

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Факультет физической культуры
Кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Руководитель ООП
д.м.н., профессор.
Л.В. Капилевич
« 15 » июня 2020 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ
ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА МАССУ ТЕЛА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ
по основной образовательной программе подготовки магистров
направление подготовки 49.04.01 – Физическая культура

Орлова Анна Алексеевна

Руководитель ВКР
д.м.н., профессор
Л.В. Капилевич
« 15 » июня 2020 г.

Автор работы
студент группы № 231813
А. А. Орлова
подпись

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1 Причины и механизмы формирования метаболических расстройств	7
1.2 Экспериментальные модели метаболических расстройств и их значение в поиске методов коррекции	22
1.3 Значение физической активности в профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа	24
ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Организация исследования	32
2.2 Метод моделирования метаболических расстройств	34
2.3 Метод моделирования физической нагрузки	36
2.4 Методы исследования	38
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
3.1 Результат применения высокожировой диеты и влияние циклической физической нагрузки на метаболические показатели у мышей репродуктивного возраста	41
3.2 Результат применения высокожировой диеты и влияние циклической физической нагрузки на метаболические показатели у возрастных мышей.....	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	60

ВВЕДЕНИЕ

Основная проблема, на решение которой направлен данный проект – увеличение продолжительности активной жизни, обеспечение здорового старения. Большую роль в этом аспекте играет профилактика таких метаболических расстройств, как ожирение, диабет II типа, саркопения. Данные метаболические расстройства, во-первых, снижают качество жизни и трудоспособность в предпенсионном возрасте, а, во-вторых, опасны осложнениями, повышающими риск преждевременной смерти (болезни почек и сердечно-сосудистой системы).

Метаболический синдром представляет собой комплекс симптомов, включающий в себя нарушения липидного и углеводного обмена [17]. При метаболических нарушениях повышается инсулинорезистентность, увеличивается риск развития диабета и висцерального ожирения [20]. С повышением календарного возраста увеличивается частота встречаемости данного заболевания.

Следствием разрастания жировой ткани является повышение содержания жирных кислот в крови и развитие воспаления в жировой и мышечной тканях. Повышенная концентрация циркулирующих жирных кислот является одним из факторов формирования инсулинорезистентности. Резистентность к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, к повышению концентрации глюкозы в крови, дисфункции поджелудочной железы. [29].

С возрастом, как правило, уменьшается физическая активность. Физически малоактивный образ жизни может быть одной из основных причин развития нарушения обмена веществ [32]. Кроме того, регулярные физические упражнения оказывают благоприятное воздействие на метаболизм, регулируя уровень глюкозы и липидов в крови, также оказывая влияние на транспорт глюкозы и усвоение инсулина и др. [26, 27, 34].

Старение вызывает физиологические изменения в скелетных мышцах, включая дефектную митохондриальную энергетику, атрофию, потерю силы и

мощности и резистентность к инсулину. Первичное старение является неизбежным ухудшением клеточной структуры и биологической функции, независимо от болезней или вредного образа жизни или факторов окружающей среды. Вторичное старение относится к дополнительным вредным структурным и функциональным возрастным изменениям, вызванным заболеваниями и факторами образа жизни. Вторичное старение может усугубить дефицит митохондриальной функции и мышечную массу, что сопровождается резистентностью к инсулину скелетных мышц [23].

Поэтому особенно актуальной эта проблема представляется для людей пожилого возраста, когда на фоне метаболических нарушений встречаются, как правило, и другие заболевания и медикаментозная терапия не всегда показана и эффективна в силу наличия побочных эффектов.

Проведено немало исследований на тему влияния физической активности (ФА) на сахарный диабет 2-го типа, в которых выявлено как положительное, так и отрицательное влияние ФА на СД2. Это влияние зависит от интенсивности, объема и регулярности физической нагрузки. Чтобы подобрать правильную нагрузку необходимо выяснить механизм воздействия ФА на молекулярном уровне.

В данной работе было положено начало выявлению такого механизма. Была создана модель развития СД2 у лабораторных мышей посредством высокожировой диеты. Были проведены анализы, доказывающие наличие СД2 у экспериментальных особей. И было оценено влияние циклической физической нагрузки на метаболические показатели.

Цель работы: изучить закономерности коррекции метаболических нарушений с использованием физических нагрузок на экспериментальной модели сахарного диабета 2-го типа.

Для достижения цели исследования были сформированы следующие **задачи:**

- изучить теоретические аспекты моделирования сахарного диабета 2-го типа в эксперименте, средства и методы его лечения;

- оценить эффективность применения разработанной высокожировой диеты для формирования модели сахарного диабета 2-го типа у мышей;
- изучить влияние циклической физической нагрузки на изменение массы тела, уровень глюкозы и инсулина в крови у мышей с учётом возрастных и биоритмологических аспектов.

Объектом исследования является: методика выполнения принудительных физических нагрузок для лабораторных животных.

Предметом исследования является процесс коррекции метаболических нарушений посредством физической нагрузки.

Гипотеза исследования: физическая нагрузка является эффективным средством противодействия развитию сахарного диабета 2-го типа, сформированном с помощью высокожировой диеты, физическая нагрузка позволяет сохранить чувствительность к инсулину, снизить гипергликемию и массу тела.

Новизна и научно-практическая значимость:

Метаболические нарушения – это сложное заболевание, при котором развиваются нарушения всех систем организма. Лечение данного заболевания комплексное и достаточно сложное, так как у больных, как правило, наблюдается наличие нескольких патологий и применение лекарственных препаратов ограничено противопоказаниями. Актуальным остается вопрос немедикаментозного лечения метаболических расстройств, в том числе и при помощи физических нагрузок. Новаторский характер исследования позволяет найти новые пути коррекции и лечения сахарного диабета 2 типа без лекарственных препаратов.

Впервые в данной работе было комплексно и систематизировано оценено влияние физической нагрузки на сахарный диабет 2-го типа и ожирения с учетом возрастных и биоритмологического аспектов.

В магистерской диссертации проведён второй этап исследования, в котором верифицирована модель формирования сахарного диабета 2-го типа при помощи высокожировой диеты и проведена оценка влияния циклической

физической нагрузки на показатели массы тела, глюкозы и инсулина в крови с учетом возрастных и биоримологических аспектов.

Структура диссертации:

Диссертация изложена на 63 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав, заключения и списка литературы. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 3 таблицами. Библиографический указатель включает 36 источников (из них 15 – на иностранном языке)

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Причины и механизмы формирования метаболических расстройств

Метаболический синдром (МС) представляет собой полиэтиологическое патологическое состояние, которое способствует развитию многих заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и высокой смертности населения на сегодняшний день [18]. МС является симптомокомплексом взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обменов, а также механизмов регуляции АД и функции эндотелия, в основе развития которых лежит снижение чувствительности ткани к инсулину – инсулинорезистентность [1]. Также увеличивается риск ишемической болезни сердца (ИБС), других форм сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета второго типа (СД 2-го типа) [1].

Несмотря на то, что это СД может встречаться и в молодом возрасте, все же основная группа населения, которую он поражает, — это люди пожилого возраста. В начале XX в. была популярна теория старения, согласно которой каждый человек в той или иной степени болеет диабетом в скрытой форме, а проявляется он, как заболевание, к концу жизни. Отсюда следовал вывод, что метаболические нарушения, лежащие в основе диабета, — либо причина старения организма человека, либо тесная ассоциация со старением. Действительно, диабет становится важной социальной проблемой по мере постарения населения мира. Почти половина людей, у которых зарегистрирован диабет, имеет возраст старше 60 лет [17].

Теория о наличии взаимосвязи сахарного диабета, артериальной гипертензии и ИБС возникла в начале двадцатого века. Впервые в 1923 г. шведский врач Kylin описал синдром, который назвал «гипертензия-гипергликемия – гиперурикемия». Ранее в 1922 году советский ученый Г.Ланг отметил наличие тесной связи артериальной гипертензии и ожирения, нарушение углеводного обмена и подагры. В 1947 году J.Vague охарактеризовал два типа распределения жира в организме – гиноидный и андроидный, и отметил частое сочетание андроидного ожирения с сахарным

диабетом, ИБС и подагрой. В 1960 году T.Smith в монографии «Инсулин и атерома» выдвинул предположение о роли инсулина в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний [1].

Понятие «метаболический синдром» впервые появилось в работе J. Samus 1966г. В своей работе он предложил выявить взаимосвязь между развитием СД 2-го типа, гипергликемии и подагры. Впоследствии, данный вид нарушения он назвал метаболический трисиндром (trisyndromemetabolique) [14]. В 1968 году Н. Mehnert и Н.Kuhlmann определили его как «синдром избытия» [1]. В 1988 г. G. Reaven представил окончательное определение МС в известной бантингской лекции, которая была опубликована в журнале «Diabetes» [18]. Он описал комплекс симптомов назвав его синдром X, который включает в себя гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и артериальная гипертензия (АГ). Впервые выдвинул гипотезу о том, что нарушения, объединенные синдромом, связаны единым происхождением – инсулинорезистентностью (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемией, отметив важность описанных изменений для развития ИБС. В 1989 г. J. Kaplan дополнил данное учение представлением о том, что значимым этиологическим фактором является абдоминальный тип ожирения. Объединив его с проявлениями метаболического нарушения ввел понятие «смертельный квартет». В 1992 Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности», так как, по его мнению, именно он лучше всего отражает этиологию синдрома [1].

Исследования последних лет расширили компоненты метаболического синдрома, добавив к ним гиперурикемию, гомоцистеинемию, гиперандрогению у женщин, нарушения гемостаза. [11].

Среди важнейших метаболических нарушений выделяются следующие:

1. Нарушения углеводного обмена при отсутствии инсулина (или его действия) характеризуются гипергликемией, глюкозурией и гиперлактатацидемией [25].

На рисунке 1 представлен патогенез диабетического кетоацидоза [25].

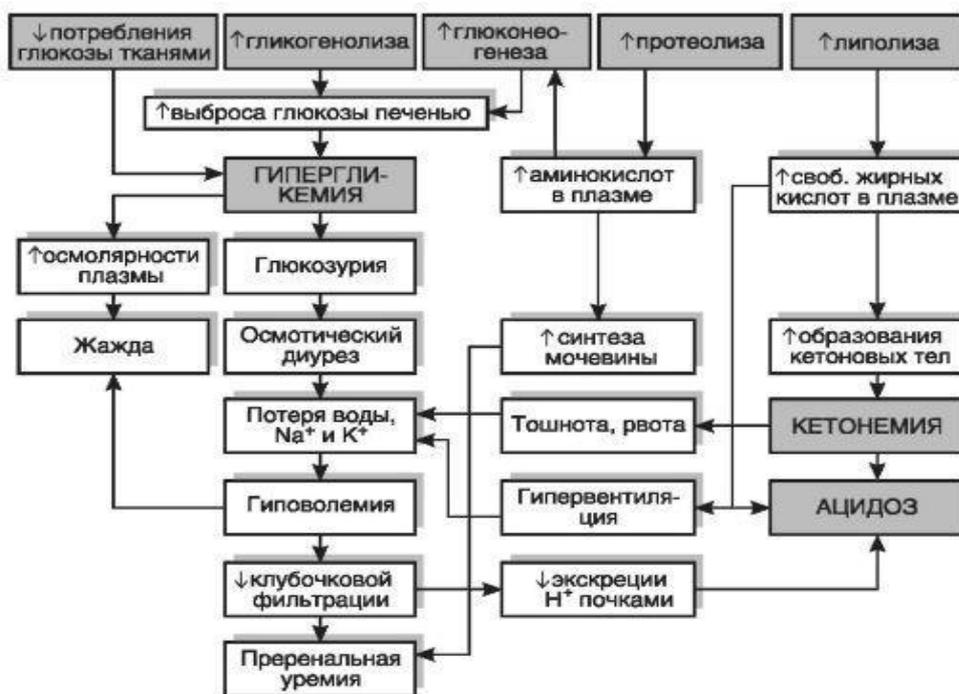


Рисунок 1 - Патогенез диабетического кетоацидоза

Верхний ряд показывает основные метаболические эффекты при недостатке инсулина, которые вызывают все последующие изменения.

Гипергликемия обусловлена:

- нарушением поступления глюкозы из крови внутрь клеток;
- компенсаторным ускорением гликогенолиза;
- активацией глюконеогенеза вследствие снятия репрессивного действия инсулина на синтез ключевых ферментов этого метаболического пути;
- усилением секреции глюкокортикоидов, являющихся стимуляторами синтеза ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и почках [25].

Глюкозурия и, как следствие, полиурия развиваются при достижении концентрации глюкозы в крови 9,9 ммоль/л, когда преодолевается почечный порог, и глюкоза появляется в моче [25].

2. Нарушения липидного обмена при отсутствии инсулина характеризуются усилением липолиза и снижением липогенеза [25].

3. Нарушения белкового обмена при отсутствии инсулина характеризуются преобладанием процессов катаболизма вследствие активации глюконеогенеза из глюкогенных аминокислот и снижения проницаемости клеточных мембран для аминокислот, что приводит к недостатку в тканях свободных аминокислот и нарушению процесса синтеза белка. Стимулируется синтез мочевины, что характеризуется гиперазотемией и приводит к отрицательному азотистому балансу [25].

4. Нарушения кислотно-щелочного баланса организма развиваются в связи с накоплением кислых продуктов метаболизма в результате переключения аэробных путей утилизации глюкозы на анаэробный гликолиз с повышенной продукцией лактата и усиления кетогенеза. По мере истощения емкости буферных систем организма формируется декомпенсированный метаболический ацидоз [25].

5. Водно-солевой обмен и дегидратация клеток. Нарушения водного обмена при СД проявляются полиурией (суточный диурез достигает 4-10 л) и полидипсией (до 9 л воды в сутки), обусловленной гипогидратацией организма и гиперосмией крови в связи с гипергликемией, гиперазотемией, кетонемией, гиперлактатацидемией, повышением содержания отдельных ионов. Повышение осмотического давления крови сопровождается дегидратацией клеток, особенно чувствительны к этому клетки нервной ткани [25].

Выделение метаболического синдрома имеет огромное клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым - при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения, или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а

с другой стороны, оно предшествует возникновению сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза – болезней, которые в настоящее время являются основными причинами смертности населения развитых стран [4].

Сахарный диабет – это хроническое метаболическое заболевание, развивающееся вследствие недостаточной секреции инсулина поджелудочной железой, или, когда организм не может эффективно использовать выработанный им инсулин. Инсулин — это гормон, регулирующий уровень содержания сахара в крови.

В результате данного состояния развивается гипергликемия, или повышенный уровень содержания сахара в крови, что со временем приводит к серьезному повреждению многих систем организма, особенно нервов и кровеносных сосудов [6].

Классификация СД:

- СД 1-го типа - инсулинозависимый сахарный диабет, развивающийся из-за аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы, приводящий к абсолютному дефициту/недостаточности инсулина.

- СД 2-го типа представляет собой прогрессирующее нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, часто на фоне резистентности к инсулину [21].

Другие типы СД:

- Генетические дефекты функции β -клеток
- Генетические дефекты функции инсулина
- Заболевания экзокринной части поджелудочной железы
- Эндокринопатии
- СД, индуцированный лекарственными или химическими веществами
- Инфекции (Врожденная краснуха, цитомегаловирус)
- Необычные формы иммуноопосредованного диабета («Stiff-man»-синдром (синдром обездвиженности), аутоантитела к рецепторам инсулина, антитела к инсулину)

- Другие генетические синдромы, которые сочетаются с СД
- СД беременных или гестационный (возникает во время беременности). [19]

Глюкоза – универсальный источник энергии для всех клеток организма, а для нейронов мозга единственный. Глюкоза поступает в организм из углеводов в пище, которые преобразуются под действием пищеварительных ферментов. В тонком кишечнике глюкоза всасывается в кровь и разносится по организму [30].

Чтобы глюкоза усвоилась клеткой, необходимо чтобы рецепторы инсулина на поверхности мембран этой клетки связались с инсулином, который вырабатывался специальными клетками поджелудочной железы, островками Лангерганса. В момент, когда рецептор инсулина связывается с инсулином, на поверхность клетки переносятся белки-транспортёры глюкозы, которые ранее были запасены в клетке. Белки транспортёры захватывают глюкозу из крови, чтобы превратить её в энергию, которая либо сразу расходуется на нужды клетки, либо запасается в виде жира [30]. На рисунке 2 показан механизм действия инсулина на клетку.

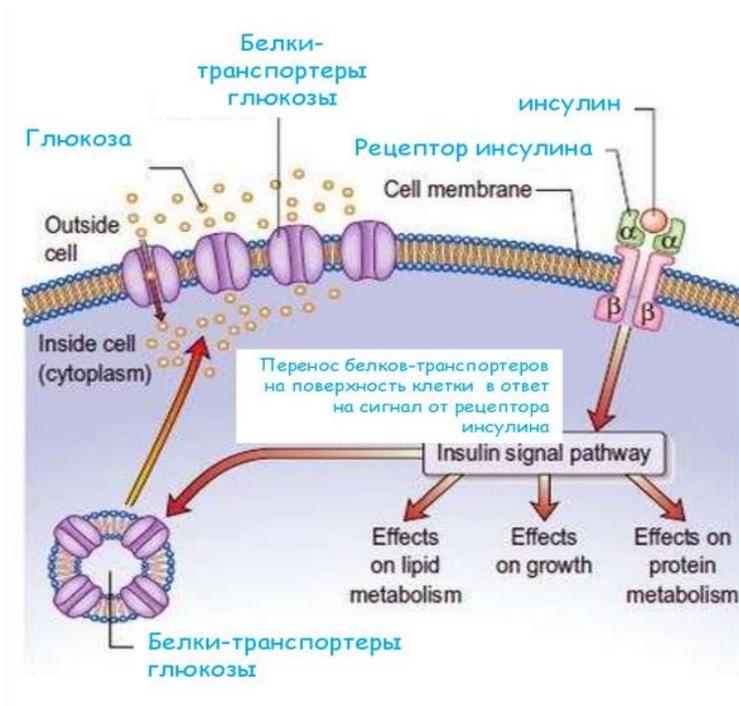


Рисунок 2 – Механизм действия инсулина на клетку

При СД 1-го типа этот механизм нарушается – островки Лангерганса перестают вырабатывать инсулин или вырабатывают его недостаточно, в результате чего глюкоза не может усвоиться клеткой. На рисунке 3 наглядно показан процесс образования СД 1-го типа [31].

