

**В. Б. Шатило, О. В. Коркушко, В. П. Чижова, С. С. Наскалова,  
А. В. Гавалко, І. А. Антонюк-Щеглова, А. В. Грем'яков,  
Д. Д. Осьмак, Ю. Б. Журавльова**

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України", 04114 Київ*

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНТЕРВАЛЬНИХ НОРМОБАРИЧНИХ ГІПОКСИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ПРЕДІАБЕТИЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ**

Проаналізовано ефективність курсового застосування інтервального нормобаричних гіпоксичних тренувань (ІНГТ) у 29 хворих 60–74 років з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Показано, що після курсу ІНГТ істотно (у 2,6 разів) зменшилась кількість осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Концентрація глюкози в плазмі через 2 год глюкозотолерантного тесту (ГТТ) зменшилась від  $(8,3 \pm 0,3)$  ммоль/л до  $(7,0 \pm 0,6)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), через місяць після завершення ІНГТ нормалізуючий вплив на показники вуглеводного обміну посилювався: зниження рівня глікемії натще від  $(5,7 \pm 0,2)$  ммоль/л до  $(5,2 \pm 0,2)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), через 2 год ГТТ — від  $(8,3 \pm 0,3)$  ммоль/л до  $(6,5 \pm 0,4)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), у 75 % обстежених відбулась нормалізація вуглеводного обміну. Після курсу ІНГТ у сироватці крові визначено достовірне зниження рівнів загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької густини, через 1 місяць після ІНГТ зберігався більш низький, ніж до тренувань, рівень загального холестерину. Слід відзначити, що у хворих з предіабетичними порушеннями, в яких не проводились ІНГТ (контрольна група), значення показників вуглеводного і ліпідного обміну за аналогічний проміжок часу достовірно не змінились, також не зменшилась кількість осіб з предіабетичними порушеннями. Застосування ІНГТ є ефективним методом підвищення резистентності організму до гіпоксії та корекції предіабетичних порушень

вуглеводного обміну. У більшості хворих нормалізація вуглеводного обміну відбувається безпосередньо після курсу ІНГТ (62 % осіб), а через 1 місяць тренувань — у 84 % обстежених.

**Ключові слова:** предіабетичні порушення вуглеводного обміну, глюкозотолерантний тест, гіпоксія, літній вік, інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування.

До предіабетичних порушень вуглеводного обміну, згідно з критеріями Американської діабетичної асоціації, відносять порушену глікемію натще (ПГН) — концентрація глюкози в плазмі крові становить 5,6–6,99 ммоль/л, порушену толерантність до глюкози (ПТГ) — концентрація глюкози в плазмі крові через 2 год глюкозо-толерантного тесту (ГТТ) становить 7,80–11,09 ммоль/л, а також їх поєднання [10]. Враховуючи, що ці порушення є незалежними і значущими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), актуальною є розробка та впровадження методів корекції предіабетичних порушень [18]. Модифікація способу життя (зниження маси тіла, дієта, фізична активність) є загальноприйнятим стандартом профілактики цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2) і кардіоваскулярних ускладнень, проте їх ефективність залежить від індивідуальних особливостей пацієнтів і не завжди є достатньою [9, 11]. У зв'язку з цим важливим є пошук додаткових методів, спрямованих на покращення метаболізму в осіб з підвищеним ризиком розвитку ССЗ і ЦД 2. Найвні в літературі дані свідчать про те, що інтервальні нормабаричні гіпоксичні тренування (ІНГТ) можуть розглядатись як новий і перспективний напрям попередження та лікування цих захворювань [20].

Результати епідеміологічних досліджень вказують на те, що проживання в гірській місцевості, де парціальний тиск кисню відносно низький (гіпобарична гіпоксія), асоціюється зі зниженням смертності від ССЗ, інсульту і деяких форм злоякісних новоутворень [7]. Механізми, які могли б пояснити ці явища, до кінця незрозумілі, хоча важливе значення має підвищення фізичної активності і гіпоксія. У той же час, тривале перебування в горах створює потенційну проблему для хворих з обструктивним захворюванням легень, оскільки зростає смертність від даної патології та інфекцій нижніх дихальних шляхів [7].

Серед осіб, котрі проживають в районах високогір'я, порівняно з жителями рівнин виявлено більш низьку поширеність ПТГ і ЦД 2 (наприклад, у населення сільської місцевості північного Чилі) порівняно з тими, хто мешкає на низьких висотах [19]. Важлива роль в цьому окрім більш високої фізичної активності та можливих відмінностей у харчуванні належить зниженому вмісту кисню в атмосферному повітрі гірської місцевості.

Як було показано багатьма дослідниками, помірна періодична гіпоксія підсилює загальну неспецифічну резистентність організму і може використовуватись як засіб підвищення його фізіологічних можли-

востей [1, 4]. Адаптація до гіпоксії здійснюється механізмами, що діють на всіх рівнях функціонування організму: прискорюється трансляція і транскрипція генів, синтез еритропоетину, міогемоглобіну, білків дихальних ферментів мітохондрій, активізуються субклітинний, тканинний, органний рівні адаптації та ін. [2].

