нижніх кінцівок [32, 61, 63].

1.2.2. Розвиток інсулінорезистентності

Патогенез цукрового діабету 2-го типу щільно пов'язаний як з порушенням дії інсуліну на інсулін-чутливі цільові (target) тканини (скелетний та серцевий м'язи, печінка, жирова тканина) з розвитком периферичної інсулінорезистентності, так і з порушенням секреції інсуліну в бета-клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози [58].

Одним із механізмів порушення взаємодії інсуліна з клітинами тканин організму (інсулінорезистентність) є наслідком зміни структури або зменшення кількості мембранних рецепторів для інсуліну, зміни структури

самого інсуліну або порушення внутрішньоклітинних механізмів передачі сигналу від рецепторів органелам клітини [2, 9].

При цукровому діабеті 2 типу інсулін виробляється в нормальних або навіть в підвищених кількостях, що призводить до розвитку відносної гіперінсулінемії. При цьому у пацієнтів зберігається фізіологічна концентрація глюкози в крові доти, поки бета-клітини здатні підтримувати достатньо високий рівень інсуліну плазми для подолання інсулінорезистентності. Виснаження бета-клітин веде до неможливості секреції достатньої кількості інсуліну для подолання резистентності, рівень глюкози в плазмі крові підвищується – розвивається гіперглікемія (рис. 1.3) [28, 52]. За умов гіперглікемії порушуються всі види обміну речовин: вуглеводний, жировий, білковий, мінеральний та водно-сольовий. При цьому першим зазнає змін вуглеводний обмін.

Гіперглікемія та інсулінорезистентність сприяють формуванню окисного стресу, порушенню про- та антиоксидантного балансу, генерації вільних радикалів, що пошкоджують ліпідні та білкові компоненти клітин, сприяють утворенню та накопиченню високотоксичних ліпоперекисних сполук, підсилюючи процеси дестабілізації клітинних мембран [36, 48].

Слід зазначити, що при цукровому діабеті активуються процеси неферментативного глікозилювання. Глікозилюваний гемоглобін втрачає здатність віддавати тканинам кисень, погіршуючи його доставку до тканин, що призводить до розвитку гіпоксичного стану організму.



Рис. 1.3. Патогенез цукрового діабету 2 типу

1.2.3. Терапевтичні заходи, які спрямовані на лікування цукрового діабету 2 типу

Сучасні напрямки включають як фармакологічні, так і нефармакологічні терапевтичні заходи. До медикаментозних засобів відносяться застосування бігуанідів таких, як метформін, піоглітізон, які зменшують абсорбцію глюкози

в кишківнику та її виробництво в печінці, підвищують чутливість тканин до дії інсуліну

До цукровознижуючих препаратів відносять похідні сульфонілсечовини (тол бутамід, карбуамін, глібенкламід, гліпізід) які підвищують секрецію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози.

До немедикоментозної терапії відносять:

- рекомендації, як зменшувати споживання легкодоступних вуглеводів;
- віддавання переваги продуктам , які містять харчові волокна;
- виконання дозованих фізичних навантажень, забезпечення адекватного режиму праці та відпочинку, контроль енерговитрат, припинення споживання алкоголю.

1.3. Гіпоксія як універсальний неспецифічний компонент патологічних процесів

Гіпоксія, або кисневе голодування, це є типовий патологічний процес, який розвивається внаслідок недостатнього забезпечення організму киснем або порушення його використання, через що знижується енергоутворення. Гіпоксія – це найпоширеніший патологічний процес. Жодне захворювання людини і тварини не протікає без гіпоксії, яка обтяжує дію основного процесу [3, 7, 24]. В патогенезі багатьох захворювань, таких як респіраторні (бронхіальна астма, хронічні бронхіти), серцево-судинні (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, вегето- судинні дистонії), системи крові (анемії), ендокринні (цукровий діабет, ожиріння) суттєву роль відіграє гіпоксія, яка є провідним фактором і безпосередньою причиною розладів життєдіяльності [4].

Українськими вченими в якості основних об'єктивних критеріїв гіпоксії було запропоновано застосовувати параметри, що характеризують режими масопереносу кисню, масопереносу вуглекислого газу, зміни споживання

кисню та утворення макроергічних сполук, рН артеріальної та венозної крові, вміст в ній молочної та піровиноградної кислот, буферних основ та інші показники кислотно- лужного стану крові [15].

Подальші роботи із застосуванням широкого діапазону фізіологічних, біофізичних, електрохімічних та біохімічних методів дозволили встановити, що саме ступінь зниження парціального тиску кисню в тканинах, є фактор, який може бути як причиною патології, так і чинником стимуляції резервних можливостей живого організму. Виходячи з цього положення, було запропоновано В.А. Березовським виділення двох типів гіпоксії: патологічної та саногенної [5]. На сьогодні механізми як позитивної, так і негативної дії гіпоксії вивчені детально, а вчені, що їх описали, за це в 2019 році отримали Нобелівську премію в галузі медицини.

1.3.1. Адаптація до гіпоксії, як чинник саногенної гіпоксії

Численними даними літератури встановлено, що ефективним методом підвищення опірності організму патогенним впливам може бути дія природних чинників, зокрема факторів гірського клімату [5]. За умов високогір'я провідними діючими на організм людини чинниками навколишнього середовища є зниження загального атмосферного тиску та зменшення парціального тиску кисню у повітрі. Розріджене гірське повітря легше надходить в найдрібніші бронхіоли, поліпшує альвеолярну вентиляцію, легеневий кровообіг, циркуляцію лімфи та міжклітинної рідини.

Особливої уваги заслуговує внесок українських вчених-гіпоксистів у розвиток високогірних досліджень. Щорічні гірські експедиції, які започаткував академік АН УРСР М.М. Сиротинін зі своїми співробітниками в 1935 році, продовжуються досьогодні. Ще у 40-і роки минулого століття М.М. Сиротинін виконав дослідження, присвячені розробці методів застосування адаптації до гіпоксії для лікування захворювань, в патогенезі яких гіпоксія відіграє суттєву роль [24]. З цією метою ним було запропоновано

метод ступеневої адаптації до зниженого парціального тиску кисню в горах. Результати багаторічних досліджень свідчать про те, що основою сприятливого впливу адаптації до гіпоксії є включення механізмів компенсації гіпоксичних зрушень, спрямованих на підтримання швидкості поетапної доставки кисню на рівні, близькому до нормоксичного, та напруження кисню в тканинах на рівні, вищому за критичний, а також реакцій, спрямованих на економізацію процесів, що забезпечують транспорт та утилізацію кисню на всіх етапах та на глибоку перебудову регуляторних систем, які забезпечують надійність функціонування організму.

Сучасна медична техніка дозволяє відтворювати впливи як факторів гірського клімату на рівні моря (гіпобарична гіпоксія), так і зменшення парціального тиску кисню на тлі нормального атмосферного тиску (нормобарична гіпоксія), що набагато зручніше і надає лікарю можливості більш точно дозувати інтенсивність кожного фактора [5].

Гіпокситерапія може бути реалізована різними методами:

- у барокамерах низького тиску;
- у кліматичних камерах нормального тиску типу «Оротрон»,
- в індивідуальних апаратах гірського повітря типу «Борей».

1.3.2. Гіпоксичні тренування

Розвиток нових медичних технологій та розробка сучасних типів медичного обладнання створили можливість відтворення умов гірського клімату і використання його позитивного впливу без поїздки у гори. Поглибленому вивченню гіпоксичних станів в лабораторних умовах сприяла наявність барокамери, з якої викачується повітря за допомогою вакуумного насосу під контролем альтиметра.

Медичними дослідженнями показано, що періодичні сеанси перебування в барокамерах зниженого тиску позитивно впливають на стан як

здорових, так і хворих осіб. Тривалість періодичних сеансів може бути від півгодини до кількох годин [8, 44].

Протягом останніх десятиріччя успішно застосовується в клініці та спорту нормобаричне інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ), як спосіб профілактики та лікування низки захворювань. Тривалість ІГТ сеансів є в межах години [5, 18, 23, 26]. Відомо, що під дією ІГТ створюються сприятливі умови для синтезу протекторних органічних речовин і білкових сполук, для підвищення активності дихальних ферментів, які сприяють клітинам ефективніше використовувати кисень для своїх метаболічних потреб при меншому його напруженні в тканинах [8, 20].

Поширення в останні десятиріччя методів гіпоксичного тренування у спорті, військовій та медичній практиці викликало дискусію про найбільш ефективні режими гіпокситерапії і методи її інструментальної реалізації. Накопичено багато клінічних та експериментальних даних про наявність широкого спектру гіпоксичних схем, запроваджених на практиці. Вони різко відрізняються за ступенем вираженості гіпоксії (від 6 до 18 % вмісту кисню), тривалістю сеансів (від години до декілька годин), тривалістю експозицій гіпоксії та нормоксії в сеансі (від 5 – 15 с до години), кількістю сеансів на тиждень (3 – 10), тривалістю курсу (від 7 до 90 днів) тощо [40, 56].

Незначне зниження вмісту кисню в повітрі до 18 – 16 % з різними часовими характеристиками може бути недостатнім стимулом для мобілізації адаптивних механізмів, що викликає позитивних змін в лікуванні хворих.

В той же час гіпоксичні тренування з використанням глибокої (8 – 9 % кисню) або тривалої (декілька годин) гіпоксії здатні провокувати небезпечні патологічні процеси [50, 51]. Було показано, що найбільш ефективна та нешкідлива немедикаментозна технологія оздоровлення відбувається при використанні газової суміші з 12 – 10 % кисню, тривалістю сеансу 40 – 60 хвилин, тривалістю курсу лікування 12 – 14 днів.

Щодо оптимізації тривалості гіпоксичних тренувань та тривалого курсу цих тренувань вказують результати досліджень Foster G. et al. [35]. Автори

провели порівняння двох протоколів нормобаричної переривчастої гіпоксії і короткочасової переривчастої гіпоксії з 12 % кисню, розділеної на 5 хвилин нормоксії протягом 1 години, або тривалої переривчастої гіпоксії 30 хвилин з 12 % кисню. Обидві групи обстежених мали 10 сеансів протягом 12 днів. Вимірюючи гіпоксичну вентиляційну відповідь, артеріальний тиск, серцебиття, артеріальне насичення оксигемоглобіном та насичення мозкової тканини киснем, автори дійшли висновку, що як коротко, так і довготривалі протоколи вживання переривчастої гіпоксії мають подібний вплив на вентиляційну та серцево-судинну реакції. Таким чином, довгострокові гіпоксичні впливи можуть бути успішно замінені короткочасними впливами з тим же результатом.