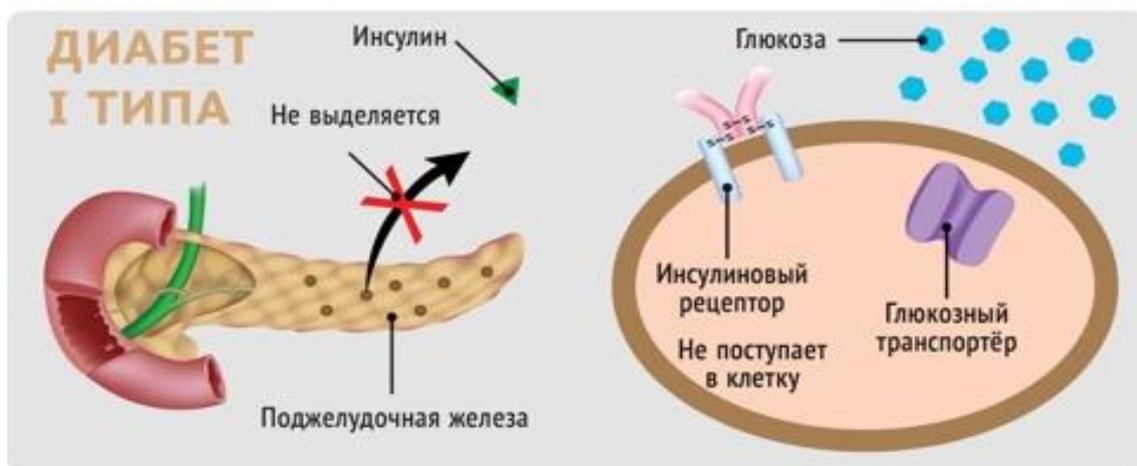


Рисунок 3 – Процесс образования СД 1-го типа

Механизм СД 2-типа – при инсулинорезистентности органы и ткани не реагируют на инсулин в его нормальной концентрации, тем самым определяя увеличение уровня гликемии и ответное на это компенсаторное увеличение выработки инсулина [7]. Толерантность к глюкозе остается в пределах нормы до тех пор, пока поджелудочная железа способна наращивать секрецию инсулина. Однако со временем поджелудочная железа истощается, снижается чувствительность β -клеток к стимуляции глюкозой, что приводит к уменьшению продукции инсулина [9]. Рисунок 4 наглядно показывает данный механизм [31].

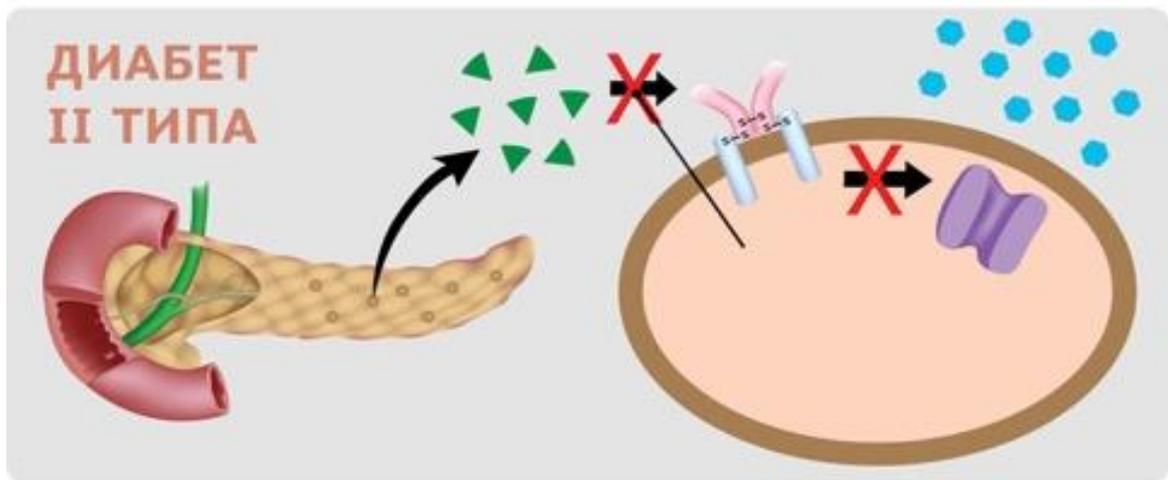


Рисунок 4 – процесс образования СД 2-го типа

В таблице 1 приведено сравнение сахарного диабета 1 и 2 типов [5].

Таблица 1 – Сравнение сахарного диабета 1 и 2 типов

Признак	СД 1-го типа	СД 2-го типа
<i>Пик манифестации</i>	10-13 лет	40-60 лет
<i>Этиология</i>	Аутоиммунное повреждение β -клеток поджелудочной железы	Инсулинорезистентность, большая выработка инсулина
<i>Причины</i>	Генетическая предрасположенность, действия триггерных факторов окружающей среды, активирующих механизмы прогрессирующего убывания β -клеток поджелудочной железы.	Генетическая предрасположенность, особенности образа жизни: ожирение, гиподинамия, употребление в пищу большого количества рафинированных углеводов и низкое содержание клетчатки.
<i>Симптомы</i>	Резкая потеря веса, сухость кожи, гнойничковые поражения кожи, ярко	Висцеральное ожирение, быстрая утомляемость, постоянное чувство

Признак	СД 1-го типа	СД 2-го типа
	выраженная полидипсия, полиурия.	усталости, дневная сонливость, слабость. Кожа становится сухой, истончается, склонна к высыпаниям, грибковым поражениям.
<i>Развитие заболевания</i>	От нескольких часов (у детей) до нескольких недель	Пациенты приходят с последствиями СД2 через 5-8 лет после начала заболевания
<i>Лечение</i>	Диета, физические нагрузки, обучение пациента, самоконтроль и психологическая поддержка, гликемический контроль, препараты инсулина.	Диета, физические нагрузки, обучение пациента, самоконтроль и психологическая поддержка, гликемический контроль, препараты инсулина, сахаропонижающие препараты

Эпидемиологию СД в целом определяет СД 2-го типа, поскольку на него приходится 90–95 % от всех случаев этого заболевания. Вклад СД 1-го типа в структуру СД составляет порядка 1,5–2 %, других специфических типов – около 1 % и гестационный СД вносит 2–3 % [6].

5–6 % населения Земли страдают СД. В Европе – около 4 % страдает от СД. При этом частота возникновения СД в значительной мере зависит от возраста. Так, заболеваемость СД у детей и подростков составляет 0,1–0,3 %, среди лиц моложе 50 лет – 1–2 % и в возрасте старше 65 лет – достигает 10 %.

Каждые 10–15 лет в экономически развитых странах мира число людей с СД увеличивается в два раза [6].

В основе механизма возникновения СД 2-го типа лежат две причины: инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток.

Инсулинорезистентность бывает: пререцепторная, рецепторная и пострецепторная.

Пререцепторная инсулинорезистентность обусловлена такими механизмами как:

- 1) мутацией гена инсулина;
- 2) мутацией генов, контролирующей энергетический обмен в β -клетках и секрецию инсулина.

Рецепторная инсулинорезистентность связана с дефектом синтеза, ресинтеза или субстратной родственностью инсулиновых рецепторов на β -клетках и других клетках-мишенях, в основе которых лежат:

- 1) мутации гена инсулинового рецептора;
- 2) повышенное использование рецепторов инсулина;
- 3) уменьшение количества рецепторов инсулина на поверхности гипертрофированных клеток жировой ткани;
- 4) увеличение количества висцеральной жировой ткани, имеющей низкий уровень восприимчивости рецепторов к инсулину, что обуславливает ее изначальную инсулинорезистентность;
- 5) блокирование антителами инсулиновых рецепторов [2].

Пострецепторная инсулинорезистентность связана с патологией ассоциированных с рецепторами инсулина тирозинкиназы и глюкозных транспортеров. К этому могут привести:

- 1) повреждение внутриклеточной передачи инсулинового сигнала;
- 2) снижение чувствительности глюкозного транспортера 2 типа β -клеток поджелудочной железы к глюкозе;
- 3) снижение мембранной концентрации и активности глюкозного транспортера 4 типа в мышечной и жировой ткани;

4) снижение чувствительности глюкозного транспортера 2 типа к глюкозе в гепатоцитах;

5) нарушение обмена глюкозы в клетках-мишенях инсулина [2].

Наибольшее значение, вероятно, имеют рецепторная и пострецепторная инсулинорезистентность, которая по механизмам развития может быть первичной и вторичной [2].

Первичная инсулинорезистентность определяется генетическими механизмами, перечисленными выше. Как уже говорилось ранее, из-за этих нарушений повышается содержание инсулина в крови, это повышенное содержание сначала компенсируется, до тех пор, пока поджелудочная железа способна увеличивать секрецию инсулина с тем, чтобы восполнить инсулинорезистентность тканей, толерантность к глюкозе остается в норме. В связи с этим самым ранним признаком СД 2-го типа является нарушение способности мышечных и жировых клеток проявлять реакцию на инсулин [2].

Постепенно β -клетки перестают поддерживать высокий уровень секреции инсулина, снижается толерантность к глюкозе, возникает дисфункция β -клеток что и приводит к развитию СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа имеет место нормальный или повышенный уровень инсулина, но его недостаточно для компенсации высокой гликемии [2, 30].

Вторичную инсулинорезистентность связывают:

- с хронической гипергликемией, которая уменьшает чувствительность β -клеток, снижает их секреторную активность;
- с ожирением, в результате чего повышается продукция адипоцитами лептина;
- с нарушением количественного и качественного состава липопротеинов крови.

При развитии вторичной инсулинорезистентности дисфункция β -клеток с преобладанием дефекта секреции инсулина выходит на первый план [2].

Несмотря на различия патогенетических факторов, влияющих на инсулинорезистентность при развитии СД 2-го типа, выделяют 3 уровня нарушений саморегуляции глюкозы:

1) нарушение восприятия глюкозы β -клетками поджелудочной железы и вследствие этого потеря первой фазы секреции инсулина.

2) инсулинорезистентность инсулинозависимых периферических тканей, что приводит к недостаточному транспорту и метаболизму глюкозы в клетках и гипергликемии.

3) увеличение уровня глюкозы натощак свидетельствует о повышении продукции ее печенью [2].

На рисунке 5 наглядно представлен патогенез СД 2-го типа [8].

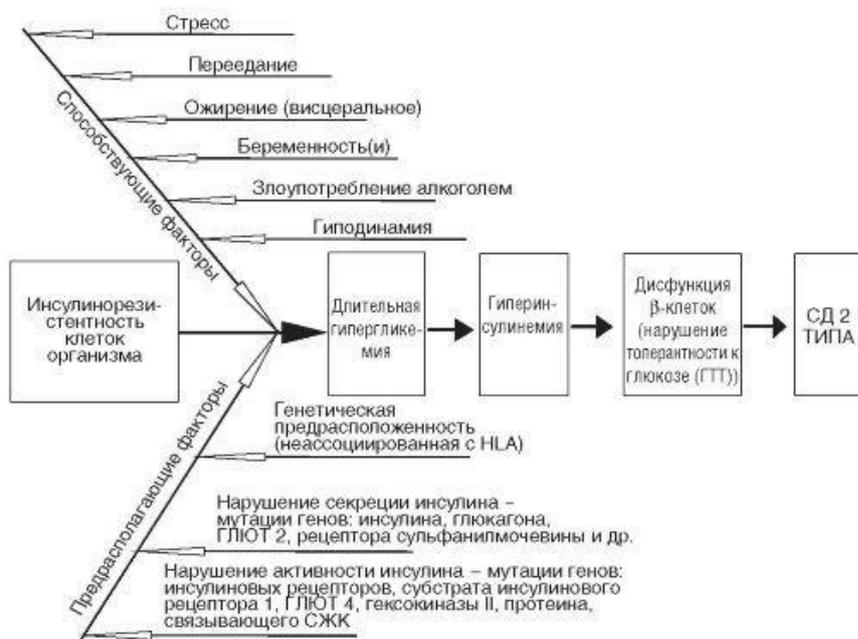


Рисунок 5 – Патогенез СД 2-го типа

Внешние факторы, неблагоприятно влияющие на чувствительность тканей к инсулину, наибольшее значение имеют гиподинамия и избыточное потребление жира. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации глюкозного транспортёра 4 типа в мышечных клетках и усиливает ИР мышечной ткани. Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, приводит к структурным изменениям мембранных фосфолипидов и нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки (пострецепторные

механизмы), что также усиливает ИР на уровне всего организма. Гипертриацилглицеролемиа, в особенности постпрандиальная, часто наблюдаемая у пациентов с висцеральным типом ожирения, сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах, которое нарушает активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы [2].

Метаболизм глюкозы у здоровых лиц и механизмы его нарушения.

В норме уровень глюкозы регулируется как инсулинозависимыми, так и инсулиннезависимыми процессами, которые принимают участие как в ее регуляции натощак, так и через два часа после приёма пищи (постпрандиальная гликемия). Головной мозг и нервная система являются в основном инсулинонезависимыми; они самостоятельно регулируют потребление глюкозы как энергетического источника. Мышечная и жировая ткани являются инсулинозависимыми. В качестве первичного источника энергии они могут использовать как глюкозу, так и кетоновые тела. Какой именно вариант энергетического источника будет ими использоваться, определяется количеством инсулина, который связан с клеточными инсулиновыми рецепторами. При наличии большого количества инсулина клетка использует глюкозу, захватывая и метаболизируя ее или создавая запасы глюкозы в виде гликогена в мышцах или в виде жира в жировой ткани. В том случае, если уровень инсулина низкий, клетка переключается на метаболизм кетоны/свободные жирные кислоты со снижением утилизации глюкозы, вместо которой в качестве источника энергии используются свободные жирные кислоты, поступающие из кровотока. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) принимает участие в гомеостазе глюкозы, так как обеспечивает поступление глюкозы в организм при пищеварении. У больных с ИР или НТГ, дополнительное всасывание глюкозы в ЖКТ ухудшает уже нарушенные регуляторные механизмы гомеостаза глюкозы. Кроме того, в ЖКТ в ответ на прием пищи высвобождаются инкретины – гормоны, способствующие снижению постпрандиального уровня гликемии. Инсулин и глюкагон, которые секретируются островками Лангерганса поджелудочной

железы, регулируют гомеостаз глюкозы. Инсулин секретируется в качестве ответной реакции на повышение уровня глюкозы в плазме крови. Секретированный инсулин подавляет продукцию глюкозы печенью (гликогенолиз и глюконеогенез), стимулирует печеночную утилизацию и хранение глюкозы и регулирует утилизацию глюкозы в мышцах и, в меньшей степени, в жировой ткани. Печень осуществляет две основные функции, которые зависят от уровня инсулина. При низком уровне инсулина, например, при состоянии натошак, печень продуцирует глюкозу при гликогенолизе и глюконеогенезе и высвобождает ее для поддержания нормального уровня гликемии натошак. При умеренном или значительно повышенном уровне инсулина печень прекращает продукцию глюкозы и захватывает глюкозу плазмы с последующим созданием ее запаса в виде гликогена [10].

В состоянии абсолютного голодания большая часть глюкозы метаболизируется инсулинонезависимыми тканями: 50% поглощает мозг и 25% утилизируется внутренними органами. Инсулинозависимые ткани, прежде всего мышцы, отвечают за утилизацию оставшихся 25% глюкозы. После поступления глюкозы в кишечник или парентерально этот баланс между утилизацией глюкозы тканями и продукцией глюкозы печенью нарушается. В этом случае поддержание нормального гомеостаза глюкозы зависит от трех процессов: секреция инсулина, утилизации глюкозы тканями, подавление продукции глюкозы печенью [10].

Чувствительность периферических тканей к инсулину устанавливается наличием специфических рецепторов, функция которых опосредует стимулирующее влияние инсулина на утилизацию глюкозы тканями с участием глюкозных транспортеров. Связывание инсулина с рецептором приводит к широкому спектру клеточных реакций. Рецептор выполняет три основные функции:

- 1) с высокой специфичностью распознает в молекуле места связывания инсулина и осуществляет комплексообразование с последним с помощью α -субъединицы;

2) опосредует передачу соответствующего сигнала, направленного на активацию внутриклеточных процессов, путем конформационных изменений и активации тирозинкиназы β -субъединицы;

3) осуществляет эндоцитоз (погружение внутрь клетки) гормонорецепторного комплекса, что приводит к лизосомальному протеолизу инсулина с одновременным возвращением субъединицы к мембране клетки [10].

При СД 2-го типа в скелетных мышцах наблюдается нарушение активации инсулинового рецептора. Известно, что нарушение аутофосфорилирования инсулинового рецептора может приводить к прекращению дальнейшего каскада реакций, необходимого для действия инсулина, и ИР скелетных мышц [10].

После образования вторичного посредника активируется транспорт глюкозы. Это происходит с помощью транспортеров глюкозы – белков, которые расположены на внутренней поверхности клеточных мембран и обеспечивают перенос глюкозы внутрь клетки [10].

Как только глюкоза переместилась в клетку, стимулируется ряд механизмов внутриклеточного метаболизма глюкозы. Глюкоза фосфорилируется глюкокиназой и гексокиназой и далее метаболизируется двумя путями: синтезом гликогена и гликолизом. Осуществляются эти процессы при участии ферментов, которые находятся под контролем инсулина. Наиболее значительными являются гликогенсинтаза (контроль образования гликогена) и пируватдегидрогеназа (регуляция окисления глюкозы). Во всех инсулинорезистентных состояниях, включая ожирение и СД 2-го типа, снижение синтеза гликогена является основным внутриклеточным нарушением, отвечающим за дефект действия инсулина. Причем при ожирении с нормальной или нарушенной толерантностью к глюкозе оно может быть частично компенсировано за счет гипергликемии. Дальнейшее усиление нарушения толерантности к глюкозе с ожирением в СД

2-го типа связано с неспособностью гипергликемии компенсировать этот дефект в инсулинозависимой утилизации глюкозы тканями. [10].