Перебування в горах в умовах помірної гіпоксії чинить сприятливий вплив і на стан вуглеводного обміну. Так, у здорових людей після акліматизації до високогір'я (4300 м) підвищується утилізація глюкози порівняно з жителями рівнинної місцевості [6]. Також показано, що періодична нормобарична гіпоксія призводить до зниження концентрації глюкози в плазмі у гризунів [8].

Останнім часом сприятливий вплив помірної гіпоксії на чутливість до інсуліну було встановлено у людей з ожирінням. Так, дихання гіпоксичною сумішшю (15 % кисню) 10 год щоночі протягом 10 діб істотно покращило чутливість периферичних тканин до інсуліну і сприяло зниженню вмісту кисню в жировій тканині [11]. Зниження напруги кисню в жировій тканині розглядається як один із механізмів підвищення чутливості до інсуліну за умов помірно вираженої гіпоксії. Більш того, в досліджах *in vitro* встановлено, що при перебуванні міофібрил, отриманих у хворих з ожирінням, в середовищі з 15 % кисню підвищився базальний, а не інсулініндукований рівень споживання глюкози, що підтверджує безпосередній вплив гіпоксії на утилізацію глюкози скелетними м'язами.

В іншому дослідженні було вивчено вплив ІНГТ на показники ліпідного обміну. Так, *D. Tekin* та співавт. проаналізували результати обстежень 46 чоловіків з ішемічною хворобою серця, яким проводили курс ІНГТ в гіпобаричних умовах [19]. Загальний рівень холестерину знизився на 7 % після закінчення курсу і на 9 % через 3 та 6 міс після ІНГТ. Рівень ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) підвищився на 12 % через 3 міс після ІНГТ і залишався на високому рівні до 6 міс. Рівень ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), навпаки, знизився по завершенні курсу і був нижчим на 13 % через 3 міс та на 11 % через 6 міс. Позитивний ефект ІНГТ був більш виражений у пацієнтів з більш високими вихідними значеннями показників сироваткових ліпідів. Автори дійшли висновку, що застосування гіпобаричної інтервальної гіпоксії у хворих на ішемічну хворобу серця з порушенням ліпідного обміну може привести до сприятливих змін ліпідного профілю крові, які зберігаються до 6 міс.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що застосування ІНГТ може розглядатися як перспективний засіб корекції предіабетичних порушень вуглеводного обміну та супутніх порушень ліпідного обміну. Встановлено, що гіпоксія помірного ступеня покращує функціональний стан жирової тканини і збільшує споживання глюкози скелетними м'язами. Проте в більшості досліджень, проведених у людей *in vivo* за умов гострої гіпоксії, не обстежувалась контрольна група і не враховувався віковий фактор. Інформація щодо механізмів сприятливого впливу гіпоксії на вуглеводний обмін є досить обмеженою, що

обґрунтовує доцільність продовження цих досліджень, насамперед у осіб літнього віку.

Метою даної роботи було з'ясувати ефективність курсового застосування ІНГТ у хворих літнього віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну.

**Обстежувані та методи.** Обстежено 29 хворих літнього (60–74 років) віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну, яких розподілили на дві групи: 1 — 13 осіб отримували курс імітованих ІНГТ, 2 — 16 людей проходили курс реальних ІНГТ. Діагностичними критеріями предіабетичних порушень (згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації) були такі: ПГН — концентрація глюкози в плазмі крові 5,6–6,99 ммоль/л, ПТГ — концентрація глюкози в плазмі крові через 2 год ГТТ 7,8–11,09 ммоль/л, а також їх поєднання [10].

Клінічне дослідження проведено у відповідності до законів України та принципів Гельсінської декларації з прав людини. Програма обстеження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди були погоджені комісією з питань медичної етики клінічного відділу ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України" (протокол 9 від 11 червня 2013 р.). Всі обстежені отримали детальну інформацію щодо процедур дослідження та підписали форму інформованої згоди.

До початку ІНГТ, безпосередньо після 10 сеансів тренувань і через 1 місяць після завершення ІНГТ проводили такі обстеження:

- антропометричні вимірювання (маса тіла, зріст, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії та стегон),
- стандартний пероральний ГТТ,
- визначення концентрації в плазмі крові глюкози та інсуліну натщесерце і через 2 год після стандартного ГТТ,
- визначення індексу інсулінорезистентності *НОМА-IR*,
- визначення концентрації ліпідів у сироватці крові (загального холестерину — ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ та тригліцеридів — ТГ),
- дозовану гіпоксичну пробу (12 % кисню, тривалість до 20 хв).

ІНГТ проводили з використанням апарату гіпоксичної стимуляції організму "Гіпотрон" (НДІ "АПРОДОС" НТТУ "Київський політехнічний інститут"). Попередньо всім пацієнтам, які дали згоду на застосування ІНГТ, було проведено дозовану гіпоксичну пробу з метою визначення індивідуальної резистентності до гіпоксії. До тренувань допускались особи, які задовільно переносили гіпоксичну гіпоксію (дихання газовою сумішшю з 12 % кисню), а тривалість дозованої гіпоксичної проби у кожного з них була 16–20 хв.