1.3.3. Гіпоксичні тренування осіб з цукровим діабетом 2 типу

Тренування з адаптацією до гіпобаричної гіпоксії (як високогірної, так і барокамерної), коли є зниженим або імітується зниження загального атмосферного тиску, успішно використовується з метою оздоровчої профілактики та при лікуванні багатьох захворювань [30, 47]. Проте висока ефективність дії факторів гірського клімату проявляється лише в межах певних висот, що не перевищують 2,5 – 4,0 тис. м над рівнем моря [22]. Це – зона саногенного впливу гірського клімату. Висоти більше 4 тис. м здійснюють протилежний, патогенний вплив, виснажуючи резервні сили організму [5]. Саме тому, більшість гірських курортів (в гірських місцевостях Узбекистану, Таджикистану), розташовані в цій зоні. У Швейцарії – найбільш популярні Давос на висоті 1550 м, та Ароза на висоті 1850 м над рівнем моря.

Дані про епідеміологію цукрового діабету свідчать про те, що найменший процент захворюваності і порушеної толерантності до глюкози виявлено у населення в гірських місцевостях. Тоді як в рівнинних регіонах цей показник суттєво вищий [6, 7, 13, 27]. Ще у 1994 році українські вчені вперше продемонстрували, що періодичні гіпоксичні тренування можуть інгібувати

деструкцію острівцевих бета-клітин через гальмування їх апоптозу у діабетичних щурів [41]. Далі було показано, що інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування з вмістом кисню 12 % протягом 3-х тижнів підвищують чутливість до інсуліну в скелетних м'язах хворих на цукровий діабет 2-го типу і в печінці діабетичних щурів [57]. При застосуванні таких же гіпоксичних тренувань в дослідях на щурах з цукровим діабетом 2-го типу було визначено підвищення активності гліколітичних ферментів, зростання числа мітохондрій в скелетних м'язах, покращення інсулінорезистентності печінки та підвищення кількості мембранних рецепторів чутливих до інсуліну [45]. Зниження інсулінорезистентності печінки у щурів з ЦД 2 типу було також показано за умов хронічних інтервальних гіпобаричних тренувань [60].

Нещодавно С. Chen et al. [34] з колегами дослідили довгостроковий ефект щоденної 8-годинної помірної гіпоксії (14 – 15 % O_2) на толерантність до глюкози і м'язової морфології щурів. Після 8 тижнів тренувань рівень глюкози і інсуліну в плазмі в тесті на толерантність до глюкози значно знизився, маса жиру і маса тіла також були значно нижчі порівняно з контрольною групою при нормоксії. Щільність капілярів і м'язових волокон в камбаловидному м'язі були відповідно на 33 і 35 % вищими, ніж в контрольній групі. Ці дані показують, що довгострокове ІГТ помірної інтенсивності зменшує дифузійну відстань глюкози і інсуліну до м'язових волокон і зменшує ожиріння у щурів.

Накопичено багато клінічних та експериментальних доказів того, що у хворих на ЦД 2 типу в результаті гіпоксичних тренувань покращувалися функціональні параметри дихання і серцево-судинної системи, поліпшувався енергетичний метаболізм, підвищувалася чутливість до інсуліну в скелетних м'язах, а у людей з ожирінням зменшувалася вага [62, 67, 70].

Висновки до розділу 1

Ріст захворюваності та розповсюдженості цукрового діабета відбувається як в країнах з високим рівнем життя, так і в країнах з низьким або середнім соціально-економічним розвитком. Соціальна значимість проблеми обумовлена також тим фактом, що ріст числа людей, які страждають на діабет, відбувається в основному за рахунок осіб працездатного віку 40 – 59 років. Ріст захворюваності та розповсюдження діабету обумовлений перш за все соціально-економічними змінами, які приводять до значного збільшення числа людей з ожирінням та надмірною масою тіла, зниженою фізичною активністю в побуті і на виробництві, збільшенням тривалості життя.

Патогенез цукрового діабету 2-го типу щільно пов'язаний як з порушенням дії інсуліну на інсулін-чутливі цільові (target) тканини (скелетний та серцевий м'язи, печінка, жирова тканина) з розвитком периферичної інсулінорезистентності, так і з порушенням секреції інсуліну в бета-клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози. Гіперглікемія та інсулінорезистентність сприяють формуванню окисного стресу, порушенню про- та антиоксидантного балансу, генерації вільних радикалів, що пошкоджують ліпідні та білкові компоненти клітин, сприяють утворенню та накопиченню високотоксичних ліпоперекисних сполук, підсилюючих процеси дестабілізації клітинних мембран.

Численними даними літератури встановлено, що ефективним методом підвищення опірності організму патогенним впливам може бути дія природних чинників, зокрема факторів гірського клімату. За умов високогір'я провідними діючими на організм людини чинниками навколишнього середовища є зниження загального атмосферного тиску та зменшення парціального тиску кисню у повітрі. Розріджене гірське повітря легше надходить в найдрібніші бронхіоли, поліпшує альвеолярну вентиляцію, легеневий кровообіг, циркуляцію лімфи та міжклітинної рідини.

Приведений нами аналіз даних літератури свідчить, що гіпоксичні тренування, які можна віднести до нефармакологічних терапевтичних заходів, можуть слугувати актуальними перспективними підходами як в лікуванні ЦД 2 типу, так і в мінімізації його ускладнень. Показано, що у розвитку ЦД 2 типу провідну роль відіграє інсулінорезистентність. В зв'язку з цим, ми вважали за доцільне дослідити периферичну інсулінорезистентність, концентрацію глюкози в крові в процесі розвитку цукрового діабету 2 типу на тлі високожирового харчування. Порушення енергетичного метаболізму в патогенезі ЦД 2 типу, зниження температури тіла спонукали нас на дослідження споживання кисню організмом та температури тіла щурів в процесі розвитку ЦД 2 типу.

Виявлення можливого коригувального впливу гіпоксичних тренувань на інсулінорезистентність при ЦД 2 типу може мати як суттєве наукове, так і практичне значення. У зв'язку з цим у даній роботі ми провели дослідження по вивченню дії гіпоксичних тренувань на розвиток периферичної інсулінорезистентності у діабетичних щурів в процесі розвитку адаптації до гіпоксії, визначаючи такі показники як, інсулінорезистентність, концентрація глюкози в крові, споживання кисню організмом, температура та маси тіла.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Методи досліджень

У роботі використано комплекс методів, а саме:

1. Аналіз та узагальнення наукових даних за темою роботи;
2. Антропометричні методи досліджень;
3. Фізіологічні методи досліджень;
4. Біохімічні методи досліджень;
5. Методи математичної статистики.

2.1.1. Антропометричні методи досліджень

Визначення довжини тіла. Довжину тіла вимірювали під легким ефірним наркозом у вертикальному положенні тварини від кінчика носа до основи хвостової частини.

Визначення індексу маси тіла. Індекс маси тіла вираховували за формулою Кетле (2.1):

$$IMT (г/см^2) = MT (г) / P^2 (см), \text{ де:} \quad (2.1)$$

IMT – індекс маси тіла, $г/см^2$;

MT – маса тіла, г;

P – рост, см;

2.1.2. Фізіологічні методи

Визначення ректальної температури. Ректальну температуру вимірювали за допомогою медичного електротермометру ТПЗМ-1.

Визначення швидкості споживання кисню. Визначення споживання кисню у щурів в стані спокою проводили загальноприйнятим манометричним методом. Конструкція складалася з герметичної камери з вмонтованим манометричним датчиком та з поглиначом вуглекислого газу натронним вапном (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Камера для визначення швидкості споживання кисню

Моделювання цукрового діабету 2 типу. Відтворення експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів проводили за методом К. Srinivasan [59]. Тварини знаходилися на високо жировій дієті з 40 %-ною заміною стандартного корму на сало протягом 3-х тижнів з одноразовим

введенням після 14 днів внутрішньоочеревинно низької дози стрептозотоцину (35 мг/кг).

Тренування періодичною гіпобаричною гіпоксією. Тренування періодичною гіпобаричною гіпоксією проводили за методом розробленим Портніченко В. І. [21]. Тренування відбувалися за такою схемою: 6 сеансів «підйому» в барокамері на «висоту» 2500 м протягом 1 години кожен 3-ю добу впродовж 3-х тижнів.



Рис. 2.2. Барокамера з альтиметром

Гіпобаричну гіпоксію створювали шляхом викачування повітря з барокамери (рис. 2.2) за допомогою вакуумного насосу (рис. 2.3) під контролем альтиметра.

Як поглинач вуглекислого газу використовували натронне вапно.



Рис. 2.3. Вакуумний насос

2.1.3. Біохімічні методи

Визначення концентрації глюкози в крові. Концентрацію глюкози в крові визначали на глюкометрі One Touch (LifeScan, США) за допомогою стандартних наборів реактивів (тест-полосок) цієї фірми (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Глюкометр для визначення рівня глюкози

2.1.4. Статистична обробка результатів

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали на комп'ютері з використанням програмного пакета «GraphPad Prism Version 5.00 for Windows» (GraphPad software Inc., США). За вірогідне було прийнято значення – $p \leq 0,05$.

2.2. Організація досліджень

Дослідження проведено в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України.

У дослідженні приймали участь щури самці лінії Вістар віком 6 місяців, масою 250 – 300 г, які знаходилися у віварії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, де вони утримувалися на стандартному харчовому раціоні.

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції “Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей” від 18.03.1986 р., Директиви ЄС №109 від 24.11.1986 р., “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики у Києві 2001 р. та «Науково–практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [14].

Тварини методом випадкового вибору були поділені на 4 групи:

- 1) контроль (інтактні щури);
- 2) щури, які знаходилися на високожировій дієті;
- 3) тварини, які проходили тренування періодичною гіпобаричною гіпоксією;
- 4) щури, які знаходилися на високожировій дієті з гіпоксичними тренуваннями.

Після кожного «підйому» у всіх тварин визначали наступні інтегральні функціональні показники енергетичного обміну: концентрація глюкози в крові, інсулінорезистентність, швидкість споживання кисню організмом, ректальна температура, маса тіла, довжина тіла.

РОЗДІЛ 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Дослідження інтегральних функціональних показників енергетичного обміну у щурів в стані спокою, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні

Гіпоксичні тренування, які можна віднести до не фармакологічних терапевтичних заходів, можуть слугувати актуальними перспективними підходами як в лікуванні ЦД 2 типу, так і в мінімізації його ускладнень.

Виявлення можливого коригувального впливу гіпоксичних тренувань на інсулінорезистентність при цукровому діабеті 2 типу може мати як наукове, так і практичне значення. У зв'язку з цим ми провели дослідження по вивченню дії гіпоксичних тренувань на розвиток периферичної інсулінорезистентності у діабетичних щурів в процесі розвитку адаптації до гіпоксії, визначаючи такі показники як, інсулінорезистентність, концентрація глюкози в крові, споживання кисню організмом, температура та маси тіла.