Можно предполагать, что у больных с нарушением толерантности к глюкозе и началом СД 2-го типа имеется слабовыраженная ИР, обусловленная уменьшением числа рецепторов к инсулину. У больных с высокой гипергликемией натощак и выраженной ИР преобладает пострецепторный дефект. Между двумя описанными проявлениями ИР при СД 2-го типа относительная значимость рецепторных и пострецепторных нарушений варьирует: по мере усиления ИР нарастает выраженность пострецепторного дефекта [10].

1.2 Экспериментальные модели метаболических расстройств и их значение в поиске методов коррекции

Несмотря на огромный прогресс молекулярно-генетических исследований, вопросы профилактики и лечения диабета до сих пор не разработаны на должном уровне. Учитывая неуклонно возрастающее число больных СД 2-го типа, актуальной проблемой современной медицины остается разработка антидиабетических препаратов и других способов лечения, обладающих высокой терапевтической активностью и имеющих более совершенный профиль безопасности. В связи с необходимостью поиска новых методов борьбы с данным заболеванием важным этапом является доклиническое исследование [13]. Чтобы достоверно выявить механизм воздействия того или иного способа лечения на организм учеными разработано множество экспериментальных моделей формирования СД. Различают генетические модели, химические, диетические, хирургические или модели сочетающие разные типы воздействия.

Генетическая модель

Примером генетически детерминированной формы инсулиннезависимого СД является диабет у мышей с ожирением C57BL/KsJ-db/db. В 1965 г. в Jackson Laboratory, USA у мышей инбредной линии

C57BL/KsJ была выявлена аутосомнорецессивная мутация гена db (diabetes). У гомозигот по этому гену после подсосного периода развивается ожирение. Диабетический синдром характеризуется гиперфагией, полидипсией, полиурией, гипергликемией, временной гиперинсулинемией и прогрессирующей инсулинорезистентностью. В возрасте 5-8 месяцев у мышей отмечается выраженный некроз β -клеток поджелудочной железы, инсулинопения и нарастающая гипергликемия. На протяжении нескольких недель уменьшается масса тела и животное погибает. Однако подобные генетические модели отличаются высокой стоимостью [9].

Химическая модель

Для воспроизведения СД 2-го типа на грызунах разработаны модели на взрослых особях, индуцированные химическими цитотоксическими диабетогенными веществами – стрептозотоцином, дексаметазонам и др., а также нарушением диеты (например, содержание животных на рационе с высоким содержанием жиров). Цитотоксические агенты обладают различными механизмами повреждающего действия на β -клетки поджелудочной железы, поэтому каждая модель имеет свои особенности и предназначена для тестирования фармакологических соединений, у которых предполагается тот или иной механизм лечебного действия. Стоит отметить, что в некоторых химических и комбинированных моделях наблюдается высокая летальность (до 50%) [12, 16].

Хирургическая модель

Для того, чтобы вызвать СД 2-го типа у животных (крысы, собаки, свиньи, кролики) производят частичное удаление поджелудочной железы (до 90%). Такая модель характеризуется умеренной гипергликемией без существенных изменений в массе тела или уровнях инсулина крови. Поэтому, в настоящее время, частичная панкреоэктомия обычно сочетается с введением химических диабетогенных веществ (аллоксан, стрептозотоцин и др.). Кроме того, из-за способности поджелудочной железы к регенерации, эти

экспериментальные модели обычно используются для исследований факторов трансплантации или регенерации [12].

Диетическая модель

Существуют модели, использующие только высокожировую диету для формирования СД 2-го типа. При использовании диеты с высоким содержанием жира у грызунов развивается ожирение, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, и как следствие – сахарный диабет 2-го типа. В данном случае ожирение создается путем манипуляций с питанием, а не цитотоксическими веществами, поэтому такие модели более схожи с заболеванием у человека. Чтобы больше узнать о молекулярных механизмах, лежащих в основе данного заболевания требуются надежные и клинически значимые экспериментальные модели [11, 9].

Количество моделей постоянно возрастает, но не все они достаточно изучены. При этом также следует учитывать, что каждая экспериментальная модель воссоздает лишь определенные звенья патогенеза СД и не имеет полного соответствия с развитием и течением этого заболевания у человека. Поэтому во всем мире продолжают работы по модификации имеющихся и созданию новых, более совершенных моделей, наиболее полно отражающих изменения, присущие СД 2-го типа у человека.

1.3 Значение физической активности в профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа

Эффективность физических нагрузок (ФН) в компенсации сахарного диабета известна давно. ФН применялись задолго до открытия и внедрения в клиническую практику инсулина. Но со временем, на фоне инсулинотерапии, назначение физических упражнений, как средства, снижающего уровень гликемии, стало формальным. Это было связано с появлением новых возможностей в лечении диабета и с тем, что физические нагрузки уже не рассматривались, как единственно необходимые. Влияние ФН на организм и самочувствие больного было не таким очевидным, как инъекции инсулина.

Причем позитивный результат виден был не сразу. Более важной причиной потери интереса к физическим нагрузкам у инсулинзависимых больных стали случаи тяжелых гипогликемических состояний. Иногда ФН вели к повышению уровня сахара в крови и развитию кетоза. Появились мнения об отрицательном и даже вредном влиянии ФН при СД [3].

Однако со временем стало ясно, что лечение инсулином и медикаментозными препаратами у большинства больных не ведет к полной компенсации заболевания. В последние десятилетия снова появился интерес к взаимосвязи физических нагрузок и метаболического контроля диабета [3].

В настоящее время физические упражнения входят в комплексное лечение СД и являются полноценным видом терапии у больных СД 2-го типа. Врачи должны понимать и оценивать как риск, так и эффективность физической активности для больного. Важно уметь правильно назначать оптимальные виды ФУ для улучшения качества жизни и состояния сердечно-сосудистой системы и углеводного обмена у пациентов. Применение неадекватных нагрузок может не только усугубить течение болезни, но и спровоцировать развитие многих осложнений (гипогликемические или гипергликемические состояния, кровоизлияния в сетчатку глаза, инсульт, гипертонический криз, инфаркт миокарда) [3].

На повышение и снижение гликемии влияют многие факторы: неадекватные дозы инсулина, некомпенсированная физическая нагрузка, повышение массы тела и т.д.

Наиболее физиологичный способ поддержания здоровья — это физическая нагрузка. Двигательная активность является одной из основных составляющих образа жизни человека, страдающего диабетом. Исследования диабетологов показали, что пациенты с СД, регулярно занимающиеся спортом, имеют более благоприятный прогноз в отношении развития таких осложнений как ретинопатия, нефропатия и нейропатия. Если они уже имеются, то при регулярных занятиях прогрессируют значительно медленнее [3].

ФН при СД способствует более быстрой нормализации обмена веществ. У больных уменьшается гипергликемия, глюкозурия и усиливается действие инсулина. Длительная нагрузка умеренной интенсивности снижает уровень гликемии. Это связано с механизмами потребления глюкозы, не требующие регуляции инсулина. Физические нагрузки вызывают изменения в ферментативном аппарате клеток, которые приводят к усилению утилизации глюкозы, не зависимо от уровня инсулина. Мышечная работа уменьшает потребность в секреции инсулина. Снижение гликемии на фоне нагрузки более выражено, по сравнению с состоянием покоя [3].

ФН ведут к увеличению числа рецепторов на каждой клетке, с которыми связывается инсулин. Он интенсивнее воздействует на поверхность отдельных клеток, повышая чувствительность организма к нему, что ведет к уменьшению дозы инсулина у больных диабетом или снижению приема сахароснижающих препаратов [3].

Систематическая физическая нагрузка усиливает процессы липолиза, утилизации свободных жирных кислот (СЖК), снижает концентрацию триглицеридов и уровень холестерина в крови, увеличивает липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Повышает уровень контринсулярных (липолитических) гормонов, коррегируют массу тела [3].

Дозированные нагрузки снижают АД, уменьшают риск развития ишемической болезни сердца, усиливают кровоток в сосудах сердца и антикоагулирующие свойства крови. У детей с СД, на фоне роста и развития, физические упражнения особенно необходимы для нормализации энерготрат. Нарушения энергетического обмена у больных диабетом тесно связаны с уменьшением объема мышечной деятельности. Успехи в диагностике и лечении сахарного диабета привели к увеличению продолжительности жизни пациентов, но вместе с этим возросло количество поздних осложнений заболевания.

Таким образом, регулярные, систематические занятия ФУ понижают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов и других

осложнений сахарного диабета. Они помогают держать под контролем уровень гликемии и могут снизить необходимость в приеме лекарств. Физические нагрузки, активно влияя на уровень гликемии, при хорошей компенсации заболевания могут быть эффективным методом лечения сахарного диабета [3].

Основные задачи ФН при сахарном диабете:

- Нормализация окислительно-восстановительных процессов.
- Усиление компенсаторной перестройки обмена веществ.
- Компенсация относительной инсулиновой недостаточности.
- Регуляция и снижение гипергликемии.
- Повышение чувствительности мышечной и жировой ткани к инсулину.
- Предупреждение развития диабетических осложнений.
- Снижение и/или поддержание нормальной массы тела (увеличение мышечной и снижение жировой массы).
- Улучшение функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
- Повышение толерантности к физическим нагрузкам.
- Улучшение психоэмоционального состояния пациента.

Показаниями к ФН являются все компенсированные формы сахарного диабета, отсутствие резких колебаний гликемии во время физической нагрузки, физиологическая, адекватная реакция на нагрузку. При осложнении диабета ишемической болезнью сердца (ИБС), при проявлениях микро- и макроангиопатий методика ФН строится с их учетом [3].

Реакции гликемии на физическую нагрузку при СД.

Принято выделять четыре категории общей еженедельной ФН: отсутствие, низкий, средний и высокий уровни. Нагрузка, при которой сжигается 3,5-7 ккал/мин, считается ФН умеренной интенсивности. Физическая нагрузка высокой интенсивности (например, бег) предполагает сжигание >7 ккал/мин [3].

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что 30 мин ФН умеренной интенсивности в день являются эффективными в профилактике ИБС. При наблюдении 74 000 женщин в постменопаузе в течение 3 лет было отмечено, что быстрая ходьба не менее 2,5 ч в неделю способствовала снижению риска ССЗ на 30%.

Исследования с участием мужчин выявили, что нагрузка высокой интенсивности приводит к большему снижению риска развития ССЗ, чем нагрузка средней интенсивности [3].

Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, у физически активных людей на 30—50% снижается риск развития СД2. Физическая нагрузка способствует такому же снижению риска ИБС. Снижение рисков наблюдается уже при 30-минутной ФН умеренной интенсивности в день [3].

Под действием физической нагрузки у больного СД могут развиваться следующие состояния гликемии:

Уровень гликемии не изменяется или при повышенных значениях снижается до нормальных показателей. Такая реакция наблюдается при адекватной компенсации диабета и соответствует нормальной у здорового человека. В течение суток уровень инсулинемии соответствует уровню гликемии за счет диеты и инсулина. Равновесие затрат и продукции глюкозы обеспечивает стабильный уровень гликемии во время нагрузки [3].

Рабочая гипогликемия развивается у больных с лабильным течением сахарного диабета в результате передозировки инсулина и/или нерационального распределения действия инсулина в течение суток. То есть высокий уровень инсулинемии не соответствует низкому уровню гликемии. Это вызывает высокую абсорбцию глюкозы работающими мышцами и тормозит процесс продукции глюкозы печенью. Уровень гликемии во время ФН резко снижается. Это может привести к тяжелой гипогликемии, постгликемической гипергликемии и кетозу. Небольшие запасы гликогена в печени, в связи с длительной декомпенсацией заболевания, усиливают

отрицательную реакцию на ФН. Плохо перенося даже минимальные нагрузки, больные ведут «сидячий» образ жизни [3].

Третий тип реакции на ФН – рабочая гипергликемия, которая развивается при декомпенсированном СД, на фоне дефицита инсулина или несоответствия уровня инсулинемии высокому уровню гликемии. Физическая нагрузка ведет к нарушению процессов утилизации глюкозы мышцами и усилению продукции глюкозы печенью, что является причиной гипергликемии и недостаточного обеспечения энергетическим субстратом работающих мышц [3].

Таким образом, уровень гликемии при ФН зависит от:

- от исходной гликемии (определяется дозой инсулина и количеством съеденных углеводов);
- от длительности нагрузки;
- от интенсивности нагрузки;
- от тренированности организма, то есть от энергетических затрат на определенную работу.

Однако вплоть до настоящего времени остается не до конца изученным вопрос о целевой «дозе» ФН, т. е. о ее интенсивности, частоте и продолжительности, которая является наиболее оптимальной для коррекции основных компонентов МС как факторов риска развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Сахарный диабет 2-го типа обладает многими особенностями «ускоренного старения», включая резистентность к инсулину, дефектный окислительный обмен, митохондриальную функцию и потерю мышечной массы. С возрастом, как правило, уменьшается физическая активность. Физически малоактивный образ жизни может быть одной из основных причин развития нарушения обмена веществ [32]. Кроме того, регулярные физические упражнения оказывают благоприятное воздействие на метаболизм, регулируя уровень глюкозы и липидов в крови, но также оказывая влияние на транспорт глюкозы и усвоение инсулина и др. [26, 35].

Поразительно, что долгосрочное участие в энергичных программах тренировок смягчает вторичное старение и снижает инвалидность и смертность. Эта ассоциация выдвигает идею о том, что упражнения способствуют «здоровому старению» и улучшают количество и качество жизни [24].

Особенно актуальной эта проблема представляется для людей пожилого возраста, когда на фоне метаболических нарушений встречаются, как правило, и другие заболевания и медикаментозная терапия не всегда показана и эффективна в силу наличия побочных эффектов.

Связанные с возрастом изменения в составе тела и чувствительности к инсулину у пожилых людей оказывают влияние на физическую активность и тренировку. Старение вызывает физиологические изменения в скелетных мышцах, включая дефектную митохондриальную энергетику, атрофию, потерю силы и мощности и резистентность к инсулину. Первичное старение является неизбежным ухудшением клеточной структуры и биологической функции, независимо от болезней или вредного образа жизни или факторов окружающей среды. Вторичное старение относится к дополнительным вредным структурным и функциональным возрастным изменениям, вызванным заболеваниями и факторами образа жизни. Вторичное старение может усугубить дефицит митохондриальной функции и мышечную массу, что сопровождается резистентностью к инсулину скелетных мышц. В то время как первичное старение не может быть предотвращено, усилия по повышению качества жизни были достигнуты путем содействия «здоровому старению» для ограничения вторичного старения [23].

Несмотря на множество исследований, остаются невыясненными внутриклеточные механизмы формирования метаболических расстройств, в том числе и у пожилых людей, при нарушении питания, при низком уровне двигательной активности, а также на фоне других заболеваний. Не менее актуальным остается и вопрос немедикаментозного лечения метаболических расстройств, в том числе и при помощи физических нагрузок. Метаболические

изменения под влиянием физических нагрузок – очень сложный процесс, который одновременно включает интегративные и адаптивные реакции в нескольких тканях и органах на клеточном и системном уровне [26]. Для выяснения молекулярных механизмов, лежащих в основе метаболических эффектов физических упражнений, необходимо прежде всего выявить биомаркеры, отражающие состояние метаболизма и определить мишени фармакологического воздействия.

Мышечная ткань является основным потребителем энергии, где химическая энергия жирных кислот и глюкозы преобразуется в механическую [28]. Кроме того, белковые сигнальные молекулы, продуцируемые мышцами при сокращении – миокины – оказывают значительное влияние на обмен глюкозы и механизмы инсулинорезистентности.

Спектр вырабатываемых миокинов и их роль в метаболических процессах достаточно разнообразна. Миокины с помощью противовоспалительного воздействия на сами мышцы, могут противодействовать резистентности к инсулину [22]. Кроме того, при физических упражнениях экспрессируются белковые молекулы, вовлеченные в процессы гликолиза и метаболизм аминокислот [36]. Следует отметить, что физическая активность оказывает естественное противовоспалительное действие и способствует улучшению метаболизма [27]. Поэтому мышечной ткани может принадлежать значительная роль в коррекции метаболических нарушений.

ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

Исследование проводилось на мышах-самцах линии C57b1/6. Мыши были получены из вивария ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга».

В первый год исследования (2019) возраст мышей на момент начала эксперимента составлял 4 недели. Данный возрастной период у мышей соответствует наступлению репродуктивного возраста.

Во второй год исследования (2020) возраст мышей на момент начала эксперимента составлял 8 месяцев, на момент завершения – 12 месяцев. Данный возрастной период у мышей соответствует предстарческому возрасту.

Режим содержания животных: день/ночь: 12/12, световой день начинается с 6:00, свободный доступ к пище и воде, температура в помещении 24С.

Эксперимент продолжался 16 недель. До 13 недели мыши были разделены на 2 группы:

- 1) Контрольная группа – мыши, питающиеся обычным кормом (n=40);
- 2) Экспериментальная группа – мыши, находящиеся на жировой диете (n=40).

На рисунке 6 изображена мышь экспериментальной группы, на рисунке 7 – мышь контрольной группы.



Рисунок 6 – Мышь экспериментальной группы на 12-ой неделе эксперимента



Рисунок 7 – Мышь контрольной группы на 12-ой неделе эксперимента

Начиная с 13-ой недели каждая группа была поделена на четыре подгруппы:

1 подгруппа – мыши, которые 16 недель находятся на диете и не подвергаются физическим нагрузкам;

2 подгруппа – после 12 недель диеты подвергаются физическим нагрузкам утром по 1 часу в день 6 раз в неделю в течение 4 недель, продолжая питаться по той же диете;

3 подгруппа – после 12 недель диеты подвергаются физическим нагрузкам вечером по 1 часу в день 6 раз в неделю в течение 4 недель, продолжая питаться по той же диете.

4 подгруппа – после 12 недель диеты подвергаются физическим нагрузкам с чередованием времени: неделю тренировки проводятся утром, неделю – вечером.

Контроль массы тела проводился в соответствии со схемой эксперимента, представленной на рисунке 8. Тест на толерантность к глюкозе проводился на 1-й, 4-ой, 8-ой и 16-й неделе. Измерение концентрации инсулина проводилось на 1-й и 16-й неделях.