Курс тренувань складався із 10 сеансів, які проводились через 2–3 години після сніданку в положенні сидячи, 1 раз на дві доби. Таким чином, тривалість курсу тренувань становила 3 тижні. Сеанс тренувань складався із 5 циклів, кожний цикл містив у собі 5-хвилинний період дихання через маску гіпоксичною сумішшю (12 % кисню, 88 % азоту) і 5-хвилинний період дихання атмосферним повітрям (21 % кисню та 79 % азоту).

Схема проведення імітованих ІНГТ була аналогічною, але замість періодів дихання гіпоксичною сумішшю пацієнти дихали через маску атмосферним повітрям.

До курсу ІНГТ, після 10 сеансів ІНГТ та через 1 міс після ІНГТ проводили такі обстеження: антропометричні вимірювання, загальний та біохімічний аналізи крові, ГТТ, дозовану гіпоксичну пробу з визначенням сатурації крові ( $SpO_2$ ), артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС).

При антропометричних вимірюваннях визначали масу тіла (в кг), зріст (в см), ІМТ (в  $kg/m^2$ ), окружність талії (в см). Масу тіла визначали медичними вагами РР-150МГ з точністю до 0,1 кг в осіб у легкому одязі без взуття. Зріст вимірювався з точністю до 0,5 см в осіб без взуття. ІМТ розраховували як відношення маси тіла (в кг) до зросту (в  $m^2$ ). Сантиметровою стрічкою окружність талії вимірювали в стоячому положенні без одягу на талії після звичайного видиху — посередині між задньою частиною бічної реберної дуги та гребенем клубової кістки (стандарт ВООЗ).

Вимірювання АТ проводили на обох руках тричі з інтервалом 2 хв ртутним сфігмоманометром *Erkameter* 3000 (Німеччина) на плечовій артерії відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (*ESH*) у спокійній обстановці після 5-хвилинного відпочинку. Визначали середнє арифметичне значення показників тиску. В подальшому вимірювання проводили на руці з більш високими цифрами АТ.

Концентрацію глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі *BTS-330*, використовуючи реагенти "Глюкоза" набору "*Bio LATEST Lachema Diagnostica*" в лабораторії клініки ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України". Референтні концентрації глюкози, виміряні цим методом, становили 4,2–6,2 ммоль/л.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні ЗХС, ЛПВГ, ЛПНГ, дуже низької густини (ЛПДНГ) та ТГ у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі "*BM Autolab PM 4000/3*" фірми "*Boehringer Mannheim*" в лабораторії клініки Інституту геронтології. Рівні ЗХС та ТГ визначали ферментативно-колориметричним методом, використовуючи реагенти "*BIO SYSTEMS*", а ХС ЛПВГ — методом преципітації з фосфорно-вольфрамовою кислотою, використовуючи тіж реагенти. Розрахунок показників ХС ЛПНГ та ХС ЛПДНГ проводили за прийнятими математичними формулами.

Для виявлення прихованих порушень вуглеводного обміну проводили стандартний пероральний ГТТ [18] на фоні не менш ніж 3-денної звичайної (лікарняної) дієти (вміст вуглеводів близько 250–300 г, але не менш 150 г) і звичайної фізичної активності. Перший забір венозної крові для визначення базальних рівнів глюкози, інсуліну та С-пептиду проводили вранці натще після 10–14 годин нічного голодування. Потім обстежуваний випивав 75 г глюкози, розчиненої в 250–300 мл води, протягом 2–5 хв. Після вживання глюкози проводили забір крові через 30, 60 та 120 хв, оскільки саме ці періоди найбільш показові для характеристики функціонального стану інсулярного апарату підшлункової

залози. Під час проби заборонялося паління та виконання фізичних навантажень. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення діабету (*European Association for the Study of Diabetes — EASD*, 2007), толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо її рівень в плазмі венозної крові через 2 год після навантаження глюкозою був менше 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натщесерце був менше 7,0 ммоль/л, але через 2 год перебував у межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як ПТГ [18].

Дослідження крові з використанням імуноферментних методик проводили в лабораторії патофізіології та імунології ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України" (керівник — акад. НАМН України Г. М. Бутенко, виконавець — д.м.н. І. М. Пішель). Рівень інсуліну в плазмі крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір *DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH*, Німеччина) для визначення інсуліну *in vitro* в крові.

Для визначення інсулінорезистентності використовували метод розрахування індексу інсулінорезистентності *HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance)* за формулою [15]:

$$HOMA-IR = (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

Цей індекс тісно корелює із результатами еуглікемічного клемп-методу. Значення індексу *HOMA-IR* 2,77 ум. од. та більше є одним із широко застосовуваних у клінічних дослідженнях маркерів інсулінорезистентності [15].