Тому першим етапом нашого дослідження стало вивчення інтегральних функціональних показників енергетичного обміну таких як: концентрація глюкози в крові, швидкість споживання кисню, ректальна температура, маса тіла, довжина тіла, індекс маси тіла у щурів в стані спокою, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні.

Показано, що протягом 3-х тижнів у тварин в стані спокою натщесерце рівень глюкози в крові утримувався в межах від $4,7 \pm 0,34$ до $5,3 \pm 0,29$ ммоль·л⁻¹ і в середньому становив $4,8 \pm 0,16$ ммоль·л⁻¹ (рис. 3.1.А).

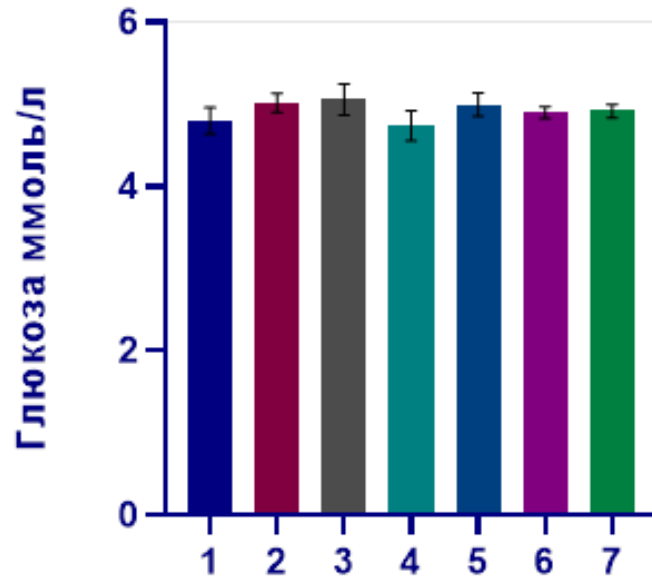


Рис. 3.1.А. Рівень глюкози натщесерце у щурів в стані спокою, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

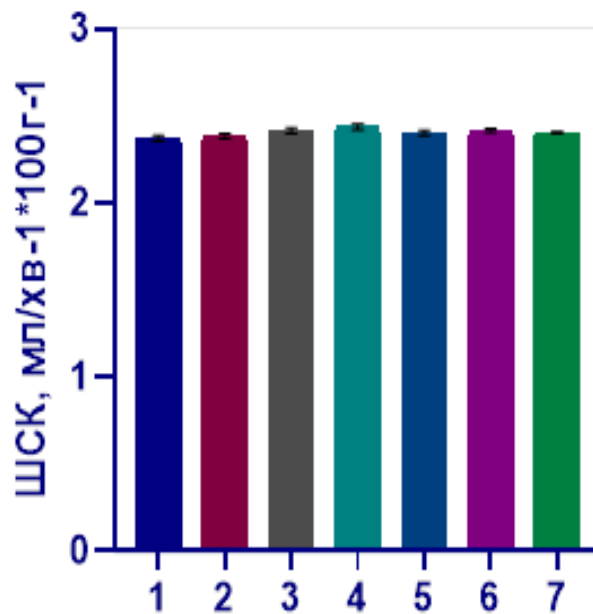


Рис. 3.1.Б. Швидкість споживання кисню у щурів, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Швидкість споживання кисню змінювалася в межах від $2,36 \pm 0,04$ до $2,45 \pm 0,06$ $\text{мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot 100 \text{ г}^{-1}$ і в середньому становила $2,4 \pm 0,02$ $\text{мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot 100 \text{ г}^{-1}$ (рис. 3.1.Б). При цьому ректальна температура була в межах від $36,5 \pm 0,19$ до $36,8 \pm 0,14$ $^{\circ}\text{C}$ і в середньому дорівнювала $36,6 \pm 0,08$ $^{\circ}\text{C}$ (рис.3.1.В).

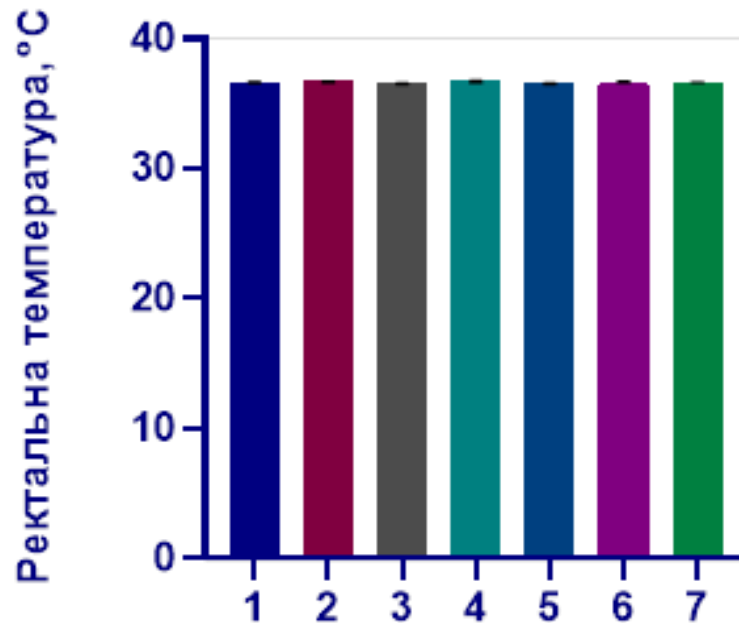


Рис. 3.1.В. Ректальна температура у щурів, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Маса тіла тварин за цей період зросла на 17 г (з $243,0 \pm 5,2$ до $260,0 \pm 6,7$ г) (рис. 3.1.Г). Довжина тіла збільшилася на 0,6 см (з $17,7 \pm 0,4$ до $18,3 \pm 0,4$ см) (рис. 3.1.Д).

За допомогою формули Кетле з врахуванням показників величини маси та довжини тіла тварин ми визначили індекс маси тіла (ІМТ). Цей показник змінювався в межах від $0,74 \pm 0,03$ до $0,80 \pm 0,02$ $\text{г}\cdot(\text{см}^2)^{-1}$ і становив в середньому $0,77 \pm 0,01$ $\text{г}\cdot(\text{см}^2)^{-1}$ (рис. 3.1.Е).

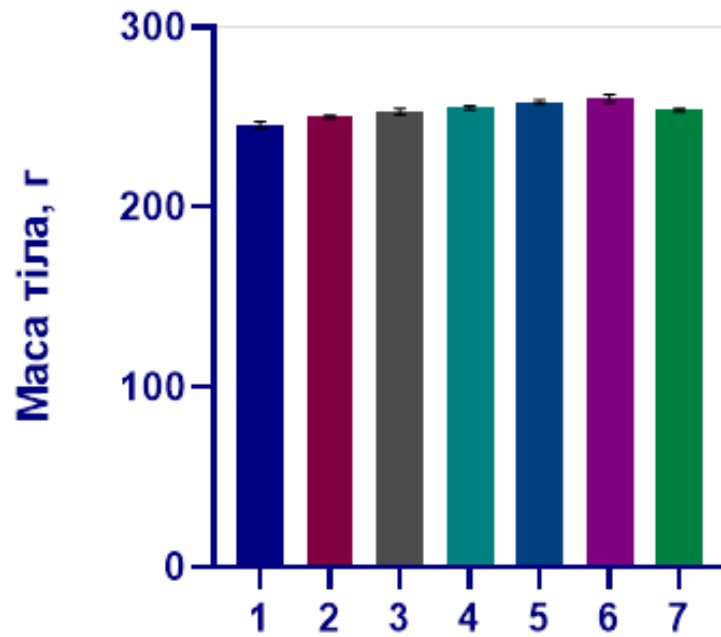


Рис. 3.1.Г. Маса тіла щурів, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

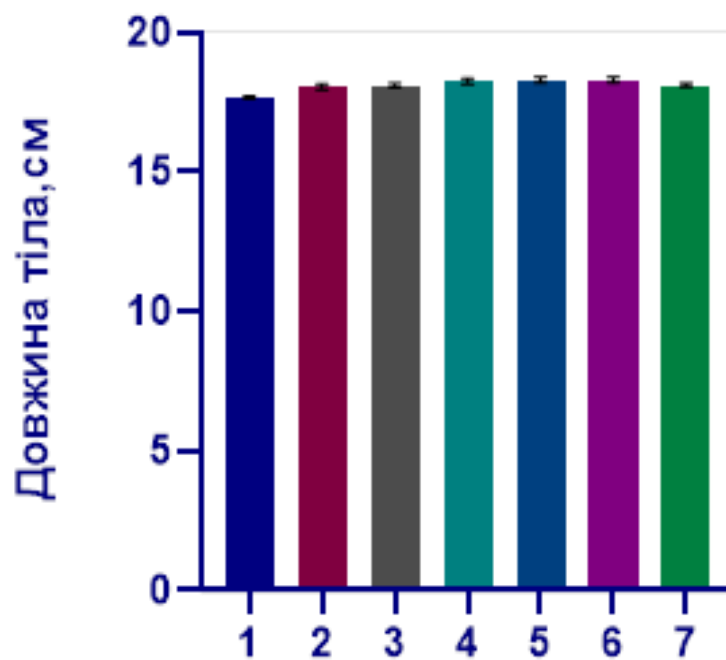


Рис. 3.1.Д. Довжина тіла щурів, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

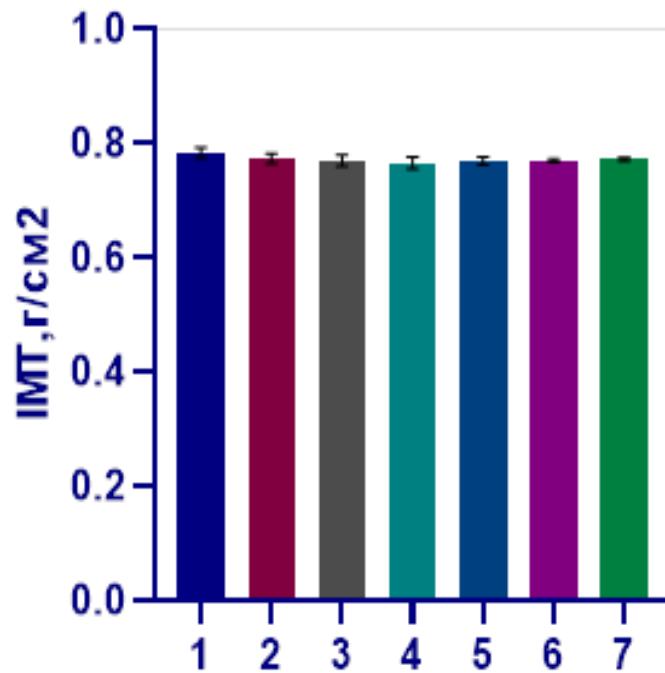


Рис. 3.1. Е. Індекс маси тіла у щурів, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

За допомогою формули Кетле з врахуванням показників величини маси та довжини тіла тварин ми визначили індекс маси тіла (ІМТ). Цей показник змінювався в межах від $0,74 \pm 0,03$ до $0,80 \pm 0,02$ $\text{г} \cdot (\text{см}^2)^{-1}$ і становив в середньому $0,77 \pm 0,01$ $\text{г} \cdot (\text{см}^2)^{-1}$ (рис. 3.1.Е). Виходячи із даних літератури, отримані нами значення ІМТ можуть опосередковано свідчити про те, що маса тіла відповідає нормам жирових відкладень, а характеристики стану щурів відповідають нормам для здорових тварин [31].