Рисунок 8 – Схема эксперимента

2.2 Метод моделирования метаболических расстройств

Для формирования СД 2-го типа была использована модель с применением высокожировой диеты, которая была разработана коллективом специально для данного эксперимента.

Контрольная группа питалась кормом для лабораторных животных «Прокорм» (ЗАО «Биопро», Новосибирск), в котором на жиры приходилось 18% от общей калорийности. Состав корма: пшеница, ячмень, отруби, глютен кукурузный, мука рыбная, белковая кормосмесь, масло подсолнечное, шрот соевый.

Экспериментальная группа мышей в течении всего эксперимента питалась специально приготовленным кормом с высокой калорийностью, в котором не менее 55% калоража приходилось на жиры. Корм был приготовлен

из описанного выше корма «Прокорм» (50%), животного (свиной жир) (20%) и растительного (подсолнечное масло) (10%) жиров, сахара (15%), сухого молока (5%). Продукты измельчались в блендере в гомогенную смесь, после чего масса формировалась в гранулы диаметром до 10 мм и высушивалась в духовом шкафу при 30⁰ С. Корм приготавливался на 5 дней и хранился при +4⁰С.

В таблице 2 представлен сравнительный состав диет экспериментальной и контрольной групп.

Таблица 2 – Характеристика диет для экспериментальной и контрольной групп

Характеристики	Экспериментальная группа	Контрольная группа
Калорийность, ккал/кг	5100	3000
В том числе % калорий на жиры	59%	18%
Состав:		
Жиры	33%	6%
В том числе животные жиры	20%	-
Углеводы		
В том числе: Сахар	15%	-
Крахмал	30%	61%
Сырая клетчатка	1,8%	3,6%
Белки	20%	23,9%
Лизин	0,8%	1,5%
Метионин + цистеин	0,5%	0,9%
Макроэлементы		
Кальций	0,9%	1%
Фосфор	0,7%	0,8%
Хлорид натрия	0,24%	0,34%
Витамины и микроэлементы	+	+

Антиоксидант, аминокислоты	+	+
-------------------------------	---	---

2.3 Метод моделирования физической нагрузки

Для нормирования нагрузки использовалась беговая дорожка для мышей BMELAB SID-TM10, представленная на рисунке 9. Она позволяет моделировать принудительный бег по движущейся ленте со скоростью от 0 до 50 м/мин с уклоном вверх от 0 до 20 градусов, принуждение к бегу осуществляется электрическим раздражением, напряжение подается на металлическую сетку, расположенную на задней стенке камеры. Мыши на дорожке были изолированы друг от друга стенками из оргстекла. Покрытие движущейся ленты имеет резиновую шероховатую поверхность. Сверху дорожка закрывается прозрачной крышкой из оргстекла. Вид дорожки сбоку и сверху представлен на рисунке 10.



Рисунок 9 – Беговая дорожка для мышей

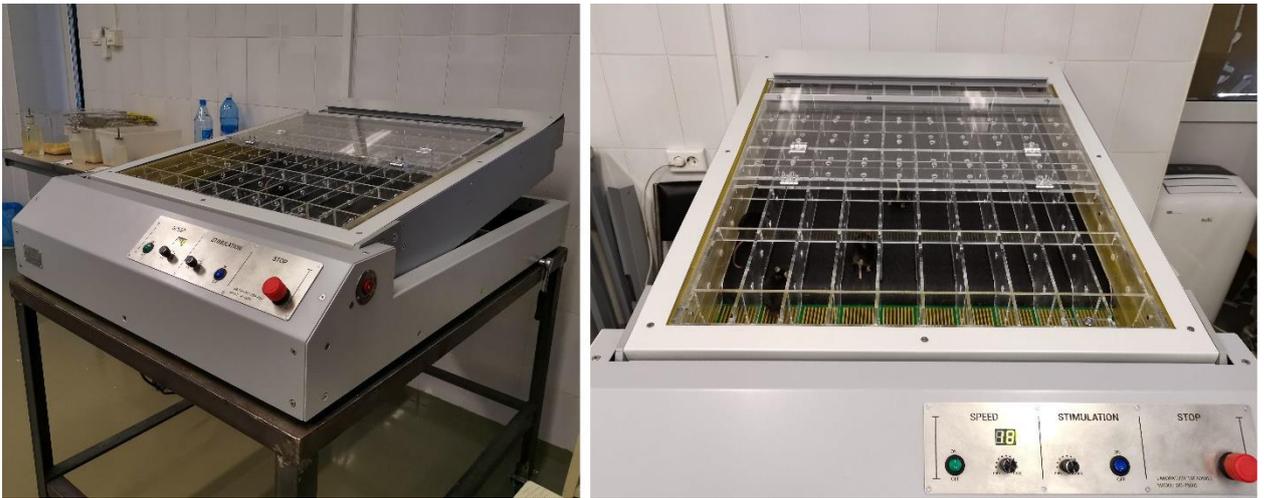


Рисунок 10 – Беговая дорожка для мышей: вид сбоку и сверху

Принудительная физическая нагрузка проводилась в течении 4 недель по следующей схеме (рисунок 11):

1-я неделя:

День 1 – 10 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 2 – 20 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 3 – 30 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 4 – 40 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 5 – 50 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

День 6 – 60 минут, 14 м/мин, подъем 0 градусов.

2-я неделя:

60 минут в день, 15 м/мин, подъем 5 градусов.

3-я неделя:

60 минут в день, 16 м/мин, подъем 10 градусов.

4-я неделя:

60 минут в день, 18 м/мин, подъем 10 градусов.

По данным литературы, такой режим построения тренировок позволяет сформировать у животных адекватную переносимость физических нагрузок и не приводит к срывам и патологическим повреждениям.

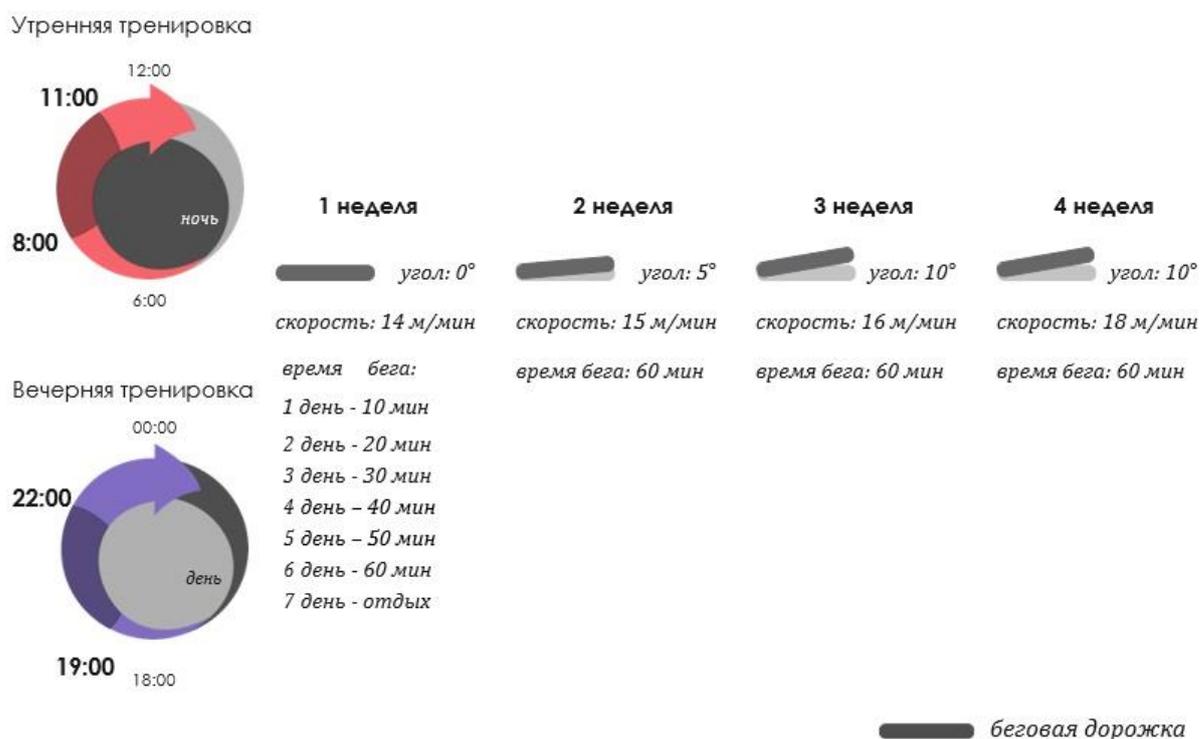


Рисунок 11 – Схема принудительной физической нагрузки мышей.

2.4 Методы исследования

Измерение массы тела проводились с помощью лабораторных весов. Каждая особь была измерена отдельно. Измерения проводились 6 раз за 16 недель. В таблице 3 представлен вес лабораторных мышей по отдельным возрастным группам. Эти показатели составлены на основе многолетнего их изучения в лаборатории и на основании данных ведущих мировых питомников.

Таблица 3 – Нормальный вес лабораторных мышей

Возраст, недели	Самцы
1	3,7±0,2
2	5,8±0,1
3	8,3±0,6
5	12,9±0,7
6	14,3±0,7
7	16,7±0,9

8	20,6±1,2
9	25,3±1,2
10	26,0±1,5
11	27,4±1,3
12	28,5±1,4
13	29,3±1,6
14	30,1±1,7
15	31,4±1,5
16	32,4±2,0
17	32,8±2,4
18	33,2±2,3
19	35,6±2,1
20	35,2±2,3

Тест на толерантность к глюкозе.

Измерение концентрации глюкозы в крови проводилось при помощи портативного глюкометра ПКГ-02.4 Сателлит Плюс (ООО «Компания «ЭЛТА, Россия»). Образцы крови получались пункцией хвостовой вены.

Для проведения теста на толерантность к глюкозе мышам не давали корм в течение 4 часов, сохраняя свободный доступ к воде, утром животных взвешивали и определяли концентрацию глюкозы в крови (0 мин). Затем животным внутривенно вводили раствор 40% глюкозы (2 г/кг массы тела) (углеводная нагрузка). Концентрация глюкозы в крови определялась через 15, 30, 60 и 120 минут после углеводной нагрузки. Оценивались максимальная достигаемая концентрация, время достижения максимума и время возврата к исходному уровню.

Измерение концентрации инсулина в плазме крови.

Образцы крови получались пункцией хвостовой вены. Кровь собиралась в капиллярные пробирки Microvette Sarstedt (Германия) 200 мкл с КЗЭДТА.

Центрифугирование образцов проводилось сразу после забора крови в течение 6 мин при 10000 об/мин при 4С0. Центрифугирование образцов крови проводилось при помощи лабораторной центрифуги Microfuge 16 с ротором FX 241.5P (Beckman Coulter, США). Плазма хранилась в замороженном виде при температуре –80С не более месяца. Концентрации инсулина в плазме крови мышей определялась иммуноферментным методом с помощью набора Ultra sensitive mouse insulin ELISA Kit (CrystalChem, США). Для анализа использовались планшеты с общим числом плоскодонных лунок 96 (размер планшета 12x8 лунок). Все образцы разливались в двух экземплярах. Разведение образцов производилось в соответствии с инструкцией. Инкубация производилась на термошейкере для планшетов PST-60HL (Biosan, Латвия). Процедура промывки осуществлялась при помощи промывочного устройства Anthos Fluido 2 (Biochrom, Великобритания).

Измерение оптической плотности образцов проводилось при помощи микропланшетного спектрофотометра модель Anthos 2010 с фильтрами (400-750 нм) и программой ADAP+ (Biochrom, Великобритания). Для подготовки стандартов применялось серийное разведение высококонцентрированных растворов белков, прилагаемых в наборах. Расчет оптической плотности образцов производился при длине волны 450 нм, референсная длина волны 620 нм.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистического анализа STATISTICA 8.0. Достоверность рассчитывали по Kruskal-Wallis ANOVA test. Данные представлены в виде $\bar{X} \pm SE$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом БИ ТГУ (протокол № 11 от 24 сентября 2015 года).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результат применения высокожировой диеты и влияние циклической физической нагрузки на метаболические показатели у мышей репродуктивного возраста

В результате применения высокожировой диеты у мышей экспериментальной группы сформировалась избыточная масса тела. Динамика изменения массы тела в течении эксперимента у мышей репродуктивного возраста представлена на рисунке 12. Статистически значимые различия с контрольной группой наблюдаются с 8-ой недели ($p < 0,05$), масса тела экспериментальной группы выше на 28% относительно контрольной. К 16 неделе разница составила 45%.

Масса тела у мышей, находящихся на высокожировой диете и не подвергавшихся физической нагрузке на 1-ой неделе эксперимента составляла 19,78 г, на 16 неделе – 45,23 г, что является выше на 128%. В контрольной группе к концу эксперимента масса увеличилась на 56%.

В экспериментальной группе мышей, подвергавшихся физической нагрузкой в разное время суток, после 12-ой недели наблюдается положительная динамика, масса тела снизилась в среднем на 23%, относительно группы, которая не подвергалась ФН.

На 16-ой неделе масса тела у мышей, которая подвергалась ФН в утреннее время, составила 37,68 г; в вечерней группе – 35,68 г; в группе с чередующейся ФН – 36,7 г. Таким образом, наиболее эффективной ФН оказалась в вечернее время суток.

В контрольной группе динамика прослеживается примерно одинаковая во всех группах. Масса продолжает незначительно увеличиваться и во время применения принудительной ФН, что объясняется естественным физиологическим ростом мышей репродуктивного возраста. Масса тела мышей, подвергавшихся ФН, в среднем на 5,5% меньше, относительно группы, не подвергавшейся ФН.

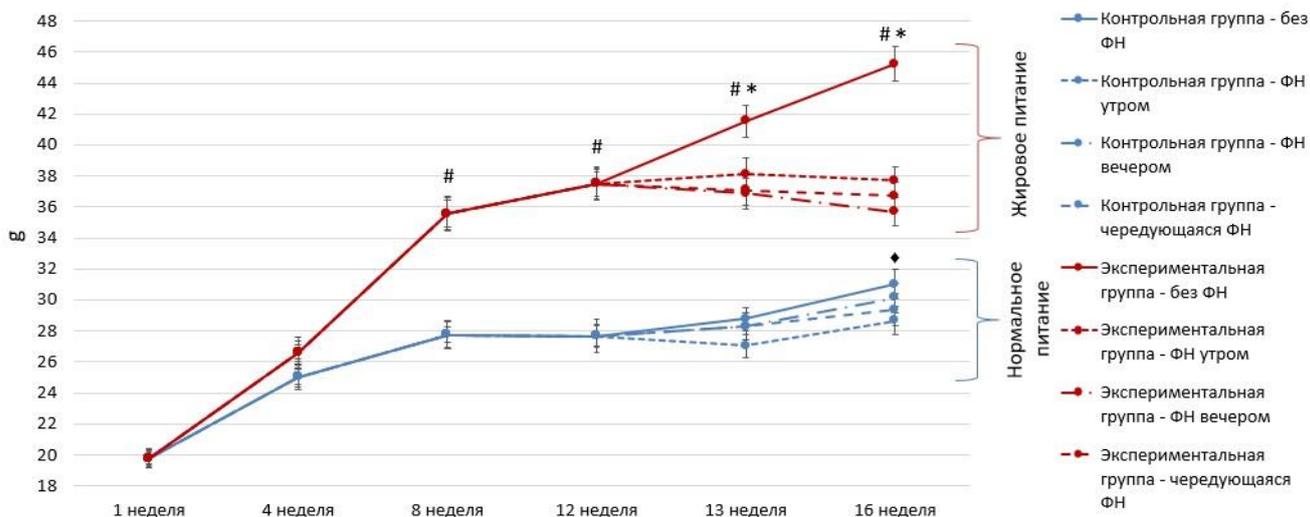


Рисунок 12 – Динамика изменения массы тела у мышей репродуктивного возраста в течении эксперимента

ФН – физическая нагрузка

* p1 – статистически значимые различия экспериментальной группы мышей, не подвергавшихся ФН и подвергавшихся ФН ($p < 0,05$).

p2 – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

♦ p3 – статистически значимые различия контрольной группы мышей, не подвергавшихся ФН и подвергавшихся ФН ($p < 0,05$).

Тест на толерантность к глюкозе проводился 4 раза в период содержания лабораторных животных на диете (1-ая, 4-ая, 8-ая, 12-ая неделя), 1 раз по окончании эксперимента, после физических нагрузок (16-ая неделя). На рисунках 13-17 представлены графики с результатами теста на толерантность к глюкозе с 1-ой по 16-ую неделю.

В процессе эксперимента у мышей на высокожировой диете формируется сахарный диабет, об этом свидетельствует кривая (красная), которая резко поднимается вверх и вытягивается вправо – это является классическими признаками диабета (ярко выражено на 12 и 16-ой неделе).

На 1-ой и 4-ой неделях динамика изменения уровня глюкозы в крови практически идентична у обеих групп, на 120 минуте глюкоза достигает исходного уровня как у контрольной группы, так и у экспериментальной.

Статистически значимые различия появляются с 8-ой недели и сохраняются до конца эксперимента у мышей, не подвергавшихся физическим нагрузкам.