Для оцінки реакції організму на гостру гіпоксичну гіпоксію вранці (через 2–3 год після сніданку) проводили дозовану гіпоксичну пробу тривалістю 20 хв; тривалість вихідного і відновлювального періодів становила по 5 хв. Стан ізокапнічної нормобаричної гіпоксії викликався вдиханням готової стандартизованої газової суміші зі зниженим вмістом кисню (12 % O<sub>2</sub> і 88 % N<sub>2</sub>). При проведенні гіпоксичної проби щохвилини визначали рівень SpO<sub>2</sub>, кожні дві хвилини реєстрували частоту дихання (ЧД), ЧСС та АТ. SpO<sub>2</sub>, ЧСС, ЧД і варіабельність ритму серця (ВРС) реєстрували за допомогою монітора "ЮМ-300" ("ЮТАС", Україна).

Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Проводили однофакторний дискримінаційний аналіз (*ANOVA*) та кореляційний аналіз за Пірсоном [5].

**Результати та їх обговорення.** Як показали результати обстеження двох груп людей літнього віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну, значення антропометричних показників не різняться між групами обстежених, які потім проходили реальні або імітовані гіпоксичні тренування.

Безпосередньо після курсу реальних гіпоксичних тренувань (табл. 1) відзначено статистично значиме зниження концентрації глюкози в плазмі натще та через 2 год ГТТ. Це свідчить про нормалізацію толерантності до глюкози. Через місяць після тренувань сприятливий вплив

на рівень глікемії посилюється, про це свідчить більш значне зниження концентрації глюкози в плазмі через 2 год ГТТ. У обстежених контрольної групи, в яких застосовували імітовані гіпоксичні тренування, рівень глікемії не змінився.

Таблиця 1

**Концентрація глюкози і інсуліну в плазмі крові при стандартному глюкозотолерантному тесті (ГТТ) у хворих літнього віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну до і після курсу ІНГТ,  $M \pm SD$**

Показник	Імітовані ІНГТ (n = 13)	Реальні ІНГТ (n = 16)
Глюкоза в плазмі крові натще, ммоль/л		
до тренувань	6,0 ± 0,4	5,7 ± 0,7
після 10 сеансів	5,9 ± 0,6	5,3 ± 0,7*
через 1 міс після 10 сеансів	5,8 ± 0,6	5,4 ± 0,7
Глюкоза в плазмі крові через 2 год ГТТ, ммоль/л		
до тренувань	8,1 ± 0,8	8,3 ± 1,0
після 10 сеансів	8,0 ± 0,9	6,8 ± 2,2*
через 1 міс після 10 сеансів	7,8 ± 0,8	6,6 ± 1,3*
Інсулін в плазмі крові натще, мкОд/л		
до тренувань	13,3 ± 6,5	10,4 ± 5,69
після 10 сеансів	13,6 ± 5,8	17,5 ± 8,14*
через 1 міс після 10 сеансів	12,8 ± 5,6	11,5 ± 5,68
Інсулін в плазмі крові через 2 год ГТТ, мкОд/л		
до тренувань	54,6 ± 18,7	57,4 ± 20,3
після 10 сеансів	56,3 ± 16,4	42,6 ± 35,8
через 1 міс після 10 сеансів	53,1 ± 17,8	48,8 ± 20,4
Індекс інсулінорезистентності НОМА-R, ум. од.		
до тренувань	3,6 ± 1,1	2,7 ± 1,6
після 10 сеансів	3,5 ± 1,0	4,2 ± 2,1*
через 1 міс після 10 сеансів	3,3 ± 1,1	2,6 ± 1,3

Примітка (тут і в табл. 3): \* —  $P < 0,05$  порівняно з до тренувань.

Концентрація інсуліну в плазмі після 10 сеансів гіпоксичних тренувань зростала натще, що супроводжувалось підвищенням індексу інсулінорезистентності. Проте через 2 год стандартного ГТТ рівень інсуліну в плазмі мав тенденцію до зниження, що свідчить про зменшення інсулінорезистентності. Можливо, зростання інсулінорезистентності натще пов'язано з тим, що гіпоксичні тренування є для літніх людей стресовим чинником, адаптація до дії якого триває більший час, ніж у молодих людей. Так, через місяць після курсу ІНГТ концентрація інсуліну в плазмі крові натще зменшилась до початкового рівня (до тренувань), а через 2 год ГТТ рівень інсуліну був нижчий, ніж до тренувань. Імовірно, одним із факторів нормалізації вуглеводного обміну під впливом ІНГТ є період адаптації до нормобаричної гіпоксії, який може тривати кілька тижнів. У цей час підвищується чутливість тканин до інсуліну (скелетних м'язів, печінки, жирової тканини), на що вказує зниження через місяць після завершення гіпок-

сичних тренувань порівняно із цим показником *НОМА-IR*, визначеним безпосередньо після 10 сеансів тренувань (див. табл. 1).