Отже, нами показано, що для щурів масою 240 - 260 г в стані спокою, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні протягом 3-х тижнів характерні стійкі інтегральні функціональні показники обміну такі як: рівень глюкози в крові, швидкість споживання кисню, ректальна температура; індекс маси тіла, що вказує на задовільний стан тварин.

3.2. Дослідження розвитку периферичної інсулінорезистентності та інтегральних функціональних показників енергетичного обміну у процесі розвитку цукрового діабету 2 типу у щурів, які знаходилися на високо жировій дієті

Для визначення формування периферичної інсулінорезистентності в процесі розвитку цукрового діабету 2 типу у щурів, які знаходилися на високожировій дієті реєстрували концентрацію глюкози в крові натщесерце. Виявилися, що за період 3-х вимірювань (2 тижні) рівень глюкози в крові зростав з $4,7 \pm 0,4$ до $5,9 \pm 0,2$ ммоль·л⁻¹.

Введення інсуліну в дозі викликало зниження рівня глюкози в крові, що свідчить про відсутність розвитку резистентності до інсуліну. Після введення внутрішньоочеревинно низької дози стрептозотоцину ($35 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) рівень глюкози в крові підвищився до $10,2 \pm 0,4$ ммоль·л⁻¹ на тлі високожирової дієти і утримувався на цих значеннях протягом всього періоду вимірювання. Введення інсуліну не призводило до зниження рівня цукру в крові, що вказує на розвиток інсулінорезистентності у щурів (рис. 3.2.A).

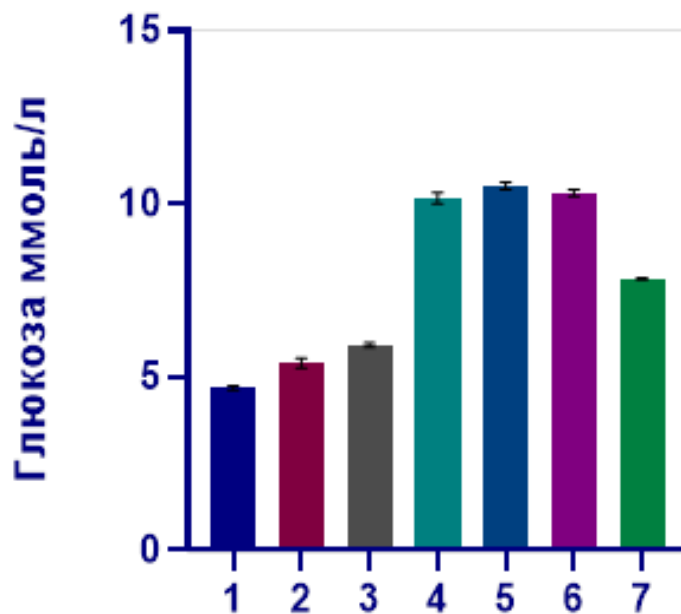


Рис. 3.2.A. Рівень глюкози натщесерце у щурів, які знаходилися на високожировій дієті: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

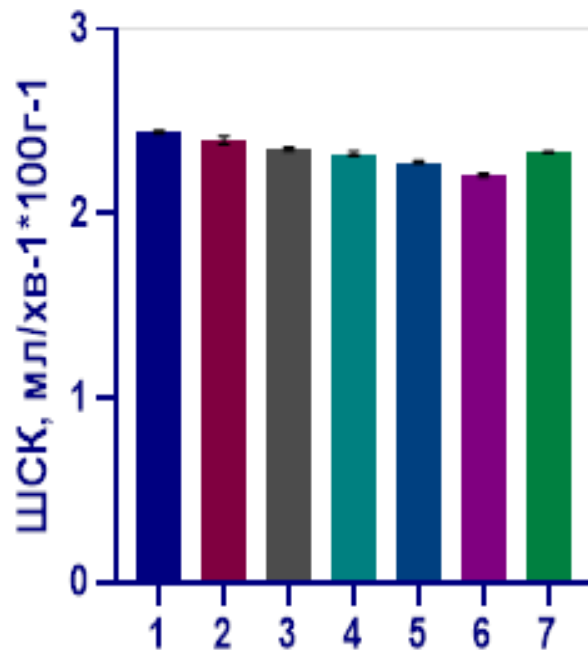


Рис. 3.2.Б. Швидкість споживання кисню у щурів, які знаходилися на високожировій дієті: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Швидкість споживання кисню поступово знижувалася з $2,44 \pm 0,05$ до $2,2 \pm 0,07$ мл·хв⁻¹·100 г⁻¹ і в середньому становила $2,32 \pm 0,03$ мл·хв⁻¹·100 г⁻¹ (рис. 3.2.Б) ($p < 0,05$).

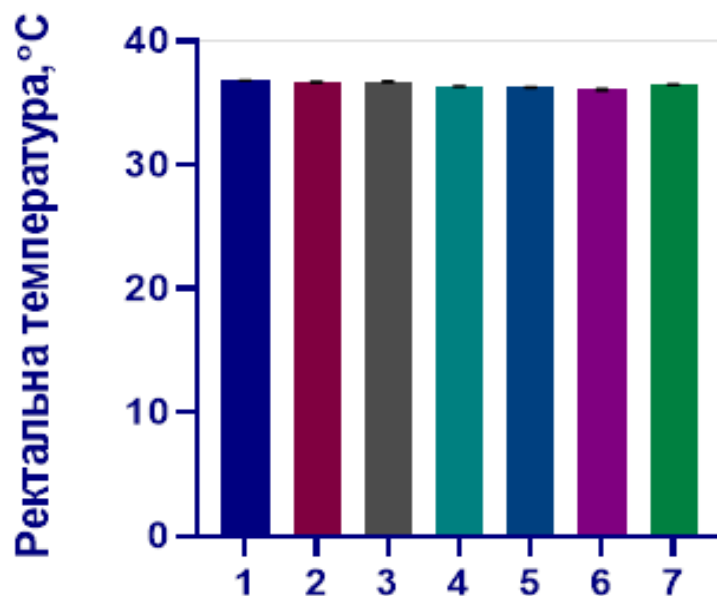


Рис. 3.2.В. Ректальна температура у щурів, які знаходилися на високожировій дієті: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

При цьому ректальна температура зменшувалася з $36,8 \pm 0,08$ до $36,0 \pm 0,08$ °C і в середньому становила $36,4 \pm 0,13$ °C ($p < 0,05$), (рис. 3.2.В).

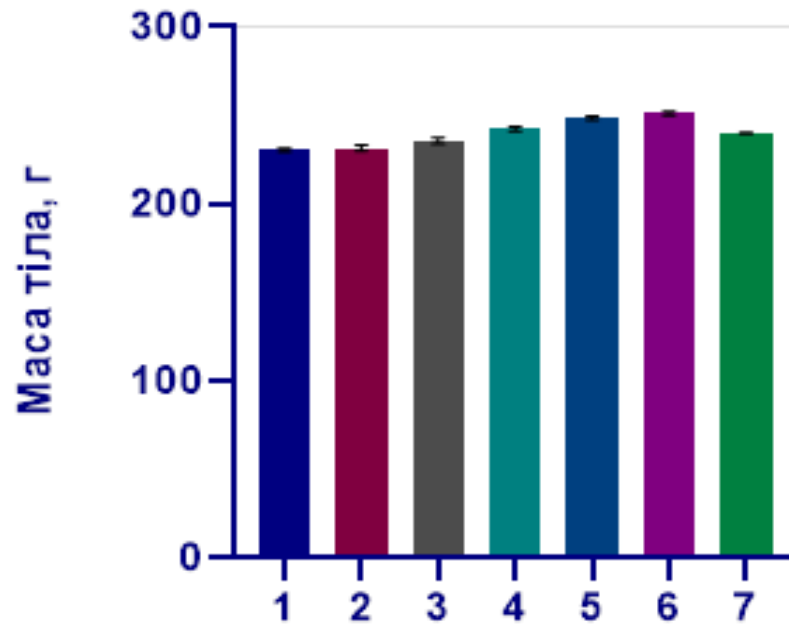


Рис. 3.2.Г. Маса тіла щурів, які знаходилися на високожировій дієті: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

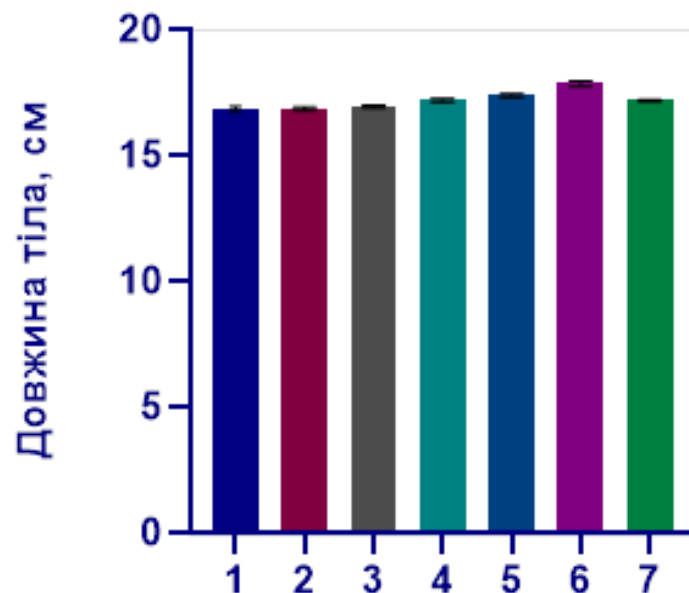


Рис. 3.2.Д. Довжина тіла щурів, які знаходилися на високожировій дієті: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Маса тіла збільшувалася з $230,0 \pm 5,7$ до $251,0 \pm 6,2$ г і в середньому була $238,0 \pm 3,3$ г (Рис. 3.2. Г), ($p < 0,05$).