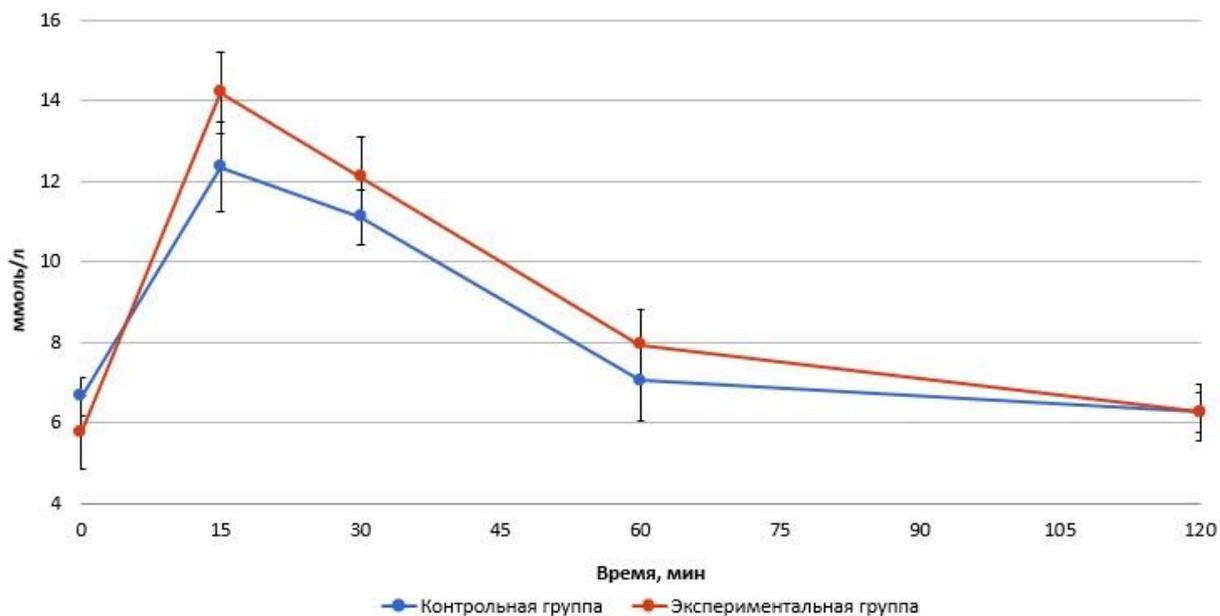


Рисунок 13 – Результат измерения уровня глюкозы в крови на 1-ой неделе у мышей контрольной и экспериментальной групп

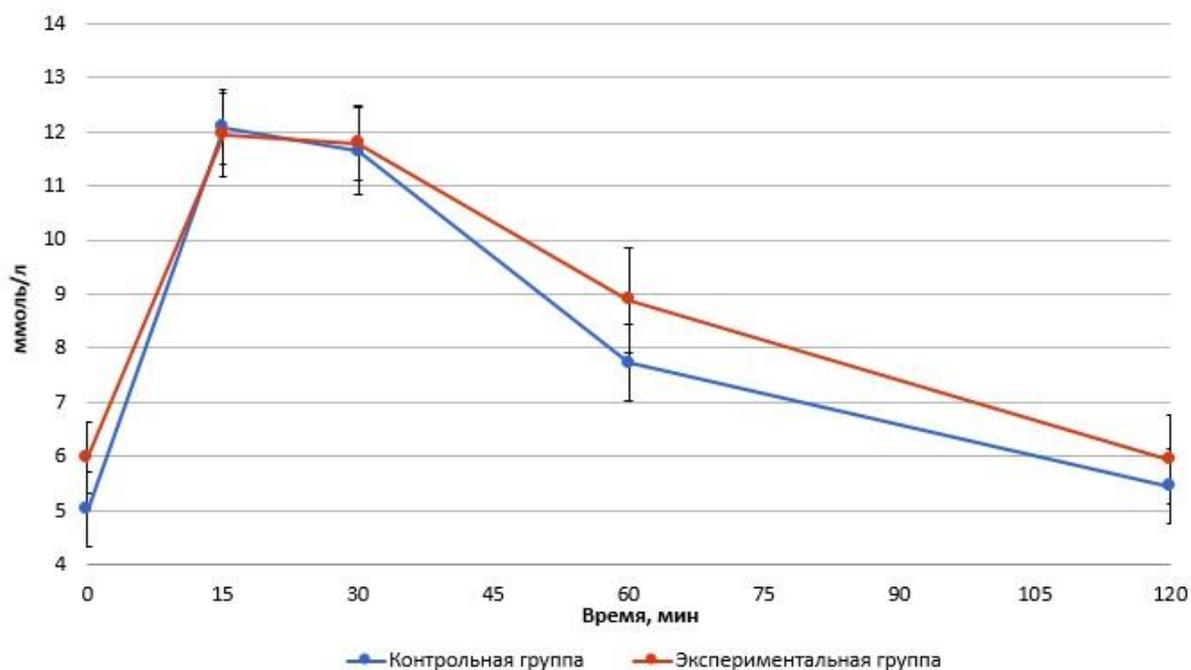


Рисунок 14 – Результат измерения уровня глюкозы в крови на 4-ой неделе у контрольной и экспериментальной групп

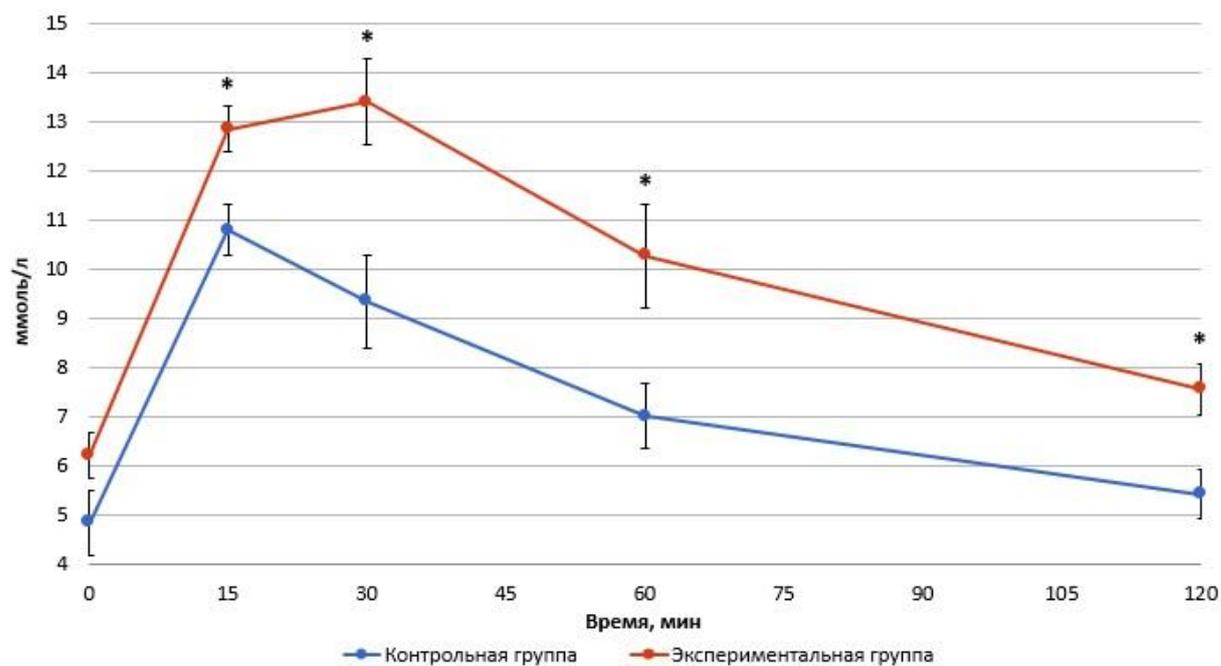


Рисунок 15 – Результат измерения уровня глюкозы в крови на 8-ой неделе у контрольной и экспериментальной групп

* – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

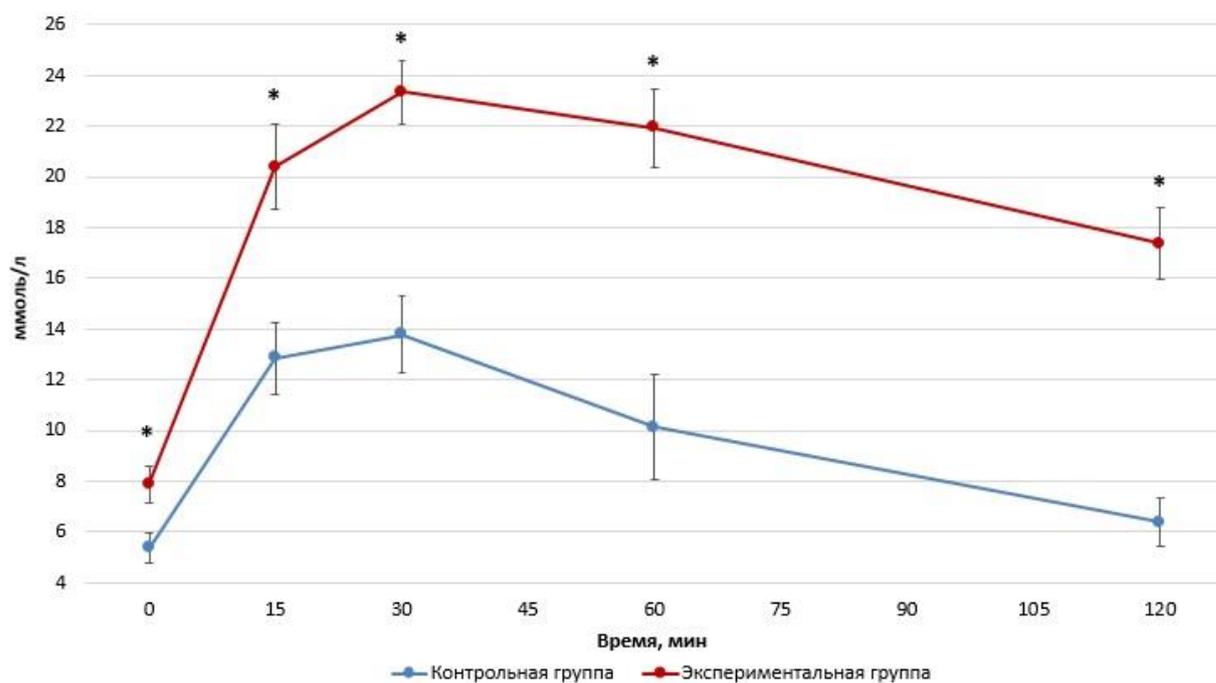


Рисунок 16 – Результат измерения уровня глюкозы в крови на 12-ой неделе у контрольной и экспериментальной групп

* – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

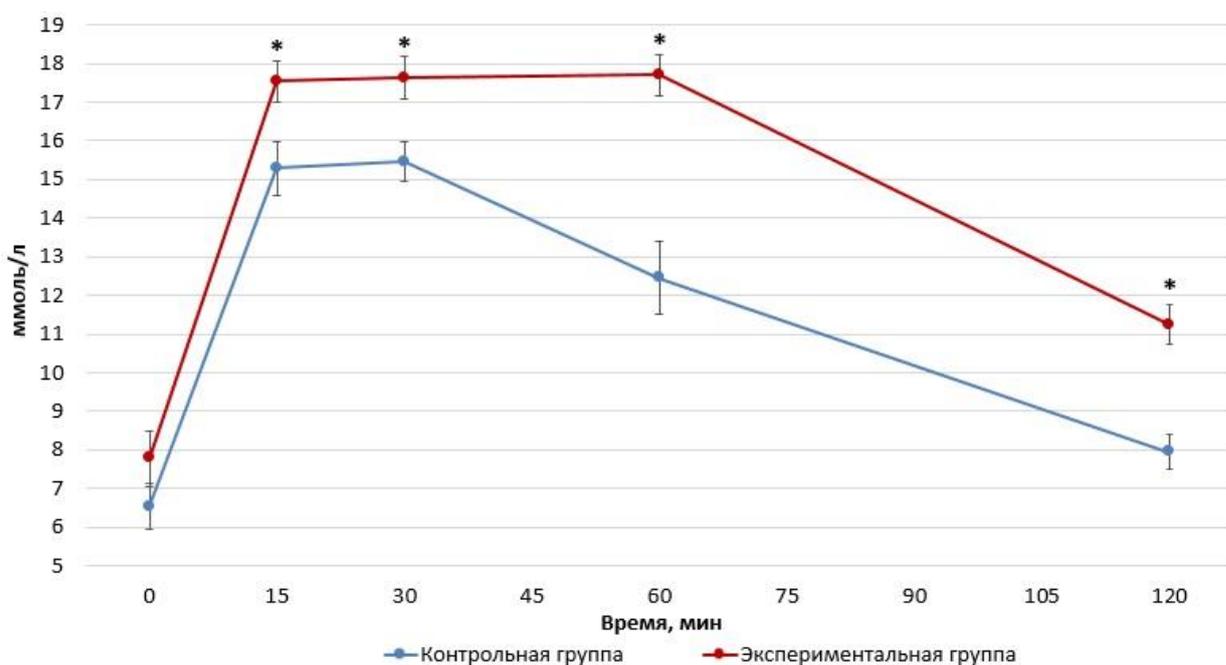


Рисунок 17 – Результат измерения уровня глюкозы на 16-ой неделе в группе, не подвергавшейся физической нагрузке

* – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

На рисунке 18 представлен результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в контрольной и экспериментальной группах, подвергавшихся физической нагрузке в утреннее время.

После 4-х недель принудительных физических нагрузок в экспериментальной группе, подвергавшейся нагрузке в утреннее время, наблюдается положительная динамика утилизации глюкозы относительно группы, которая нагрузкам не подвергалась.

До введения глюкозы в тренированной группе показатель составлял 5,89 ммоль/л, в группе без физических нагрузок – 7,77 ммоль/л, что статистически значимо выше ($p < 0,05$). После углеводной нагрузки в группе, не подвергавшейся ФН, уровень глюкозы продолжал увеличиваться и достиг максимального значения на 60-ой минуте (17,7 ммоль/л). В тренированной группе достижение максимального уровня глюкозы в крови было на 30-минуте (15,46 ммоль/л), на 60-ой минуте наблюдается динамика восстановления (14,97 ммоль/л), что статистически значимо ниже нетренированной группы ($p < 0,05$). На 120-ой минуте в обеих группах

наблюдается динамика восстановления, показатель группы, подвергавшейся физической нагрузке, по-прежнему статистически значимо ниже нетренированной группы мышечной, что говорит о положительном влиянии физической активности, которая способствует ускорению утилизации глюкозы в крови.

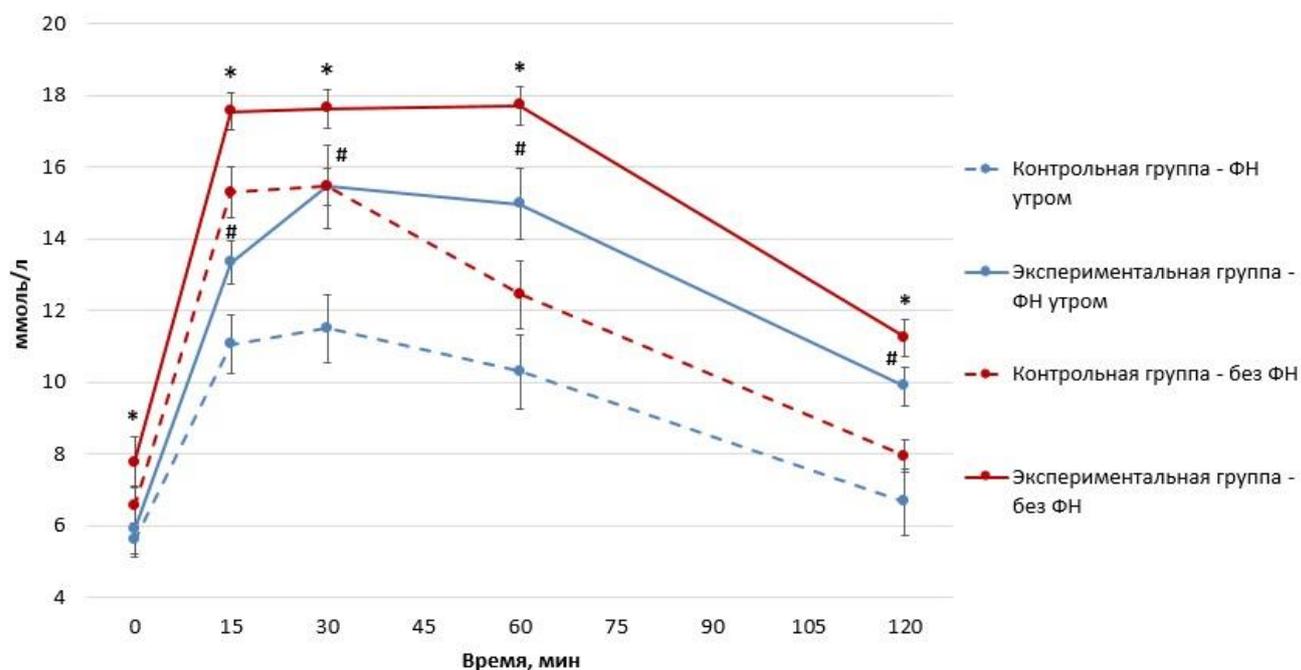


Рисунок 18 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в контрольной и экспериментальной группах, подвергавшихся физической нагрузке в утреннее время

ФН – физическая нагрузка

* p1 – статистически значимые различия с группой, не подвергавшейся ФН ($p < 0,05$).

p2 – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в контрольной и экспериментальной группах, подвергавшихся физической нагрузке в вечернее время представлен на рисунке 19.

В результате применения физических нагрузок в вечернее время, наблюдается следующая динамика в экспериментальной группе: до введения глюкозы, показатель составлял 6,92 ммоль/л, после углеводной нагрузки

происходит резкое увеличение концентрации глюкозы в крови (что характерно для данного теста), на 30-ой минуте достигается максимум – 18,03 ммоль/л. Затем наблюдается интенсивное восстановление и на 120-ой минуте показатель практически достигает исходного уровня (8,35 ммоль/л).

В группе, которая не подвергалась физическим нагрузкам динамика восстановления начинается после 60-ой минуты. К 120-минуте показатель равен 11,24 ммоль/л, что на 44% выше исходного уровня (7,77 ммоль/л).