Застосування курсу ІНГТ сприяло істотному зменшенню частоти виявлених предіабетичних порушень у осіб літнього віку (табл. 2). Так, до курсу реальних ІНГТ предіабетичні порушення мали всі обстежені (16 чол.), тоді як після 10 сеансів реальних ІНГТ — 7 із 16 (43,7 %) обстежених, а через 1 міс після тренувань — лише у 25 % осіб. У той же час, в контрольній групі хворих, які отримували імітовані ІНГТ, кількість осіб з предіабетичними порушеннями майже не змінилась (до імітованих тренувань вони виявлені у 100 %, після тренувань — у 92,3 %).

Таблиця 2

**Кількість хворих із предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну до і після курсу ІНГТ, %**

Показник	Імітовані ІНГТ (n = 13)	Реальні ІНГТ (n = 16)
Порушена глікемія натще		
до тренувань	2	2
після 10 сеансів	2	1
через 1 міс після 10 сеансів	2	1
Порушена толерантність до глюкози		
до тренувань	5	7
після 10 сеансів	5	3
через 1 міс після 10 сеансів	4	1
Порушена глікемія натще та порушення толерантності до глюкози		
до тренувань	6	7
після 10 сеансів	5	3
через 1 міс після 10 сеансів	6	2
В цілому		
до тренувань	13 (100 %)	16 (100 %)
після 10 сеансів	12 (92,3 %)	7 (43,7 %)
через 1 міс після 10 сеансів	12 (92,3 %)	4 (25 %)

При аналізі показників ліпідного складу сироватки крові після 10 сеансів ІНГТ виявлено достовірне зниження концентрації ЗХС та ХС ЛПНГ, а також тенденцію до зниження рівня ТГ при незмінній концентрації ХС ЛПВГ (табл. 3). Через 1 міс після завершення ІНГТ сприятливі зміни значень показників ліпідного спектру сироватки крові дещо зменшились, проте зберігалась тенденція до більш низьких величин ЗХС та ХС ЛПНГ.

Отримані результати збігаються з даними деяких експериментальних досліджень і свідчать про потенційно сприятливий вплив помірної інтервальної гіпоксії на рівні глюкози і холестерину, активність мітохондріальних ферментів, гліколіз та окислення жирних кислот.

Як головний неінвазивний параметр, що характеризує стан резистентності організму до впливу гіпоксії, прийнято вважати показник сатурації крові [3]. Як показали наші попередні дослідження, до початку ІНГТ у хворих із предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну вже на 6-й хвилині гіпоксичної проби (дихання газовою сумішшю з

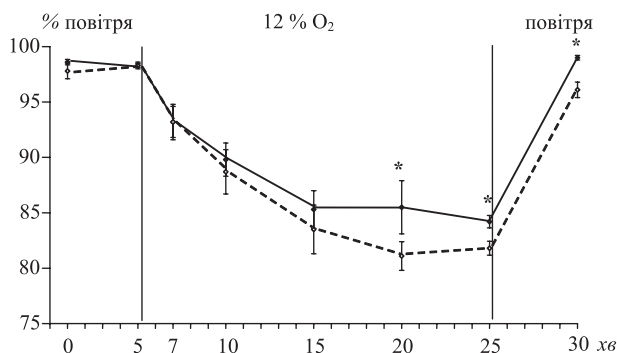


12 % кисню) спостерігався більш низький рівень  $\text{SaO}_2$ , ніж у обстежених з нормальним рівнем глікемії (рисунок).

Таблиця 3

**Концентрація ліпідів у сироватці крові у хворих із предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну до і після курсу ІНГТ,  $M \pm SD$**

Показник	Імітовані ІНГТ ( $n = 13$ )	Реальні ІНГТ ( $n = 16$ )
<b>ЗХС, ммоль/л</b>		
до тренувань	5,60 $\pm$ 1,30	5,70 $\pm$ 1,16
після 10 сеансів	5,43 $\pm$ 1,09	4,60 $\pm$ 1,04*
через 1 міс після 10 сеансів	5,33 $\pm$ 1,21	5,00 $\pm$ 1,42
<b>ХС ЛПВГ, ммоль/л</b>		
до тренувань	1,20 $\pm$ 0,30	1,40 $\pm$ 0,27
після 10 сеансів	1,25 $\pm$ 0,30	1,30 $\pm$ 0,30
через 1 міс після 10 сеансів	1,27 $\pm$ 0,35	1,30 $\pm$ 0,27
<b>ХС ЛПНГ, ммоль/л</b>		
до тренувань	3,70 $\pm$ 0,90	3,80 $\pm$ 0,97
після 10 сеансів	3,55 $\pm$ 0,92	2,70 $\pm$ 1,02*
через 1 міс після 10 сеансів	3,46 $\pm$ 0,85	3,10 $\pm$ 1,29
<b>ТГ, ммоль/л</b>		
до тренувань	1,80 $\pm$ 0,60	1,73 $\pm$ 0,63
після 10 сеансів	1,62 $\pm$ 0,56	1,52 $\pm$ 0,84
через 1 міс після 10 сеансів	1,58 $\pm$ 0,57	1,61 $\pm$ 1,26



Сатурація артеріальної крові при гіпоксичній пробі (дихання з 12 %  $\text{O}_2$  у здорових людей (суцільна лінія) і осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну (пунктирна лінія). \* —  $P < 0,05$  порівняно зі здоровими.