Довжина тіла зросла з $16,8 \pm 0,4$ до $17,8 \pm 0,4$ см ($p < 0,05$). (Рис. 3.2. Д).

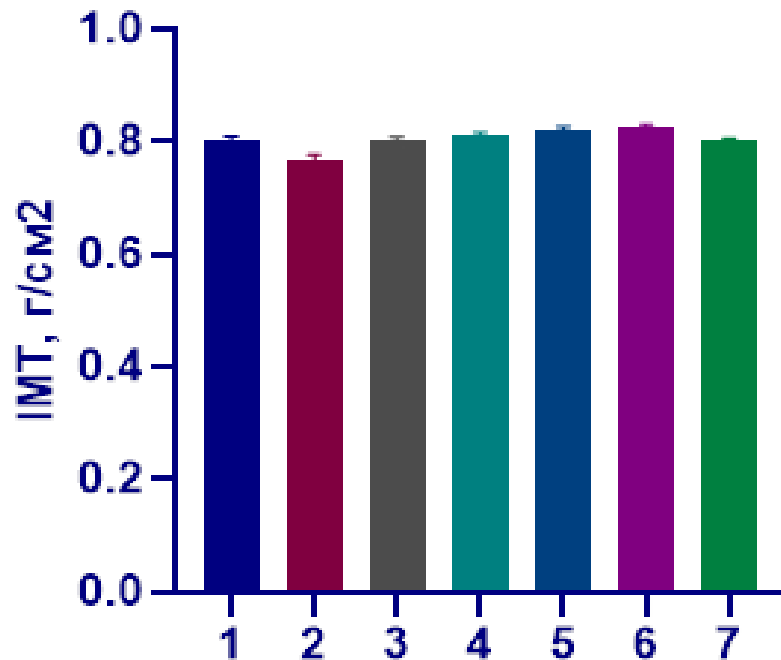


Рис. 3.2.Е. Індекс маси тіла щурів, які знаходилися на високожировій дієті: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

При цьому індекс маси тіла змінювався в межах від $0,77 \pm 0,04$ до $0,83 \pm 0,05$ г/см² і в середньому становив $0,81 \pm 0,01$ г/см², що вказує на відсутність ожиріння (рис. 3.2. Е).

Отримані результати збігаються з даними літератури, які свідчать про те, що за умов цукрового діабету 2 типу пригнічується енергетичний обмін, знижується теплообмін, зменшується аеробний синтез АТФ, порушується периферичний кровообіг [33]. Виявлений нами розвиток інсулінорезистентності може бути обумовленим, як порушенням дії інсуліну на інсулін-чутливі цільові тканини (скелетний та серцевий м'язи, печінка, жирова тканина), так і з порушенням секреції інсуліну в бета- клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози [58]. Накопичено також багато

клінічних та експериментальних доказів того, що мітохондріальна дисфункція може блокувати сигнальні шляхи дії інсуліну в тканинах [42].

Отже, проведені нами дослідження показали, що у щурів, які знаходилися на високожировій дієті протягом 3-х тижнів, розвивалася периферична інсулінорезистентність, яка передуює розвитку діабету 2 типу. При цьому підвищувався рівень глюкози в крові, сповільнювалася швидкість споживання кисню, знижувалася ректальна температура; індекс маси тіла залишався в межах норми.

3.3. Вивчення впливу гіпоксично-гіпобаричних тренувань на інтегральні функціональні показники енергетичного обміну у щурів, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні

У наших дослідах було показано, що в результаті гіпоксичних тренувань протягом 3-х тижнів рівень глюкози в крові змінювався від $5,2 \pm 0,3$ до $4,5 \pm 0,4$ ммоль/л і в середньому становив $4,8 \pm 0,13$ ммоль/л (рис. 3.3. А).

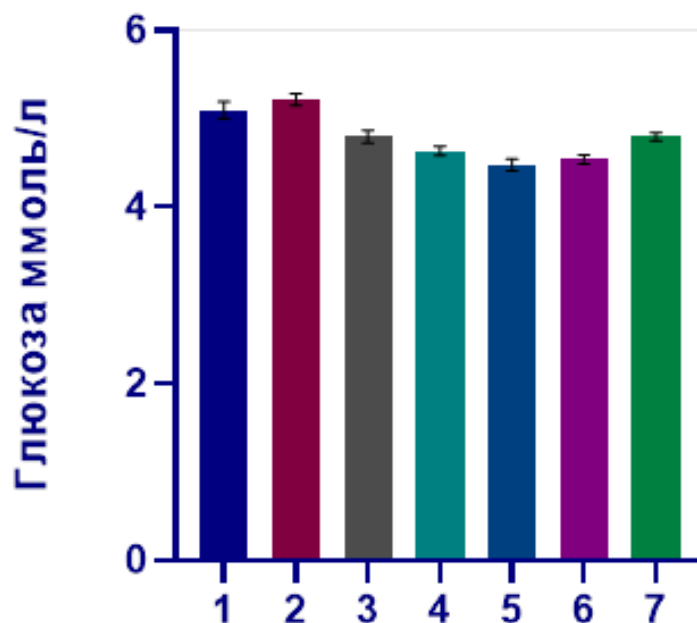


Рис. 3.3 А. Рівень глюкози натщесерце у щурів які знаходилися на стандартному харчовому раціоні з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Швидкість споживання кисню була не однакою і мала хвилеподібний характер. Так, після перших двох сеансів ШСК зменшувалася з $2,39 \pm 0,05$ до $2,30 \pm 0,06$ $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$. Після наступних сеансів дії гіпоксії швидкість споживання кисню утримувалася на рівні $2,41 \pm 0,06$ $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$ (Рис. 3.3. Б).

Характер змін ректальної температури корелював з ШСК. Ректальна температура була в межах від $36,1 \pm 0,07$ до $36,7 \pm 0,05$ $^{\circ}\text{C}$ і в середньому становила $36,6 \pm 0,06$ $^{\circ}\text{C}$ (Рис. 3.3.В). Маса тіла збільшувалася з $236,0 \pm 4,8$ до $247,0 \pm 5,1$ г і в середньому становила $240,0 \pm 2,1$ г (Рис. 3.3. Г). Довжина тіла зросла з $17,1 \pm 0,3$ до $17,9 \pm 0,3$ см (Рис. 3.3.Д). ІМТ був в межах норми і складав $0,78 \pm 0,006$ $\text{г}/\text{см}^2$ (Рис. 3.3. Е).

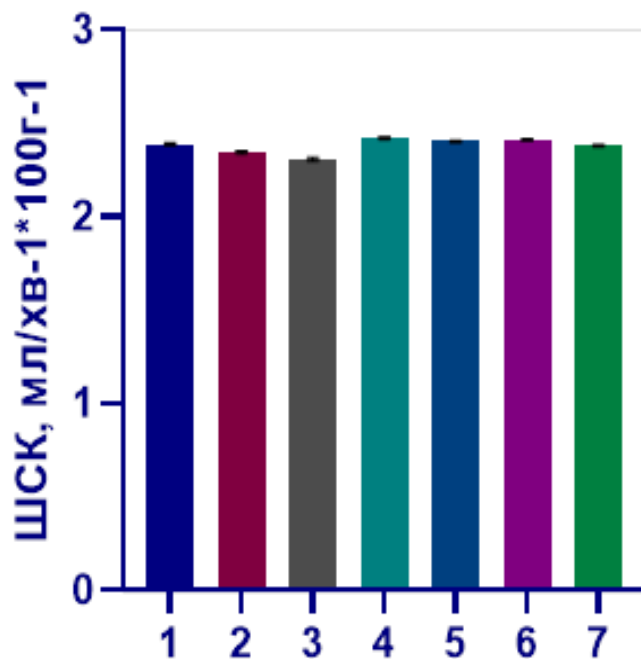


Рис. 3.3 Б. Швидкість споживання кисню у щурів, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

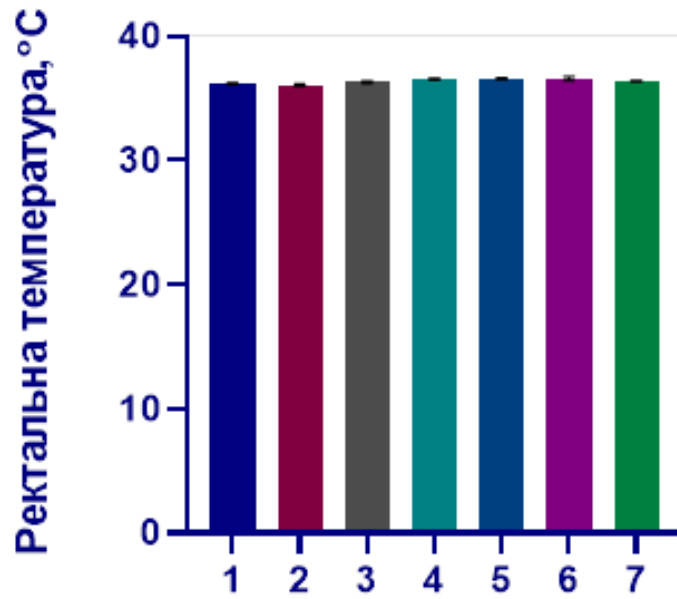


Рис. 3.3. В. Ректальна температура у щурів, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

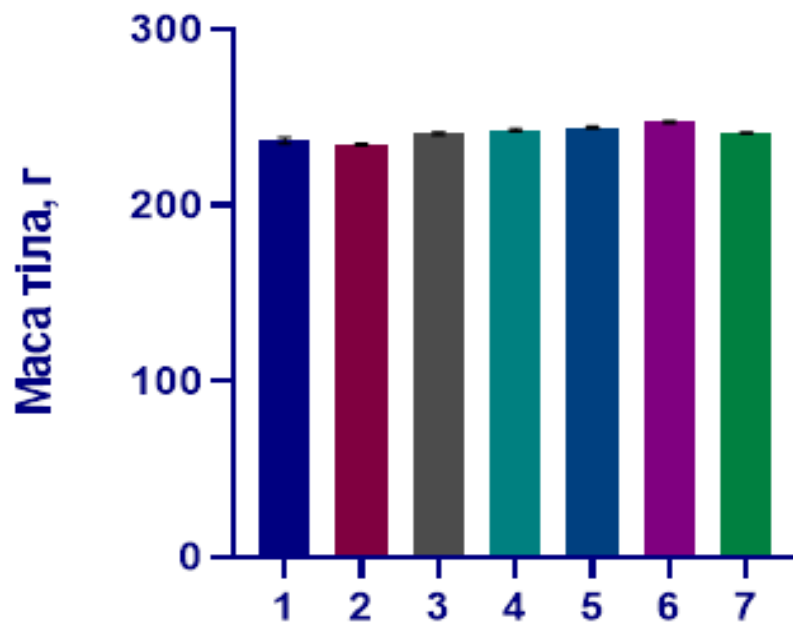


Рис. 3.3. Г. Маса тіла щурів, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