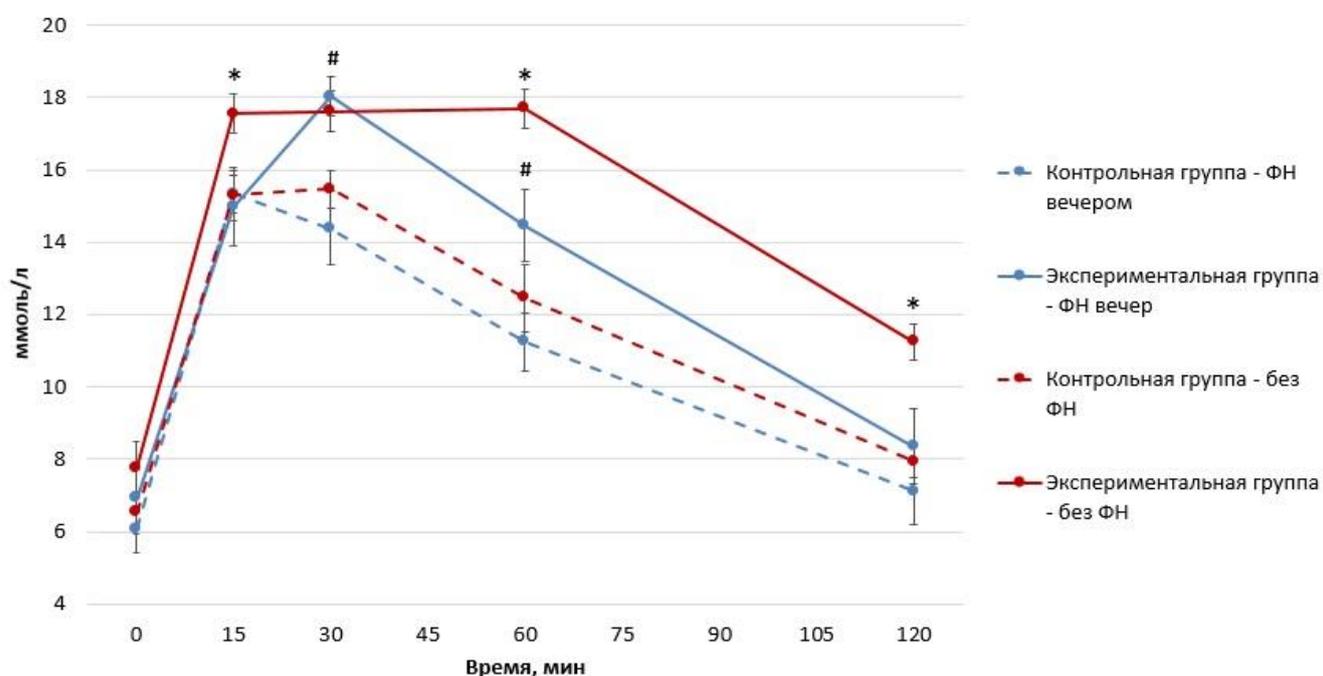


Рисунок 19 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в контрольной и экспериментальной группах, подвергавшихся физической нагрузке в вечернее время

ФН – физическая нагрузка

* p1 – статистически значимые различия с группой, не подвергавшейся ФН ($p < 0,05$).

p2 – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

На рисунке 20 представлен результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в контрольной и экспериментальной группах с чередующейся физической нагрузкой.

В экспериментальной группе с чередующейся физической нагрузкой показатели уровня глюкозы в крови статистически значимо ниже нетренированной группы на 15-ой, 30-ой, 60-ой минутах ($p < 0,05$). Снижение уровня глюкозы начинается с 15-ой минуты, но динамика менее интенсивная в сравнении с группами, подвергавшимися физической нагрузке в утреннее и вечернее время. На 120-ой минуте показатель остается высоким (11,33 ммоль/л) относительно исходного уровня (8,27 ммоль/л). Различий с нетренированной группой не наблюдается.

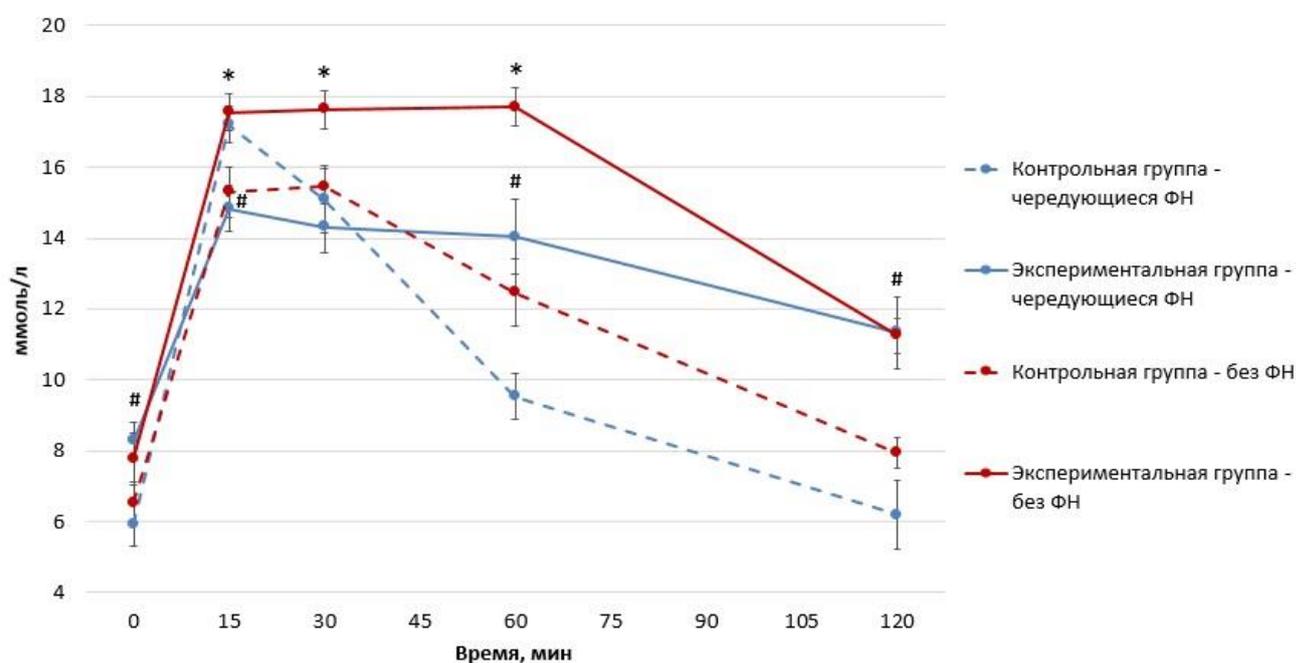


Рисунок 20 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в контрольной и экспериментальной группах с чередующейся физической нагрузкой

ФН – физическая нагрузка

* p_1 – статистически значимые различия с группой, не подвергавшейся ФН ($p < 0,05$).

p_2 – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что физические нагрузки более эффективны для нормализации углеводного обмена в вечернее время суток у мышцей репродуктивного возраста.

Далее на рисунке 21 представлены показатели инсулина на 16-ой неделе в группе мышей, не подвергавшихся физической нагрузке.

До введения глюкозы в контрольной группе инсулин равен 0,76 нг/мл, в экспериментальной группе 2,68 нг/мл, что статистически значимо выше ($p < 0,05$). В процентном соотношении в экспериментальной группе показатель выше на 252%. Через 15 минут после введения глюкозы показатели увеличились в контрольной группе до 1,15 нг/мл, в экспериментальной до 3,6 нг/мл, что также является статистически значимо выше ($p < 0,05$).

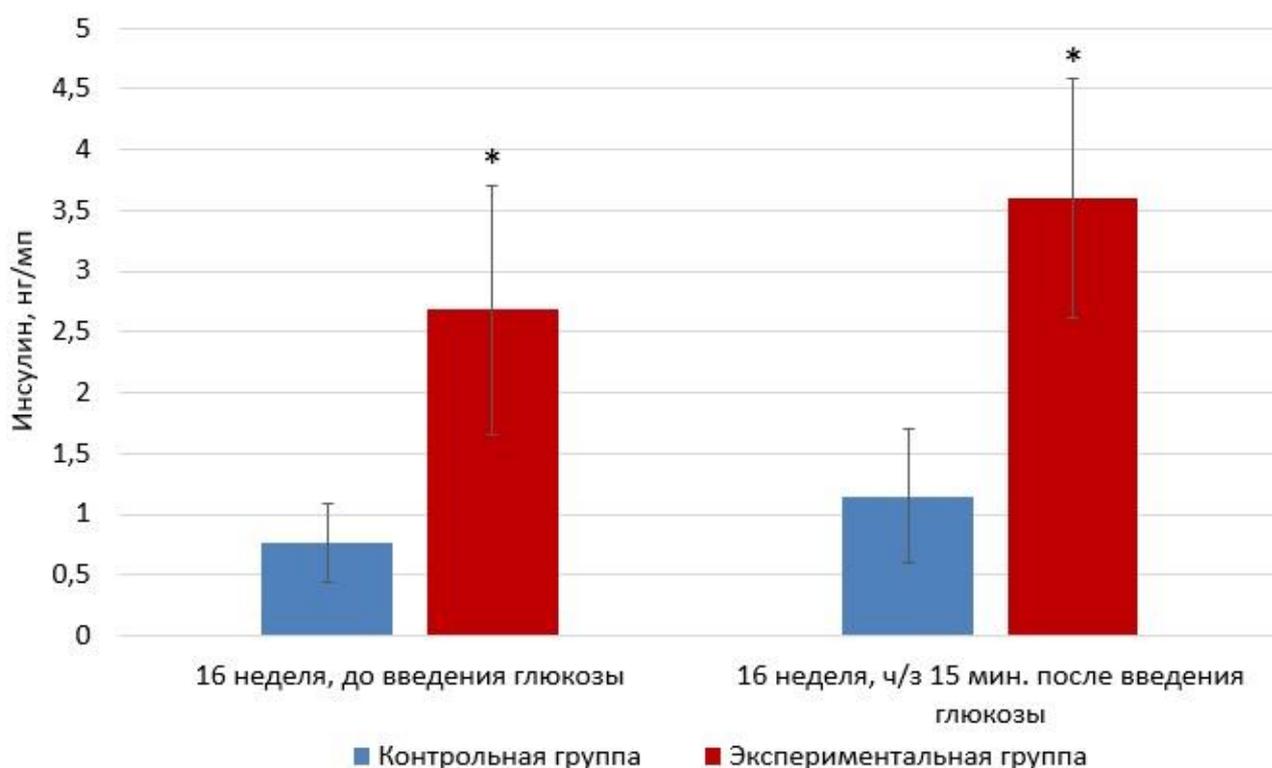


Рисунок 21 - Показатели инсулина на 16-ой неделе в группе мышей, не подвергавшихся физической нагрузке

* – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Показатели инсулина на 16-ой неделе у мышей, подвергавшихся физической нагрузке представлены на рисунке 22. В экспериментальной группе показатели значительно снизились, до введения глюкозы показатель равен 1,22 нг/мл, через 15 минут после введения – 2,07 нг/мл. Статистически значимых различий с контрольной группой нет.

Во всех остальных группах животных были получены аналогичные результаты. У всех мышей с моделью диабета 2 типа была выше нормы, что свидетельствует о том, что полученная модель соответствует скомпенсированной стадии заболевания, когда снижение чувствительности рецепторов бета-клетки поджелудочной железы частично компенсируют повышенную продукцию инсулина. На фоне принудительных физических нагрузок частичное восстановление функции рецепторов сопровождается снижением выработки инсулина, что так же можно расценивать как положительный эффект физической активности.

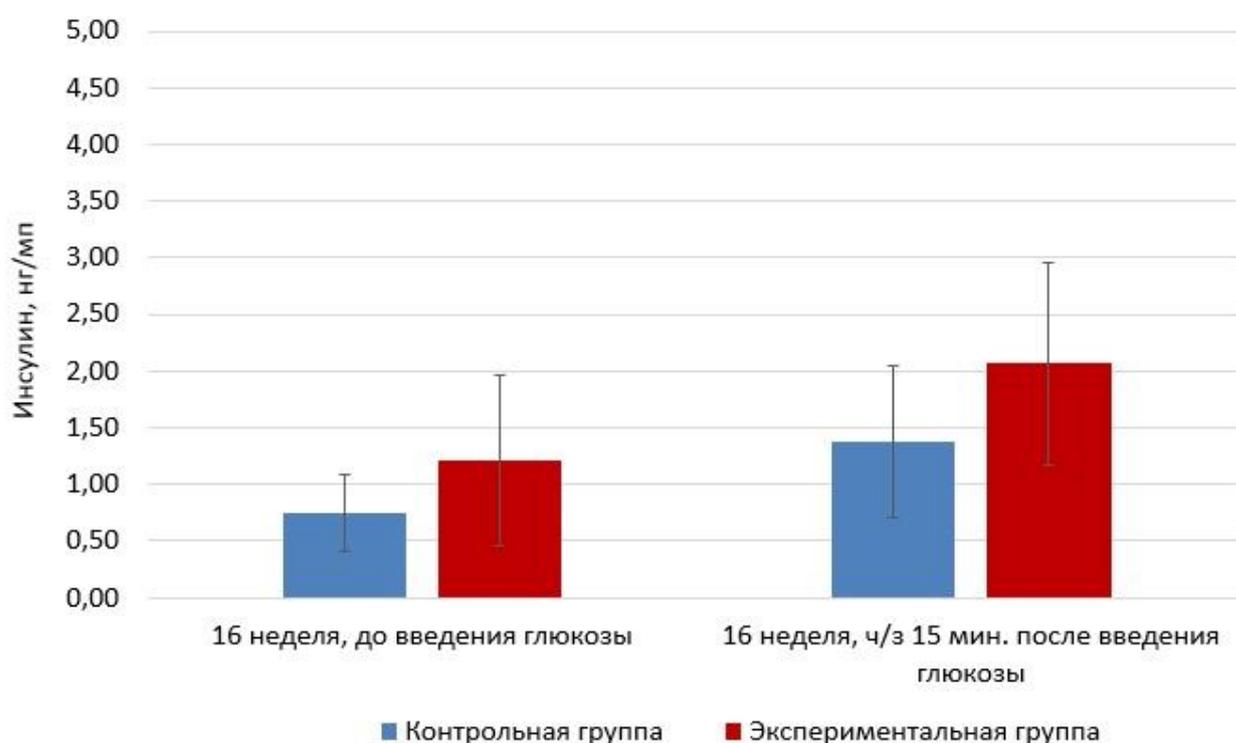


Рисунок 22 – Показатели инсулина на 16-ой неделе в группе мышей, подвергавшихся физической нагрузке

3.2 Результат применения высокожировой диеты и влияние циклической физической нагрузки на метаболические показатели у возрастных мышей

В результате применения высокожировой диеты у мышей экспериментальной группы сформировалась избыточная масса тела. Динамика изменения массы тела в течении эксперимента у возрастных мышей

представлена на рисунке 12. Статистически значимые различия с контрольной группой наблюдаются с 4-ой недели ($p < 0,05$) и сохраняются до конца эксперимента.

Масса тела у мышей, находящихся на высокожировой диете и не подвергавшихся физической нагрузке на 1-ой неделе эксперимента составляла 30,62 г, на 16 неделе – 45,58 г, что является выше на 49%. В контрольной группе к концу эксперимента масса увеличилась на 4,5%.

В экспериментальной группе животных, подвергавшихся физической нагрузкой в разное время суток, после 12-ой недели наблюдается положительная динамика, масса тела снизилась в среднем на 10%, относительно группы, которая не подвергалась ФН.

На 16-ой неделе масса тела у мышей, которые подвергались ФН в утреннее время, составила 42,4 г; в вечерней группе – 42,48 г; в группе с чередующейся ФН – 39,24 г. Таким образом, наиболее эффективной оказалась физическая нагрузка в режиме чередования.

В контрольной группе мышей, подвергавшихся физической нагрузке, динамика прослеживается примерно одинаковая во всех группах. Наблюдается незначительное снижение после принудительных физических нагрузок.

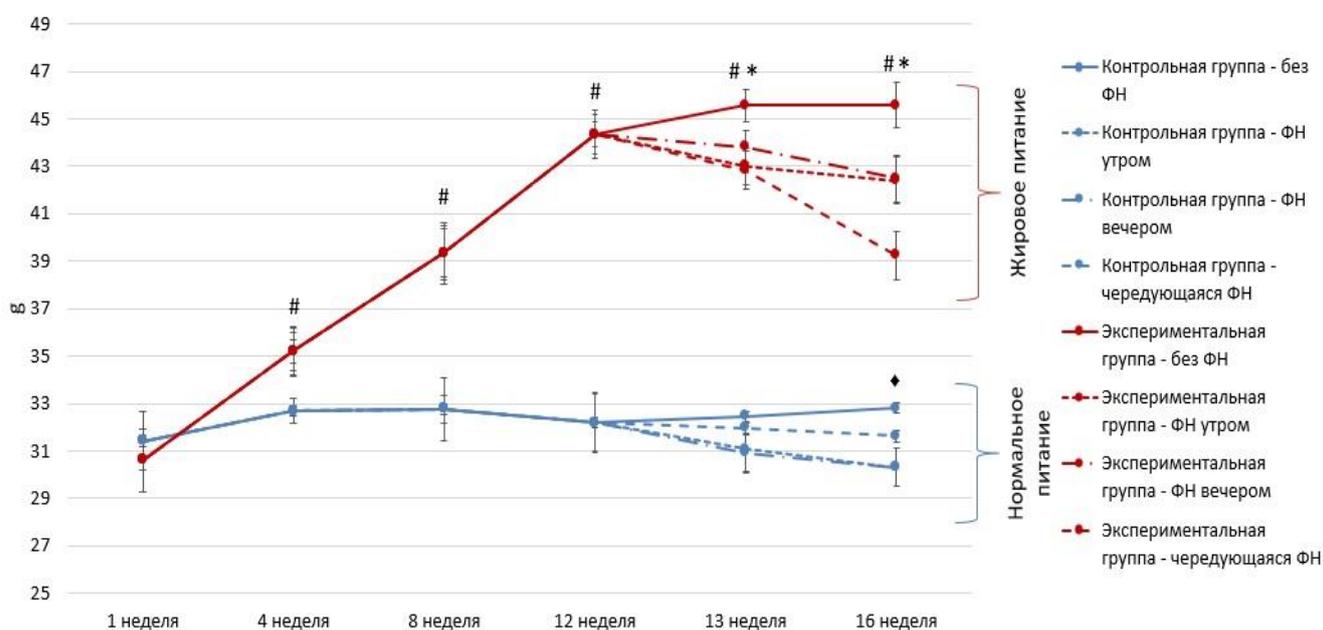


Рисунок 23 – Динамика изменения массы тела в течении 16 недель у
возрастных мышей контрольной и экспериментальной групп
ФН – физическая нагрузка

* p1 – статистически значимые различия экспериментальной группы мышей, не подвергавшихся ФН и подвергавшихся ФН ($p < 0,05$).

p2 – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

◆ p3 – статистически значимые различия контрольной группы мышей, не подвергавшихся ФН и подвергавшихся ФН ($p < 0,05$).