В подальшому ці відмінності посилювались, на що вказує більш значне зниження  $\text{SaO}_2$  з 10-ї по 20-ту хв гіпоксичної проби. Після її припинення в осіб із предіабетичними порушеннями спостерігалось більш повільне відновлення сатурації до початкового рівня. Крім того, у цих хворих порівняно зі здоровими виявлено дещо більший приріст значень показників гемодинаміки у відповідь на гіпоксичну пробу перед застосуванням гіпоксичних тренувань. Отримані дані свідчать про більш низьку резистентність організму до впливу гіпоксичної

гіпоксії у хворих із предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну.

Після 10 сеансів ІНГТ під час проведення дозованої гіпоксичної проби відзначено менш значне зниження сатурації крові на 20-й хв гіпоксії (табл. 4). Безпосередньо після 10 сеансів тренувань за умов гіпоксії мало місце зменшення абсолютних величин ЧСС, систолічного та діастолічного АТ, а також зменшення приросту систолічного АТ на 20-й хв гіпоксичної проби. Ці зміни вказують на підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії внаслідок проведеного курсу ІНГТ.

Таблиця 4

Сатурація крові та показники серцево-судинної системи при гіпоксичній пробі до та після курсу ІНГТ у хворих літнього віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну,  $M \pm SD$

Показник	До ІНГТ (n = 16)	Після 10 сеансів ІНГТ (n = 16)	Через 1 міс після 10 сеансів ІНГТ (n = 16)
SaO <sub>2</sub> , %			
Нормоксія	98,6 ± 0,5	98,6 ± 0,5	98,7 ± 0,5
Гіпоксія 6 хв	88,9 ± 5,3***	89,9 ± 3,2***	88,5 ± 4,0***
Гіпоксія 12 хв	84,9 ± 4,0***	86,2 ± 3,4***	84,5 ± 3,2***
Гіпоксія 20 хв	81,9 ± 2,6***	83,7 ± 2,4***#	83,9 ± 2,0***#
Зрушення на 20 хв	-16,7 ± 2,5	-14,9 ± 2,6#	-14,9 ± 1,8#
ЧСС, хв <sup>-1</sup>			
Нормоксія	71,4 ± 4,3	68,5 ± 9,4	67,8 ± 7,6
Гіпоксія 6 хв	75,2 ± 6,7*	70,9 ± 8,8#	71,5 ± 8,1
Гіпоксія 20 хв	76,4 ± 7,0*	72,2 ± 10,1*	71,4 ± 8,1#
Зрушення на 20 хв	4,3 ± 6,4	3,7 ± 5,4	3,1 ± 5,9
САТ, мм рт. ст.			
Нормоксія	134,6 ± 19,0	132,4 ± 13,3	134,1 ± 15,3
Гіпоксія 6 хв	150,8 ± 21,7**	144,3 ± 20,5*	154,1 ± 21,3*
Гіпоксія 20 хв	153,9 ± 18,9**	145,0 ± 23,4**	153,5 ± 17,4*
Зрушення на 20 хв	17,4 ± 15,3	12,6 ± 13,1#	17,8 ± 14,2
ДАТ, мм рт. ст.			
Нормоксія	93,1 ± 14,1	91,4 ± 10,9	93,9 ± 15,6
Гіпоксія 6 хв	101,9 ± 15,3*	95,3 ± 18,6#	103,7 ± 12,9*
Гіпоксія 20 хв	106,6 ± 13,1*	99,2 ± 17,4*	104,9 ± 10,7*
Зрушення на 20 хв	11,8 ± 11,3	7,8 ± 10,8	8,1 ± 7,6

Примітки: \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  порівняно з нормоксією; # —  $P < 0,05$  порівняно з до ІНГТ.

Через місяць після застосування ІНГТ резистентність до гіпоксії зберігалась на більш високому рівні, ніж до тренувань. Про це свідчить менш значне зниження сатурації крові у відповідь на дозовану гіпоксію та дещо менший приріст ЧСС на 20-й хв гіпоксії, тоді як абсолютні величини та приріст значень показників АТ не відрізнялись від їх початкових значень до тренувань (див. табл. 4).

Рекомендації щодо зменшення кардіометаболічного ризику містять у собі зниження маси тіла та збільшення фізичної активності [9, 11]. Однак цього вдається досягти далеко не всім пацієнтам, а тому актуальним є пошук альтернативних або додаткових стратегій для зменшен-

ня кардіометаболічного ризику. Хоча ефекти ступеня та тривалості гіпоксії ще недостатньо визначені, відомо, що використання обмеженого числа циклів (від 3 до 15) помірної гіпоксії (9–16 % кисню) може чинити сприятливу дію на нейродегенеративні хвороби, імунну систему, масу тіла, серцево-судинні хвороби, фізичну працездатність і (що особливо важливо) на ліпідний та вуглеводний обмін [17]. Так, було показано, що у людей, які виконували фізичні навантаження в умовах нормобаричної гіпоксії, зменшувалась концентрація глюкози натщесерце і відновлювався індекс чутливості до інсуліну [13, 14]. Під час перебування в умовах помірної гіпоксії (15 % кисню) 10 год щоночі протягом 10 діб у людей з ожирінням підвищується чутливість до інсуліну м'язової та жирової тканини [12]. Більш того, в дослідях *in vitro* при перебуванні міофібрил, отриманих у цих осіб, в середовищі з 15 % кисню спостерігалось покращення базального, а не інсулінстимульованого рівня утилізації глюкози, що підтверджує безпосередній вплив помірної гіпоксії на утилізацію глюкози скелетними м'язами.