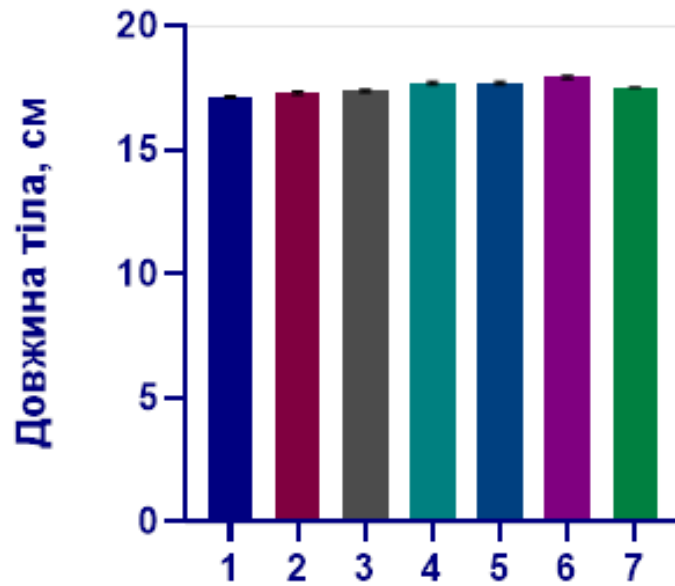


Рис. 3.3.Д. Довжина тіла у щурів, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

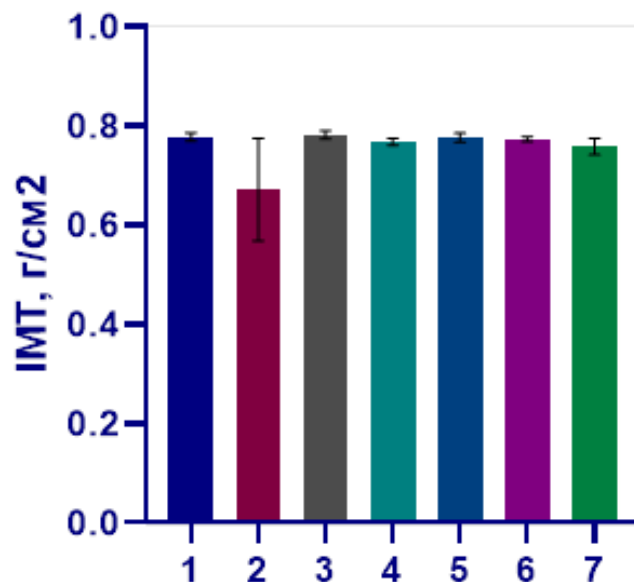


Рис. 3.3.Е. Індекс маси тіла у щурів, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Виходячи із даних літератури, встановлене нами зниження швидкості споживання кисню та ректальної температури після перших 2-х сеансів гіпоксичних тренувань можуть бути пов'язані зі зниженням ректальної температури, яке призводить до зменшення швидкості роботи дихальних ферментів, обумовленого температурним зсувом константи Міхаеліса [21]. Подальші гіпоксично-гіпобаричні тренування супроводжувалися відновленням ШСК та РТ, що свідчить про розвиток адаптації до гіпоксії. Насьогодні накопичено багато фактів, які вказують на те, що під дією гіпоксичних тренувань удосконалюється: система транспорту кисню до тканин, а саме – посилюється вентиляція легень, зростає кисенево-транспортна функція крові, підвищується рівень гемоглобіну, збільшується регіональний кровоток, підвищується ступінь капіляризації тканин, як за рахунок розкриття нефункціонуючих капілярів, так і за рахунок утворення нових капілярів [3, 15, 17].

Крім того, відбувається мобілізація енергетичних і структурних ресурсів організму, створюються сприятливі умови для підвищення активності дихальних ферментів, які сприяють клітинам ефективніше використовувати кисень при меншому його напруженні в тканинах [8, 17]. Включаються механізми компенсації гіпоксичних зрушень, спрямованих на підтримання швидкості поетапної доставки кисню на рівні, близькому до нормального.

Таким чином, під впливом гіпоксично-гіпобаричних тренувань протягом 3-х тижнів з «підйомами» на висоту 2500 м протягом 1 години поступово розвивається адаптація до гіпоксії. Так, рівень інтегральних функціональних показників таких, як глюкоза крові, швидкість споживання кисню, ректальна температура, вірогідно не відрізнялися від значень у інтактних тварин.

3.4. Дослідження розвитку периферичної інсулінорезистентності та інтегральних функціональних показників енергетичного обміну у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з періодичними гіпоксично-гіпобаричними тренуваннями

Логічним продовженням нашої роботи стало вивчення розвитку периферичної інсулінорезистентності та інтегральних функціональних показників енергетичного обміну у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з періодичними гіпоксично-гіпобаричними тренуваннями.

Для цієї серії досліджень були відібрані тварини з рівнем глюкози в крові $9,8 \pm 0,3$ ммоль/л при наявності інсулінорезистентності, які знаходилися на високо жировій дієті.

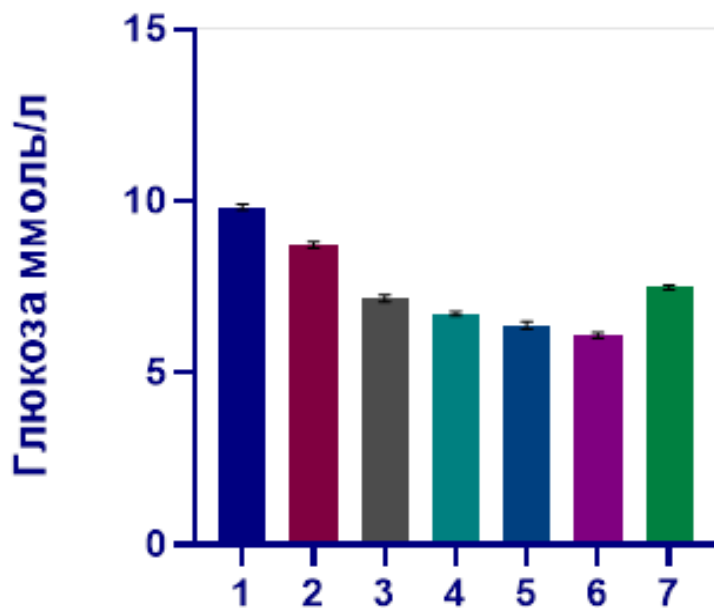


Рис. 3.4. А. Рівень глюкози натщесерце у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Під впливом гіпоксичних тренувань концентрація глюкози в крові поступово знижувалася і після 3-го сеансу становила $6,7 \pm 0,35$ ммоль·л⁻¹. При цьому підвищувалася чутливість тканин до інсуліну. Подальші гіпоксичні тренування супроводжувалися зменшенням рівня глюкози в крові, який і після 3-х тижневих тренувань становив $6,1 \pm 0,4$ ммоль·л⁻¹, наближаючись до величин у інтактних тварин (рис. 3.4. А). Швидкість споживання кисню зростала з $2,20 \pm 0,04$ до $2,38$ мл·хв⁻¹·100 г⁻¹ і в кінці 3-го тижня гіпоксичних тренувань становила в середньому $2,36 \pm 0,035$ мл·хв⁻¹·100 г⁻¹ (рис. 3.4. Б).

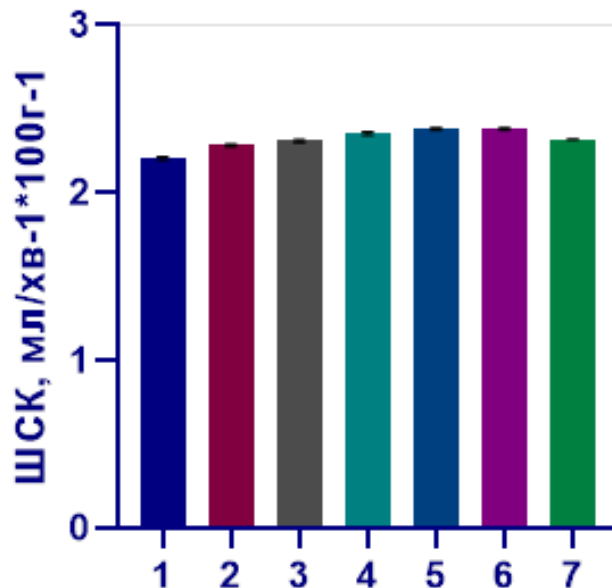


Рис. 3.4. Б. Швидкість поглинання кисню у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Ректальна температура поступово підвищувалася з $36,2 \pm 0,08$ до $36,8$ °С і в кінці гіпоксичних тренувань була в середньому $36,6 \pm 0,04$ °С (рис. 3.4. В).

Маса тіла значуще не змінювалася. Так, на початку гіпоксичних тренувань маса тіла щурів була $256,0 \pm 6,7$ г, через 3 тижні – $264,0 \pm 4,2$ г (рис. 3.4. Г).