Результаты теста на толерантность к глюкозе в течении эксперимента у возрастных мышей контрольной и экспериментальной групп представлены на рисунках 24-28. Статистически значимые различия с контрольной группой наблюдаются с 4-ой недели ($p < 0,05$).

У мышей экспериментальной группы наблюдается формирование сахарного диабета, об этом свидетельствует динамика изменения уровня глюкозы в крови после углеводной нагрузки. На 12-ой неделе скорость утилизации глюкозы замедлена. Через 2 часа после углеводной нагрузки не происходит восстановления до исходного уровня, показатель равен 16,26 ммоль/л, что является выше на 100% показателя до введения глюкозы (8,13 ммоль/л). На всех этапах глюкозотолерантного теста на 12-ой неделе (до введения глюкозы, через 15, 30, 60 и 120 минут после введения) в экспериментальной группе уровень глюкозы статистически значимо выше контрольной группы ($p < 0,05$).

На 16-ой неделе после введения глюкозы кривая остается практически на горизонтальном уровне, через 2 часа не наблюдается спада, разница с исходным уровнем глюкозы составляет 169%. Исходя из этого, можно сделать вывод, что у возрастных мышей сформировалась более тяжелая форма диабета.

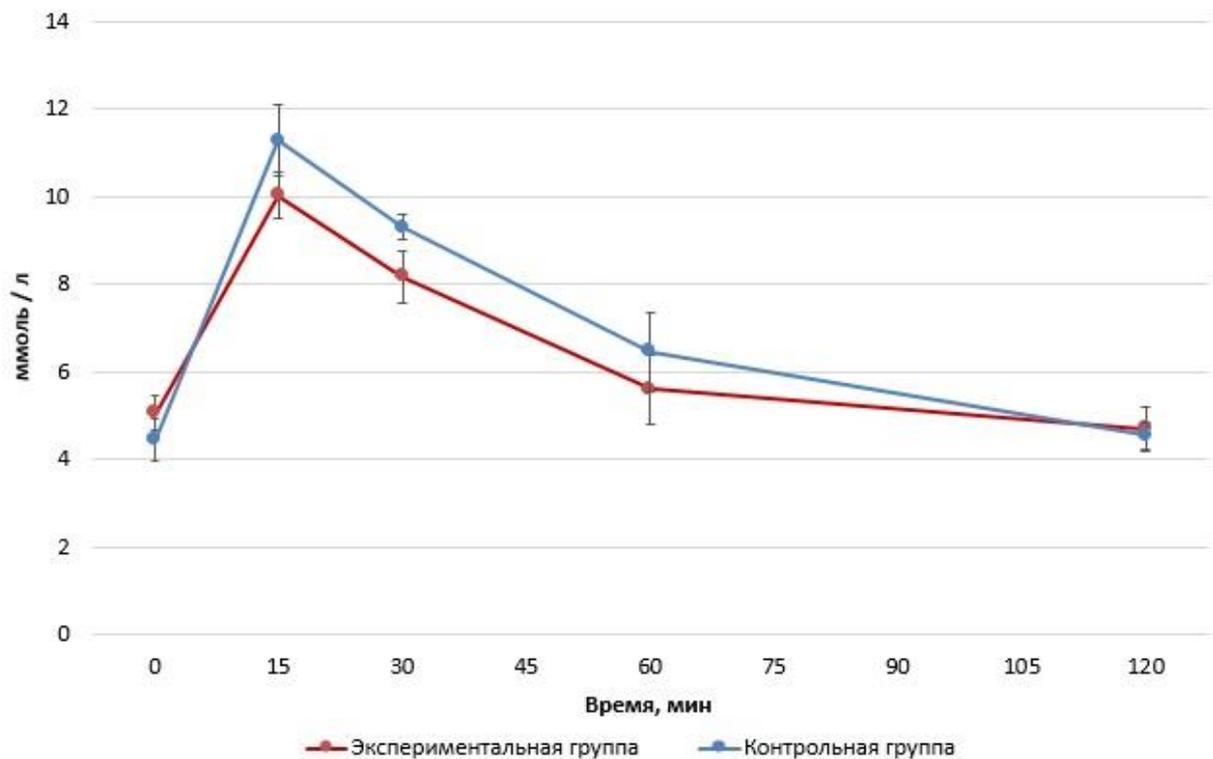


Рисунок 24 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 1-ой неделе у возрастных мышей контрольной и экспериментальной групп

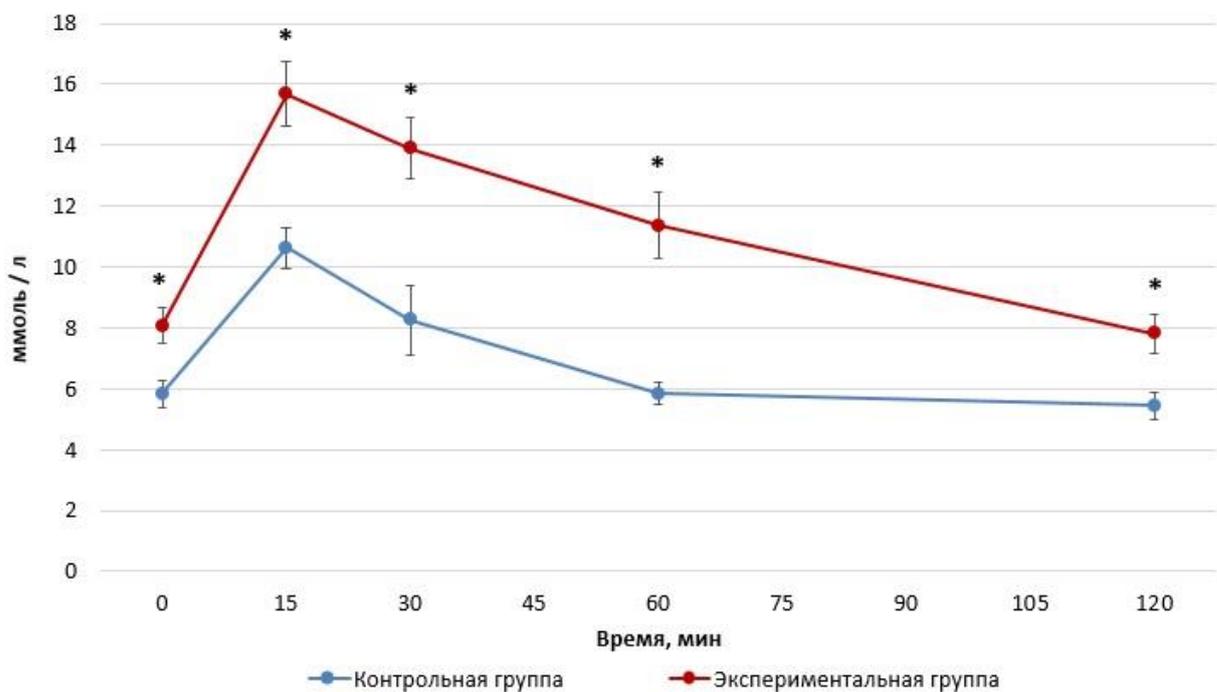


Рисунок 25 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 4-ой неделе у возрастных мышей контрольной и экспериментальной групп

* – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

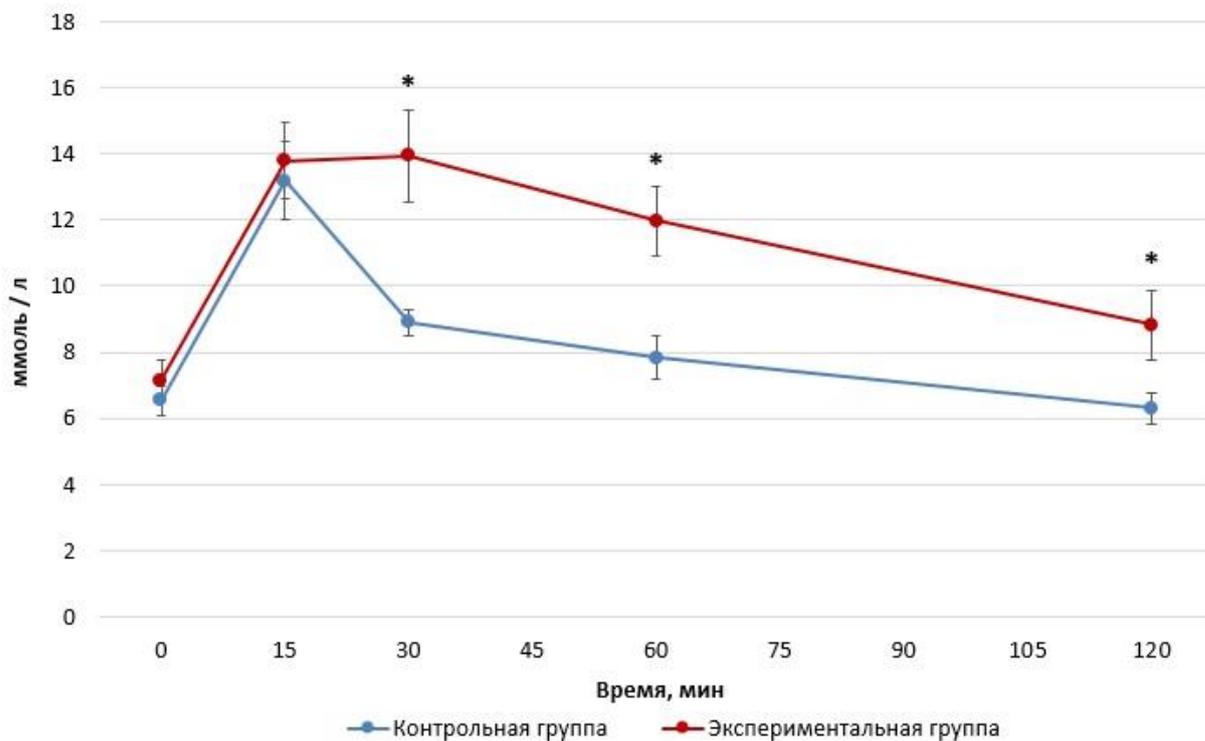


Рисунок 26 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 8-ой неделе у возрастных мышей контрольной и экспериментальной групп

* – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

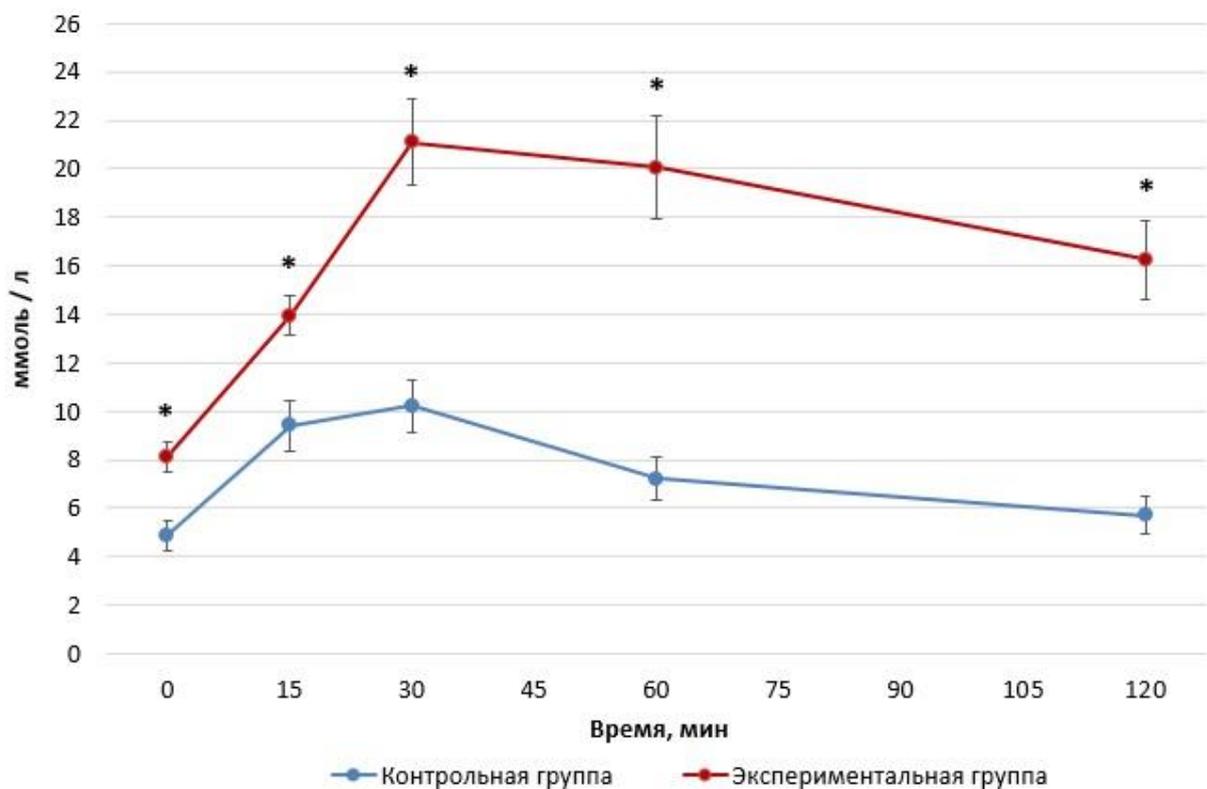


Рисунок 27 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 12-ой неделе у возрастных мышей контрольной и экспериментальной групп

* – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

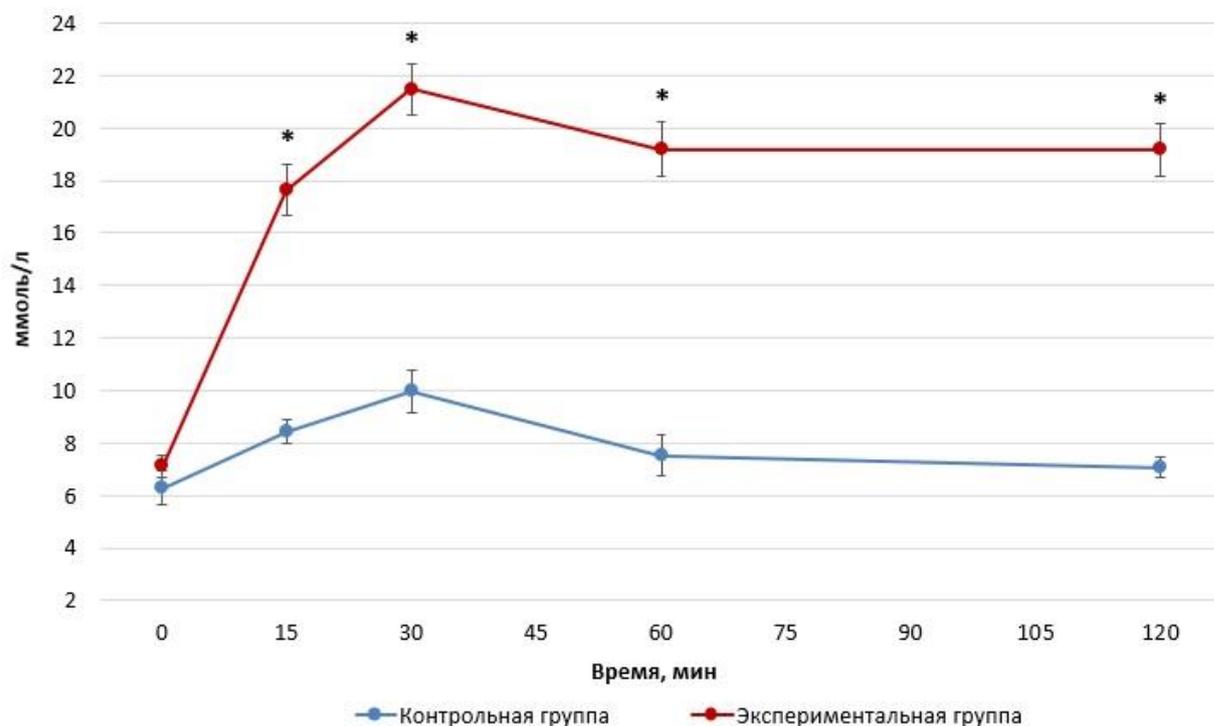


Рисунок 28 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в группе возрастных мышей, не подвергавшихся физической нагрузке

* – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Принудительные физические нагрузки дали заметный положительный эффект на углеводный обмен во всех группах, подвергавшихся физической нагрузке в разное время суток. Наблюдается интенсивная динамика восстановления уровня глюкозы относительно нетренированной группы. Через 2 часа после углеводной нагрузки разница показателей уровня глюкозы в крови с тренированными группами в среднем составила 123%.

На рисунке 29 представлен результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в контрольной и экспериментальной группах, подвергавшихся физической нагрузке в утреннее время. В тренированной группе мышей наблюдаются значительно сниженные показатели уровня глюкозы в крови после углеводной нагрузки в сравнении с нетренированной группы. В обеих группах глюкоза достигает максимального значения на 30-ой минуте. У животных, которые подвергались ФН, показатель равен 14,7 ммоль/л, что статистически значимо ниже нетренированной группы (21,48 ммоль/л) на 46%

($p < 0,05$). Далее в тренированной группе наблюдается интенсивное восстановление и на 120-ой минуте показатель глюкозы практически достигает исходного уровня, что является доказательством того, что скорость утилизации глюкозы возросла и приблизилась к скорости, которая наблюдается в контрольной группе, не страдающей сахарным диабетом 2-го типа.

Аналогичная ситуация прослеживается в группах, подвергавшихся физической нагрузке в вечернее время и с чередованием (рисунки 30-31). Также показатели значительно снизились, относительно группы, не подвергавшейся физическим нагрузкам, наблюдается положительная динамика восстановления уровня глюкозы к исходному уровню.

Наиболее эффективно физическая нагрузка сказалась на группе, занимавшейся в утреннее время суток.