Перебування в горах в умовах помірної гіпоксії чинить сприятливий вплив на вуглеводний обмін. У здорових людей після акліматизації до високогір'я (4300 м) підвищується утилізація глюкози порівняно з жителями рівнинної місцевості [6].

Враховуючи дані літератури і представлені вище результати наших досліджень, можна стверджувати про позитивний вплив ІНГТ на стан вуглеводного обміну в осіб літнього віку. Так, після курсу реальних гіпоксичних тренувань відзначено достовірне зниження концентрації глюкози в плазмі крові натще та через 2 год ГТТ, що свідчить про нормалізацію толерантності до глюкози. Цей ефект зберігався і навіть посилювався через місяць після тренувань. Через місяць після тренувань концентрація інсуліну в плазмі крові натще зменшилась до початкового рівня (до тренувань), а через 2 год ГТТ рівень інсуліну був нижчий, ніж до тренувань, що знайшло своє відображення в зниженні *НОМА-IR* через місяць після завершення гіпоксичних тренувань порівняно із цим показником, визначеним безпосередньо після 10 сеансів тренувань.

Позитивний вплив ІНГТ у осіб літнього віку також виявився при аналізі показників ліпідного складу сироватки крові. Після 10 сеансів ІНГТ виявлено достовірне зниження концентрації ЗХС та ХС ЛПНГ, ця тенденція зберігалась через місяць після припинення тренувань. Сприятливі зміни вуглеводного і ліпідного обміну відбувались на фоні підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії, на що вказує менш значне зниження сатурації крові при дозованій гіпоксичній пробі.

### Список використаної літератури

1. Березовский В. А., Дейнега В. Г. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата. — Киев, 1988. — 224 с.
2. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. — М.: Медицина, 2003. — 408 с.

3. *Коркушко О. В., Иванов Л. А.* Гипоксия и старение. — Киев: Наук. думка, 1980. — 276 с.
4. *Меерсон Ф. З.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М., 1988. — 256 с.
5. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных по применению пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
6. *Brooks G. A., Butterfield G. E., Wolfe R. R.* et al. Increased dependence on blood glucose after acclimatization to 4,300 m // *J. Appl. Physiol.* — 1991. — **70**, № 2. — P. 919–927.
7. *Burtscher M.* Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review // *Aging Dis.* — 2014. — **5**, № 4. — P. 274–280.
8. *Chiu L. L., Chou S. W., Cho Y. M.* et al. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats // *J. Biomed. Sci.* — 2004. — **11**, № 6. — P. 838–846.
9. *den Boer A. T., Herraets I. J., Stegen J.* et al. Prevention of the metabolic syndrome in IGT subjects in a lifestyle intervention: results from the SLIM study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2013. — **23**, № 11. — P. 1147–1153.
10. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* American diabetes association // *Diabetes Care.* — 2004. — **27**, Suppl. 1. — P. S62–S69.
11. *Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E.* et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — **346**, № 6. — P. 393–403.
12. *Lecoultre V., Peterson C. M., Covington J. D.* Ten nights of moderate hypoxia improves insulin sensitivity in obese humans // *Diabetes Care.* — 2013. — **36**, № 12. — P. 197–198.
13. *Mackenzie R., Maxwell N., Castle P.* et al. Intermittent exercise with and without hypoxia improves insulin sensitivity in individuals with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — **97**, № 4. — P. 546–555.
14. *Mackenzie R., Elliott B., Maxwell N.* et al. The effect of hypoxia and work intensity on insulin resistance in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — **97**, № 1. — P. 155–162.
15. *Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S.* et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* — 1985. — **28**. — P. 412–419.
16. *McAuley K. A., Williams S. M., Mann J. I.* Diagnosing insulin resistance in the general population // *Diabetes Care.* — 2001. — **24**. — P. 460–464.
17. *Navarrete-Opazo A., Mitchell G. S.* Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2014. — **307**, № 10. — P. R1181–R1197.
18. *Ryden L., Standl E., Bartnik M.* et al. Task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* — 2007. — **28**, № 1. — P. 88–136.
19. *Santos J. L., Perez-Bravo F., Carrasco E.* et al. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the Aymara natives from Chile // *Nutrition.* — 2001. — **17**, № 4. — P. 305–309.
20. *Tekin D., Chou E., Xi L.* Intermittent hypoxia and atherosclerosis // *Intermittent hypoxia and human diseases.* — Springer, UK, 2012. — P. 29–45.