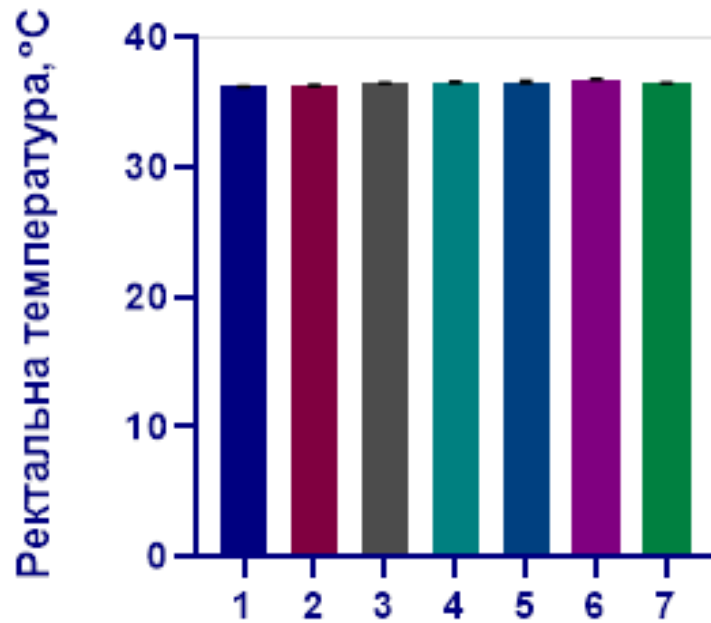


Рис. 3.4. В. Ректальна температура у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

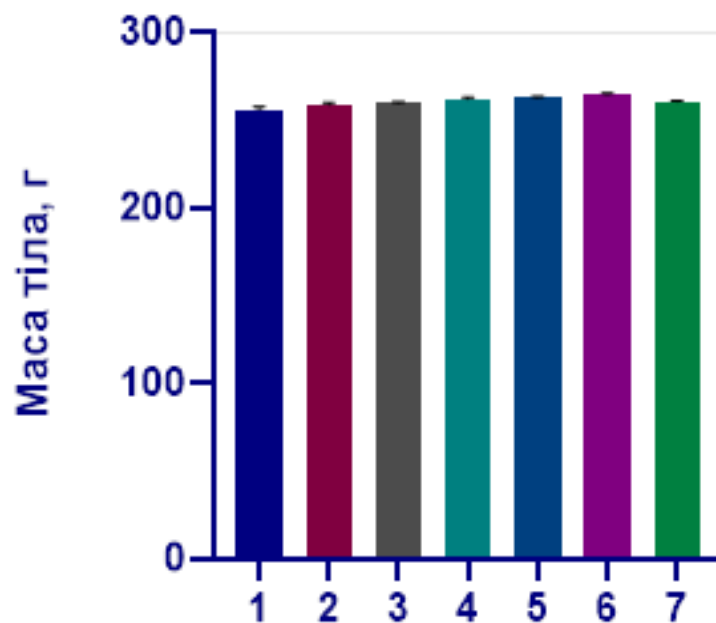


Рис. 3.4. Г. Маса тіла у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Довжина тіла збільшувалася з $17,8 \pm 0,4$ см до $18,6 \pm 0,3$ см (Рис. 3.4. Д).

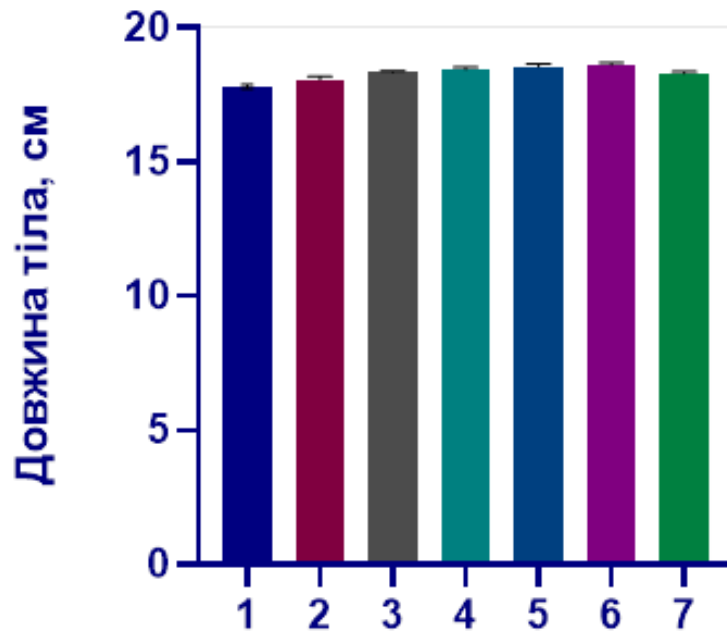


Рис. 3.4.Д. Довжина тіла у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Індекс маси тіла змінювався в межах від $0,74 \pm 0,03$ до $0,78 \pm 0,04$ г/см² і в середньому становив $0,76 \pm 0,05$ г/см² (рис. 3.4. Е).

Отримані результати показали, що після 3-х тижневих гіпоксично-гіпобаричних тренувань величини інтегральних функціональних показників наближувалися до значень у інтактних щурів. При цьому маса тіла збільшувалася всього на 8 г, в той час, як у щурів, які утримувалися тільки на високожировій дієті, маса тіла зростала на 21 г.

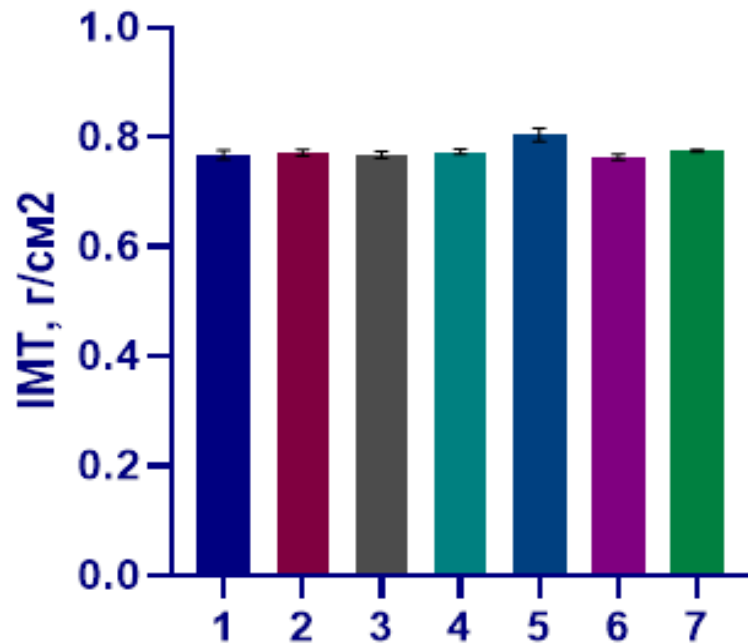


Рис. 3.4.Е. Індекс маси тіла у щурів, які знаходилися на високожировій дієті з гіпоксичними тренуваннями: 1-6 – номери вимірювання; 7 – середнє за три тижні

Отримані показники узгоджуються з даними літератури, які свідчать про те, що за умов гіпоксії в межах саногенного рівня висот активується інсулярний апарат підшлункової залози. Це можна пояснити тим, що відбувається стимуляція утворення бета-клітин підшлункової залози у щурів, яка проявляється збільшенням кількості інсуліну в крові [19]. Раніше (у 1994 р.) українські вчені вперше продемонстрували, що періодичні гіпоксичні тренування можуть інгібувати деструкцію острівцевих бета-клітин через гальмування їх апоптозу у діабетичних щурів [41].

Отже, нами показано, що періодичні гіпоксично-гіпобаричні тренування тварин з цукровим діабетом 2 типу протягом 3-х тижнів в зоні, де відсутня пошкоджуюча дія гіпоксії (2500 м), супроводжувалися розвитком адаптації до гіпоксії. Підвищувалася чутливість тканин до інсуліну, зменшувався рівень глюкози в крові, підвищувалася швидкість споживання кисню, зростала ректальна температура. Індекс маси тіла відповідав нормам для організму з достатньою масою жирових відкладень.

Висновки до розділу 3

Проведені нами дослідження показали, що у щурів, які знаходилися на високожировій дієті протягом 3-х тижнів, розвивалася периферична інсулінорезистентність, яка передувала розвитку цукрового діабету 2 типу. При цьому підвищувався рівень глюкози в крові, сповільнювалася швидкість споживання кисню, знижувалася ректальна температура. Індекс маси тіла, не зважаючи на зростання маси тіла, залишався в межах норми.

Підтверджено, що за умов цукрового діабету 2 типу пригнічується енергетичний обмін. Це призводить до зниження теплообміну, зменшення аеробного синтезу утворення енергії, при цьому порушується периферичний кровообіг. Виявлений нами розвиток інсулінорезистентності може бути обумовленим, як порушенням дії інсуліну на інсулін-чутливі цільові тканини (скелетний та серцевий м'язи, печінка, жирова тканина), так і з порушенням секреції інсуліну в бета-клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози. Накопичено також багато клінічних та експериментальних доказів того, що мітохондріальна дисфункція може блокувати сигнальні шляхи дії інсуліну в тканинах.

Під впливом гіпоксично-гіпобаричних тренувань протягом 3-х тижнів з «підйомами» на висоту 2500 м протягом 1 години у щурів, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні, відбувалася мобілізація енергетичних ресурсів організму.

Розвивалася адаптація до гіпоксії. Так, рівень інтегральних функціональних показників енергетичного обміну таких як: концентрація глюкози в крові, швидкість споживання кисню, ректальна температура, індекс маси тіла вірогідно не відрізнявся від значень у інтактних тварин.

Періодичні гіпоксично-гіпобаричні тренування тварин з цукровим діабетом 2 типу, які утримувалися на високожировій дієті, супроводжувалися розвитком адаптації до гіпоксії. Підвищувалася чутливість тканин до інсуліну, рівень глюкози в крові наближався до фізіологічних значень, підвищувалася

швидкість споживання кисню, нормалізувалася ректальна температура, індекс маси тіла відповідав нормам для організму з достатньою масою жирових відкладень.

ВИСНОВКИ

1. Згідно з даними літератури, гіпоксичні тренування, які можна віднести до нефармакологічних терапевтичних заходів, можуть слугувати актуальними перспективними підходами як в лікуванні цукрового діабету 2 типу, так і в мінімізації його ускладнень.
2. На підставі проведених досліджень отримано дані, які дозволили встановити особливості впливу гіпоксично-гіпобаричних тренувань на резистентність тканин при цукровому діабеті 2 типу на тлі високожирового харчування.
3. У щурів, які знаходилися на високожировій дієті протягом 3-х тижнів, розвивалася периферична інсулінорезистентність, яка передувала розвитку цукрового діабету 2 типу. При цьому підвищувався рівень глюкози в крові, сповільнювалася швидкість споживання кисню, знижувалася ректальна температура, індекс маси тіла, не зважаючи на зростання маси тіла, залишався в межах норми.
4. Під впливом гіпоксично-гіпобаричних тренувань протягом 3-х тижнів з «підйомами» на висоту 2500 м протягом 1 години у щурів, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні, відбувалася мобілізація енергетичних ресурсів організму та розвивалася адаптація до гіпоксії. Так, рівень інтегральних функціональних показників енергетичного обміну таких як: концентрація глюкози в крові, швидкість споживання кисню, ректальна температура, індекс маси тіла вірогідно не відрізнявся від значень у інтактних тварин.
5. Періодичні гіпоксично-гіпобаричні тренування тварин з цукровим діабетом 2 типу, які утримувалися на високожировій дієті, супроводжувалися розвитком адаптації до гіпоксії. Підвищувалася чутливість тканин до інсуліну, рівень глюкози в крові наближався до фізіологічних значень, підвищувалася швидкість споживання кисню,

нормалізувалася ректальна температура, індекс маси тіла відповідав нормам для організму з достатньою масою жирових відкладень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати дослідження дозволили визначити особливості впливу гіпоксичних тренувань на розвиток інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу. Так, гіпоксично-гіпобаричні тренування (в межах саногенного рівня висот) тварин з цукровим діабетом 2 типу, які утримувалися на високожировій дієті, супроводжувалися розвитком адаптації до гіпоксії: підвищувалася чутливість тканин до інсуліну; зменшувався рівень глюкози в крові та маса тіла; нормалізувався енергетичний обмін.