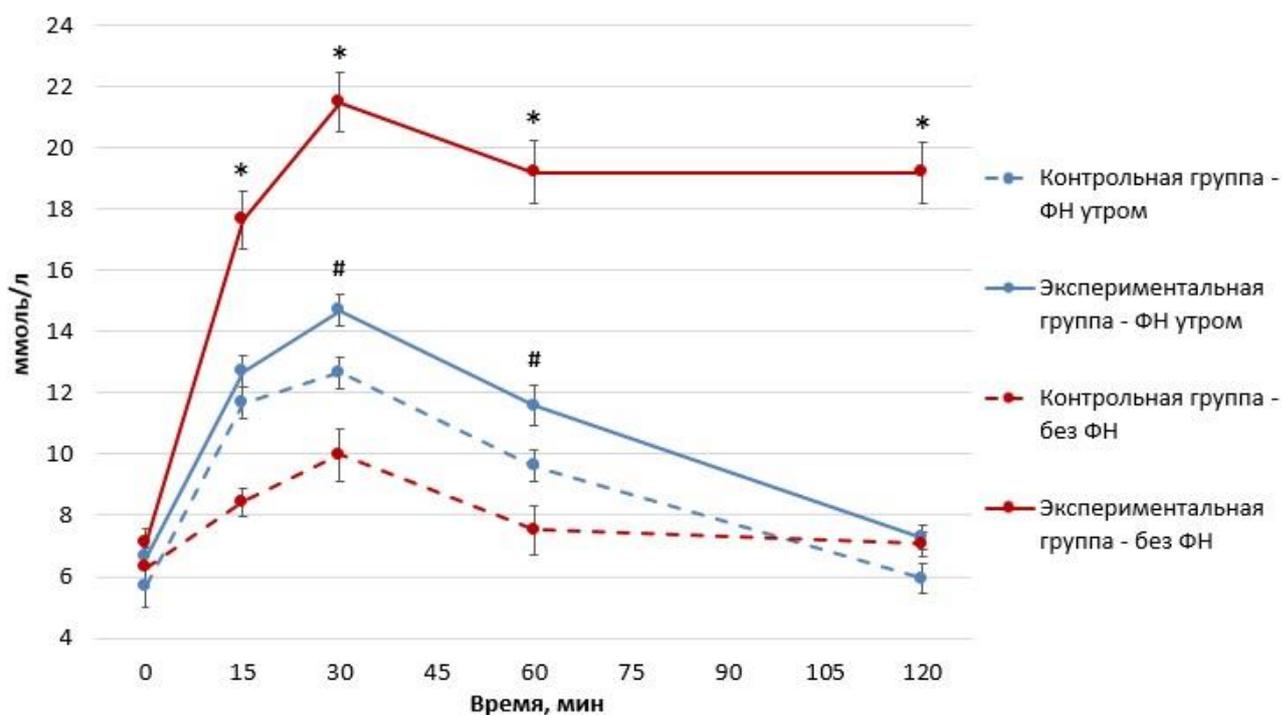


Рисунок 29 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в экспериментальной и контрольной группах, подвергавшихся физической нагрузке в утреннее время

ФН – физическая нагрузка

* p1 – статистически значимые различия с экспериментальной группой, не подвергавшейся ФН ($p < 0,05$).

p2 – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

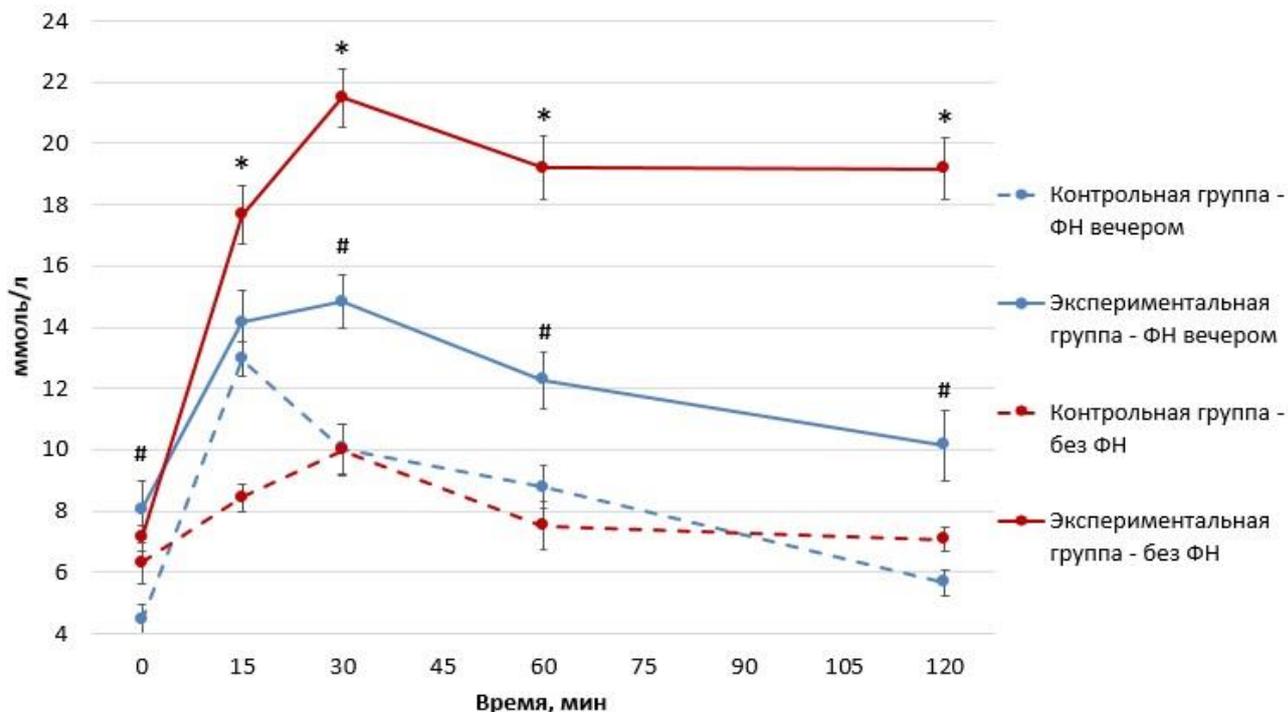


Рисунок 30 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в экспериментальной и контрольной группах, подвергавшихся физической нагрузке в вечернее время

ФН – физическая нагрузка

* p1 – статистически значимые различия с экспериментальной группой, не подвергавшейся ФН ($p < 0,05$).

p2 – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

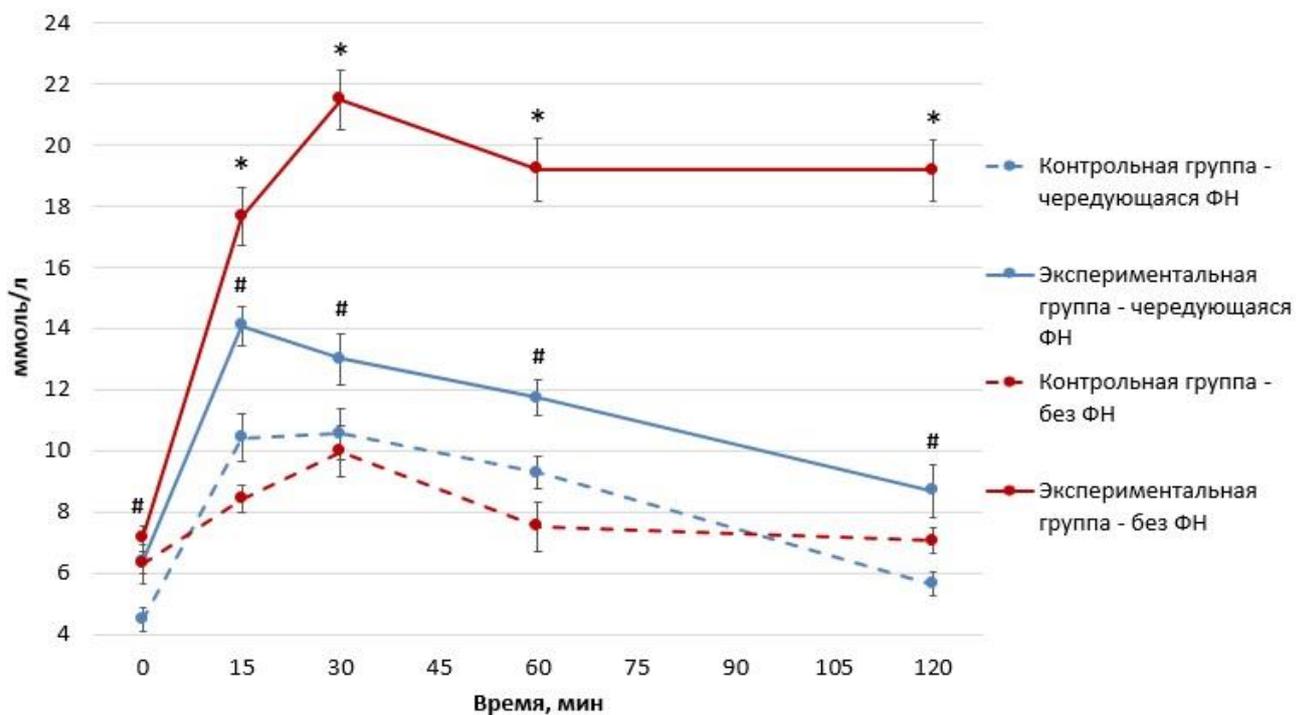


Рисунок 31 – Результат теста на толерантность к глюкозе на 16-ой неделе в экспериментальной и контрольной группах с чередующейся физической нагрузкой

ФН – физическая нагрузка

* p1 – статистически значимые различия с экспериментальной группой, не подвергавшейся ФН ($p < 0,05$).

p2 – статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, у возрастных мышей положительный эффект физических нагрузок на уровень глюкозы гораздо выше, чем у мышей репродуктивного возраста. Но при этом, у молодых более удачно удается скорректировать массу тела посредством физических нагрузок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физические нагрузки положительно влияют на организм больного, при правильно подобранном режиме нагрузок в соответствии с медикаментозной терапией. Сейчас физические упражнения входят в комплекс лечения сахарного диабета 2 типа, но не до конца изучена необходимая доза, продолжительность и регулярность физических нагрузок, способная без риска помочь больному. Поэтому дальнейший поиск механизмов формирования сахарного диабета и влияние физических нагрузок остаётся актуальным.

В результате проведённого исследования были сделаны выводы:

1. В ходе данного исследования были изучены теоретические аспекты формирования сахарного диабета 2 типа. При этом заболевании рецепторы инсулина перестают реагировать на его поступление, в результате чего глюкоза теряет способность проникать в клетки. Есть данные, что физические нагрузки могут способствовать восстановлению чувствительности к инсулину, но характер и механизмы этого влияния остаются невыясненными.

2. Избыток жиров и углеводов в пище (свыше 56%) приводит к увеличению массы тела, формированию ожирения (избыточная масса тела 30%), нарушению утилизации глюкозы, гипергликемии, усилению секреции инсулина. Развившееся состояние аналогично по своим проявлениям заболеванию сахарным диабетом 2 типа.

3. Ежедневная циклическая физическая нагрузка приводит к снижению массы тела, ускорению утилизации глюкозы, снижению уровня инсулина в крови. Физические нагрузки в репродуктивном возрасте в большей степени способствуют снижению массы тела, причем наиболее эффективны нагрузки в вечерние часы. Физические нагрузки в пострепродуктивном периоде в большей степени способствуют нормализации углеводного обмена, наиболее эффективна нагрузка в утренние часы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асетова Г.Л. Метаболический синдром (обзор литературы) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2010. №4. С. 129-130
2. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. 2002. №1. С. 12-20.
3. Булнаева Г.И., Хамнуева Л.Ю., Хантакова Е.А. Лечебная физическая культура при сахарном диабете: учебное пособие. 2010. 49 с.
4. Вербовой, А. Ф. Метаболический синдром: науч.-практ. пособие. 2010. С. 48.
5. Внутренняя медицина с клинической фармакологией: эндокринные болезни: учебное пособие / Бычкова О. Ю., Горшунская М. Ю., Лысенко Н. В. [и др.]. 2016. С. 252.
6. Всемирная организация здравоохранения Глобальный доклад по диабету. 2018. 88с.
7. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. 2010. – Т. 16, №5. С. 436-440.
8. Лекции.Ком [Электронный ресурс] // Моделирование сахарного диабета. URL: <https://lektsii.com/1-156017.html> (Дата обращения 16.02.2020г.).
9. Мазю В. К., Сидорова Ю. С., Кочеткова А. А. Генетические модели сахарного диабета 2 типа на мышцах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи // Вопросы питания. 2015. Т. 84. №6. С. 63-68.
10. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. Москва. 2011. №1. С. 35-43.
11. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью / Чуканова Г.Н.,

Дворацка М., Искакова С.С. [и др.] // Наука и здравоохранение. 2014. №4. С. 4-28.

12. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть II Хирургический, стрептозотоциновый и дитизоновый диабет // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. №4. С. 5-10.

13. Орлова А. А. Верификация модели сахарного диабета типа 2 у мышей линии c57bl/6 при помощи высокожировой диеты // XIII Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти В. С. Пирусского. Физическая культура, здравоохранение и образование, Томск. 2019. С. 267-273.

14. Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы) [Электронный ресурс]. 2018. №1 // Международный студенческий научный вестник. URL: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18124> (дата обращения: 18.02.2020г.).

15. Соколова Л. К. Метаболический синдром и ассоциированные с ним заболевания: критерии диагностики, принципы терапии // Ліки України. 2012. №10. С. 14-19.

16. Стрептозоциновые модели сахарного диабета / Мазю В. К., Сидорова Ю. С., Зорин А. А. [и др.] // Вопросы питания. 2016. Т. 85. №4. С. 14-21.

17. Терешина Е.В. Метаболические нарушения основа зависимых от возраста заболеваний или старения организма? Состояние проблемы // Успехи геронтологии. 2009. Т. 22. № 1. С. 129-138.

18. Хакунов Р.Н. Метаболический синдром: актуальные вопросы. Обзор литературы // Новые технологии. 2012. №4. С. 318-324.

19. Шахбазиди Г., Дунаева Д. Д., Гордеева Г. И. Сахарный диабет. Диагностика, классификация, критерии компенсации // Крымский терапевтический журнал. 2006. №2. С.62-67.

20. Adipokines and inflammatory markers in elderly subjects with high risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease / Saukkonen T., Mutt SJ, Jokelainen J. [et al.] // Sci Rep. 2018. №8. P.12816.
21. American Diabetes Association Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. 2018. №41. P. 13-27.
22. Brandt C., Pedersen B.K., The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases // J. Biomed. Biotechnol. 2010. P. 251 – 256.
23. Exercise Promotes healthy aging of skeletal muscle / Cartee G.D., Hepple R.T., Bamman M.M. [et al.] //Cell Metabolism. 2016. № 23. P. 1034-1047.
24. Gabriel B.M., Zierath J.R. The limits of exercise physiology: from performance to health // Cell Metabolism. 2017. №25. P. 1000-1011.
25. Helpiks.org [Электронный ресурс] // Патогенез диабетического кетоацидоза. URL: <https://helpiks.org/2-34921.html> (Дата обращения: 14.02.2020г.).
26. Huh J. Y. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism // Archives of Pharmacal Research. 2018. №.41. P. 14-29.
27. Joyner M.J., Green D.J. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors // J. Physiol. 2009. №.587. P. 5551–5558.
28. Karstoft K., Pedersen B.K. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation // Immunol. Cell. Biol. 2016. №94. P. 146-150.
29. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity / Zhou Y. T., Gayburn P., Karim A. [et al.] // PNAS. 2000. № 97. P. 1784–1789.
30. Meneilly G. S. Pathophysiology of diabetes in the elderly // Diabetes in old age. 2001. P. 155–164.
31. Mittal S. The metabolic syndrome in clinical practice. London. 2008. P. 260.
32. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes / Eckardt K., Görgens S.W., Rashke S. [et al.] // Diabetologia. 2014. №57. P. 1087-1099.

33. OYLA [Электронный ресурс] // Осторожно: Сахар URL: <https://oyla.xyz/article/ostorozno-sahar> (дата обращения 17.02.20).

34. Paternal Exercise Improves Glucose Metabolism in Adult Offspring / Stanford K.I., Rasmussen M, Baer L.A. [et al.] // Diabetes. 2018. №21. P. 2530-2540

35. So rñhede Winzell M., Bo Ahre ´ n A model for studying wechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes // Diabetes. 2004. №53. P. 215-219.

36. Type 2 diabetes alters metabolic and transcriptional signatures of glucose and amino acid metabolism during exercise and recovery / Hansen J.S., Zhao X., Irmmler M. [et al.] // Diabetologia. 2015. №58. P. 1845-1854.

Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: Орлова Анна Алексеевна

Проверяющий: (anna.orlova.96@mail.ru / ID: 5543224)

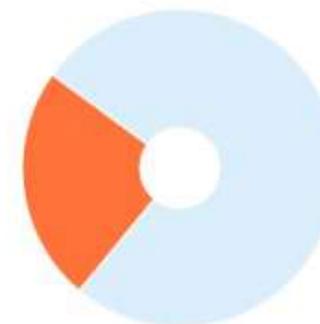
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат»- <http://users.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 41
Начало загрузки: 22.06.2020 08:39:13
Длительность загрузки: 00:00:00
Имя исходного файла: Министерство.txt
Название документа: ВКР Орлова.txt
Размер текста: 1 кБ
Тип документа: Выпускная квалификационная работа
Символов в тексте: 81464
Слов в тексте: 9726
Число предложений: 562

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

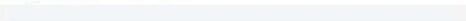
Последний готовый отчет (ред.)
Начало проверки: 22.06.2020 08:39:14
Длительность проверки: 00:00:04
Корректировка от 22.06.2020 08:47:19
Комментарии: не указано
Модули поиска: Модуль поиска Интернет



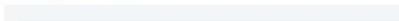
ЗАИМСТВОВАНИЯ

23,95% 

САМОЦИТИРОВАНИЯ

0% 

ЦИТИРОВАНИЯ

0% 

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

76,05% 