21. Vogel M., Blaak E., Goossens G. Moderate hypoxia exposure: a novel strategy to improve glucose metabolism in humans // EMJ Diabet. — 2015. — 3, № 1. — P. 73–79.

Надійшла 25.11.2015

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРВАЛЬНЫХ НОРМОБАРИЧЕСКИХ  
ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО  
ВОЗРАСТА С ПРЕДИАБЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ  
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

**В. Б. Шатило, О. В. Коркушко, В. П. Чижова,  
С. С. Наскалова, А. В. Гавалко, И. А. Антонюк-Щеглова,  
А. В. Гремяков, Д. Д. Осьмак, Ю. Б. Журавлева**

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

Проанализирована эффективность курсового применения интервальных нормобарических гипоксических тренировок (ИНГТ) у 29 больных 60–74 лет с предиабетическими нарушениями углеводного обмена. Показано, что после курса ИНГТ существенно (в 2,6 раза) уменьшилось количество лиц с предиабетическими нарушениями углеводного обмена. Концентрация глюкозы в плазме через 2 часа глюкозотолерантного теста (ГТТ) уменьшилась от  $(8,3 \pm 0,3)$  ммоль/л до  $(7,0 \pm 0,6)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), через месяц после завершения ИНГТ нормализующее влияние на показатели углеводного обмена усилилось: снижение уровня гликемии натощак от  $(5,7 \pm 0,2)$  ммоль/л до  $(5,2 \pm 0,2)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), через 2 часа ГТТ — от  $(8,3 \pm 0,3)$  ммоль/л до  $(6,5 \pm 0,4)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), у 75 % обследованных состоялась нормализация углеводного обмена. После курса ИНГТ в сыворотке крови определено достоверное снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, через 1 месяц после ИНГТ сохранялся более низкий, чем до тренировок, уровень общего холестерина. Следует отметить, что у больных с предиабетическими нарушениями, у которых не проводились ИНГТ (контрольная группа), значения показателей углеводного и липидного обмена за аналогичный промежуток времени достоверно не изменились, также не уменьшилось количество лиц с предиабетическими нарушениями. Применение ИНГТ является эффективным методом повышения резистентности организма к гипоксии и коррекции предиабетических нарушений углеводного обмена. У большинства больных нормализация углеводного обмена происходит непосредственно после курса ИНГТ (62 % лиц), а через 1 месяц тренировок — у 84 % обследованных.

**EFFICACY OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXIC EXERCISE TRAINING IN THE ELDERLY SUBJECTS WITH PRE-DIABETIC DISTURBANCES OF CARBOHYDRATE METABOLISM**

**V. B. Shatilo, O. V. Korkushko, V. P. Chizhova, S. S. Naskalova,  
A. V. Gavalko, I. A. Antoniuk-Shcheglova, A. V. Gremiakov,  
D. D. Osmak, Yu. B. Zhuravleva**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Analyzed was the efficacy of course application of interval normobaric hypoxic exercise training (INHT) in 29 patients aged 60-74 with pre-diabetic disturbances of carbohydrate metabolism. The results obtained showed significant (2.6-fold) decrease in the number of subjects with pre-diabetic disturbances of carbohydrate metabolism following INHT course. Two hours after glucose tolerance test plasma glucose concentration (PGC) decreased from  $8.3 \pm 0.3$  mmol/l to  $7.0 \pm 0.6$  mmol/l ( $P < 0.05$ ), one month after completion of INHT the normalizing effect on the indices of carbohydrate metabolism increased: fasting glycemia level decreased from  $5.7 \pm 0.2$  mmol/l to  $(5.2 \pm 0.2)$  mmol/l ( $P < 0.05$ ), two hours after PGC — from  $(8.3 \pm 0.3)$  mmol/l to  $(6.5 \pm 0.4)$  mmol/l ( $P < 0.05$ ), carbohydrate metabolism returned to normal in 75 % of cases. After INHT course there was a significant decrease in total cholesterol and cholesterol of low density lipoproteins, one month after INHT the lower level of total cholesterol retained vs. pre-training period. It is noteworthy that there were no significant changes in the carbohydrate and lipid metabolisms in control patients with pre-diabetic disturbances during related period of time and the number of subjects with pre-diabetic disturbances remained unchanged. The application of INHT is an effective method of increasing organism's resistance to hypoxia and of correction of pre-diabetic disturbances of carbohydrate metabolism. Normalization of carbohydrate metabolism after the INHT course occurred in 62 % of patients and in 84 % of cases — after one month of training.

**Відомості про авторів****Відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів**

О. В. Коркушко — керівник відділу, акад. НАМН України

В. Б. Шатило — гол.н.с., д.м.н., професор

В. П. Чижова — пров.н.с., к.м.н. (vchizhova@ukr.net)

С. С. Наскалова — с.н.с., к.м.н.

А. В. Гавалко — клінічний ординатор

І. А. Антоюк-Щеглова — пров.н.с., д.м.н.

А. В. Грем'яков — клінічний ординатор

Д. Д. Осьмак — лаборант

Ю. Б. Журавльова — лікар УЗД загальноклінічного відділення, аспірант