Результати проведеної роботи дозволяють внести доповнення в існуюче уявлення про розвиток адаптивних механізмів при використанні гіпоксії на тлі ЦД 2 типу та можуть бути впроваджені в спортивній практиці та клініці ендокринних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аметов АС. Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения. Тер. архив. 2014; 86(1): 4-9.
2. Анциферов МБ. Инициация инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа. Пробл. эндокр. 2009; 55(5): 3.
3. Березовский ВА. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. К.: Наукова думка; 1975. 280 с.
4. Березовский ВА, Дейнега ВГ. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата. К.: Наукова думка; 1988. 224 с.
5. Березовский ВА, Левашов МИ. Введение в ортотерапия. К: НАНУ; 2000. 76 с.
6. Бурмин ЛС. О долголетию в Киргизии. Фрунзе: Илим; 1966. 176 с.
7. Ван Лир, Стикней К. Гипоксия. М.: Медицина, 1967, 380 с.
8. Гарматіна ОЮ, Портниченко АГ, Носар ВІ, Братусь ЛВ. Вплив гіпобаричної інтервальної гіпоксії на функціонування мітохондрій головного мозку щурів при хронічній гіперперфузії головного мозку. Восьмий національний конгрес патологіологів України. 2020; 52.
9. Гордюнина СВ. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма. Проблема эндокринологии. 2012; 3: 31- 34.
10. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет - глобальная медико-социальная проблема современности. Cons.med. 2009; 11(12): 5.
11. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике. Сахарный диабет. 2010; 3: 12- 17.
12. Ефимов АС, Карабун ПМ, Эпштейн ЕВ. Ожирение и сахарный диабет. Киев: Здоровье, 1987, 144 с.

13. Исмаилов СИ, Бердыкулова ДИ. Поздние осложнения сахарного диабета у лиц, проживающих в ташкентской области республики Узбекистан. *Международный эндокринологический журн.* 2012; 8: 48.
14. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Болдирєва НЄ, Добрєля НВ, Сайфєтдінова ГА. Науково–практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. К.: Інтерсервіс. 2017. С. 182.
15. Колчинская АЗ, Цыганова ТН, Остапенко ЛА. Нормобарическая интервальная гипоксический тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003, 407 с.
16. Левашов МІ. Рєспіраторні та гемодинамічні механізми саногенної дії штучного гірського клімату. Автореферат дис. докт. мед. наук, Київ, 1994, 32 с.
17. Маньковська ІМ, Гавєнаускас БЛ, Носар ВІ. та ін. Механізми адаптації м'язової тканини до гіпоксії навантаження за умов дії інтервальної гіпоксичної гіпоксії. *Спортивна медицина.* 2005; 1: 3-11.
18. Миррахимов ММ. Лечение внутренних болезней горным климатом. М.: Медицина, 1977, 208 с.
19. Николаева АГ. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте. Монография, Витебск: ВГМУ, 2015. 150 с.
20. Носар ВІ, Барановська ОІ, Завгородній МО, Топчанюк ЛЯ, Алєєв РБ та ін. Вплив періодичної гіпоксії на розвиток мітохондріальної дисфункції в печінці щурів при експериментальному цукровому діабеті 2 типу. Восьмий національний конгрес патофізіологів України. 2020. 260.
21. Портніченко ВІ, Цапенко ПК, Носар ВІ, Завгородній МО та ін. Вплив різних режимів періодичної гіпоксії на дихання і метаболізм у щурів при моделюванні діабету 2 типу. Восьмий національний конгрес патофізіологів України. 2020. 164.

- 22.Портниченко ВИ, Носарь ВИ, Портниченко АГ и др. Фазовые изменения энергетического метаболизма при периодической гипоксии. Фізіол. журн. 2012; 58(4): 3-12.
- 23.Серебровська ТВ. Індивідуальні особливості реакції на гіпоксію: сучасні погляди на механізми та прикладні аспекти. Восьмий національний конгрес патофізіологів України. 2020; 184.
- 24.Сіротинін ММ. Життя на висотах і хвороба висоти. К.: Вид-во АН УРСР, 1939, 225 с.
- 25.Сорокина ЛА, Соболев ЛВ. У истоков открытия инсулина. Артериальная гипертензия. 2010; 16(5): 826-828.
- 26.Стрелков РБ, Караш ЮМ, Чижов АЯ и др. Повышение неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции. Докл. АН СССР. 1987; 2: 493-496.
- 27.Сунцов ЮИ, Маслова ОВ, Дедов ИИ. Скрининг осложненный сахарным диабетом как метод оценки лечебно- профилактической помощи больным. Проблемы эндокринологии. 2010; 1: 3-8.
- 28.Фадеев ПА. Сахарный диабет в деталях диагностики и лечения. М.: Эксмо, 2016, 304 с.
- 29.Харченко НВ, Анохіна ГА та ін. Дієтологія. Підручник. К.: Меридіан, 2012, 280 с.
- 30.Цыганова ТН, Кульчицкая ДБ, Кончугова ТВ. Эффективность использования нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении эндокринной патологии. J. New medical technologies. 2018; 5.
- 31.Чернышева МБ, Цветков ИС, Диатроптов МЕ, Макарова ОВ. Морфологические изменения внутренних органов и метаболические нарушения при экспериментальном алиментарном ожирении. Клиническая и экспериментальная морфология. 2016; 19(3): 54-62.

- 32.Щербак АВ. Патология органов и систем при сахарном диабете. К.: Здоровье, 1989, 152 с.
- 33.Boudina S, Sandra Sena, Brian T et al. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity. *Circulation*. 2005; 112: 2686-2695.
- 34.Chen CY, Tsa YL, Kao CL. et al. Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK-PGC-I alpha signaling. *Chin. J. Physiol*. 2010; 53(1): 62-71.
- 35.Foster GE, Mc Kenzie DC, Milsom WK, Sheel AW. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilators, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia. *J. Physiol*. 2005; 567(2): 689-699.
- 36.Green K, Brand MD, Murphy P. Prevention of Mitochondrial Oxidative Damage as a Therapeutic Strategy in Diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(1): 110-118.
- 37.Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J. Clin. Endocrin. and Metab*. 2004; 92(2): 399-404.
- 38.Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(6): 2595-2600.
- 39.International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels; 2017. Available from: <https://nonews.co/wp-content/uploads/2020/08/IDF2019.pdf>.
- 40.Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies. *Obes. Rev*. 2013; 14: 579-592.
- 41.Kolesnyk IU, Orestenko I, Seredenko MM, Abramov AV. The effect of intermittent hypoxic training on pancreatic endocrine function in animals with diabetes mellitus. *Fiziol. Zh*. 1994; 40(5-6): 87-95.

42. Krebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 621-632.
43. Lei Xi, Chow CM, Kong X. Role of tissue and systemic hypoxia in obesity and type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.* 2016; 1527852-1527852.
44. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN et al. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2011; 29(11): 2265-2272.
45. Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Elliott B, Brinkley G, Watt P. Intermittent exercise with and without hypoxia improves insulin sensitivity in individuals with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2012; 97(4): 546-555.
46. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *The lancet.* 2008; 371(9626): 1800-1809.
47. Mekjavic IB, Amon M, Kolegard R, Kounalakis SN et al. The effect of normobaric hypoxic confinement on metabolism, gut hormones and body composition. *Front Physiol.* 2016; 7: 202-202.
48. Merdzo I, Rutkai I, Sure VN, McNulty CA, Katakam PV, Busija DW. Impaired mitochondrial respiration in large cerebral arteries of rats with type 2 diabetes. *J. Vascular Res.* 2017; 54(1): 1-12.
49. Mol P, Vries ST, Eelco JP et al. Physical activity at altitude: Challenges for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37: 2404-2413.
50. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am. J. Physiol. Regul Integr. Comp. Physiol.* 2014; 15; 307 (10): 1181-97.
51. Ou IC, Leiter JC. Effects of exposure to a simulated altitude of 5500 m on energy metabolic pathways in rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004; 141(1): 59-71.

52. Role AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Appl.Pharm.* 2006; 212: 167-178.
53. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006; 368 (9536): 666-678.
54. Roth J, Qureshi S, Whitford I et al. Insulin's discovery: new insights on its ninetieth birthday. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28: 293-304.
55. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*; doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
56. Serebrovskaya TV, Nosar VI, Brutus LV, Gavenauskas BL, Mankovska IM. Tissue oxygenation and mitochondrial respiration under different mode of intermittent hypoxia. *High.Alt.Med.Biol.* 2013; 14(3): 280-288.
57. Serebrovska TV, Portnychenko AG, Drevytska TI, Portnichenko VI et al. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. *Exp. Biol. Med.* (May wood). 2017; 242(15): 1542-1552.
58. Sivitz WJ, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxidants. Redox Signal.* 2010; 12(4): 537-577.
59. Szinivasan K, Viswanad B, Asrat L et al. Combination of high- fat diet- fed and low- dose streptozotocin- treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res.* 2005; 52(4): 313-320.
60. Tian XM, Liu Y, Wang S, Dong Y, Su T, Ma HJ, Zhang Y. Anti- diabetes effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia through improving liver insulin resistance in diabetic rats. *Life Sci.* 2016; 150: 1-7.

61. Urakami T, Miyata M, Yoshida K, Mine Y, Kuwabara R, Aoki M, et al. Changes in annual incidence of school children with Type 2 diabetes in the Tokyo Metropolitan Area during 1975-2015. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1385–92; doi:10.1111/pedi.12750.
62. Urdampilleta A, Gonzalez-Muniesa P, Portillo MP, Martinez JA. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *J. Physiol. Biochem*. 2012; 68(2): 289-304.
63. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P. The lessons of earlyonset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;26(2):171–87.
64. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2016. Available at: https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/.
65. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
66. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556–64; doi:10.2337/dc11-1909.
67. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Amer. J. Physiol- Endocrin. Metabol*. 2007. 293(4): 1118-1128.
68. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *International J. Obesity*. 2009; 33(1): 54-66.
69. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 5;58(2):140–6. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.025.

70. Yin J, Gao Z, He Q et al. Role of hypoxia in obesity- induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2009; 296(2): 333-342.
71. Yuen L, Saeedi P, Riaz M, Karuranga S, Divakar H, Levitt N, et al. Hyperglycaemia in pregnancy projections for 2030 and 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; doi:10.1016/j. diabres.2019.107841.