

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет біології, географії і екології
Кафедра біології людини та імунології

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ФІЗИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ ТА
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Кваліфікаційна робота (проект)
на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

Виконала: здобувачка 4 курсу 411 групи
Рівень вищої освіти: перший (бакалаврський)
Спеціальності 091 Біологія
Освітньо-професійної програми
«Біологія»
Горбунова Олена Геннадіївна
Керівник к.б.н., доцентка Гасюк О.М.
Рецензент к. б. н., доцент
Головченко І. В.

Херсон – Івано-Франківськ - 2024

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ІНСУЛІН ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ПОНЯТТЯ, ЗНАЧЕННЯ, ПРОБЛЕМИ	5
1.1. Інсулін та його сигнальні шляхи.....	5
1.1.1. Прямі ефекти інсуліну.....	5
1.1.2. Непрямі ефекти інсуліну.....	10
1.2. Інсулінорезистентність та її види.....	13
РОЗДІЛ 2. ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ: СКЛАДНІ ВІДНОСИНИ	16
2.1. Сигнальні шляхи інсуліну в м'язах.....	16
2.2. Інсулінорезистентність скелетних м'язів та її наслідки.....	17
2.3. Недостатня фізична активність як фактор розвитку резистентності до інсуліну.....	20
2.4. Ефективність фізичних вправ для зниження інсулінорезистентності на різних етапах онтогенезу.....	26
ВИСНОВКИ	30
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	32

ВСТУП

Актуальність теми. Фізична активність та інсулінорезистентність - два ключові аспекти, які мають великий вплив на здоров'я людини. За останні десятиліття інсулінорезистентність стала серйозною проблемою здоров'я в світі, оскільки доведено її зв'язок із розвитком цукрового діабету другого типу та інших метаболічних захворювань.

В той же час, фізична активність визнана як головний фактор для підтримки загального здоров'я та попередження багатьох захворювань, включаючи метаболічний синдром та діабет. Однак, все ще існує значна кількість питань щодо конкретного механізму, який лежить в основі зв'язку між фізичною активністю та інсулінорезистентністю.

У даному дослідженні ми розглянемо сучасні наукові відомості щодо зв'язку між фізичною активністю та інсулінорезистентністю, Розуміння механізмів, що пояснюють цей зв'язок, є важливим для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування метаболічних відхилень.

Мета дослідження. Вивчення взаємозв'язків між інсулінорезистентністю та фізичною активністю.

Об'єкт дослідження. Інсулінорезистентність організму.

Предмет дослідження. Основні механізми, які пояснюють взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та фізичною активністю.

Завдання дослідження:

1. Дослідити основні сигнальні шляхи інсуліну у організмі;
2. З'ясувати які наслідки матиме інсулінорезистентність скелетних м'язів;
3. Вивчити зв'язок між недостатньою фізичною активністю та резистентністю до інсуліну;
4. Розглянути ефективність фізичних вправ щодо зниження інсулінорезистентності на різних етапах онтогенезу.

Методи дослідження. Огляд наукової літератури з теми кваліфікаційної роботи, ретроспективний аналіз, узагальнення та систематизація.

Практична значущість результатів дослідження. Отримані відомості щодо механізмів, які пояснюють взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та фізичною активністю можна використовувати при розробленні нових стратегій профілактики та лікування метаболічних відхилень та для підвищення ефективності вже існуючих. Зроблений ґрунтовний огляд сучасних досліджень за даною тематикою дозволяє використовувати ці відомості у викладацькій та науково-дослідній діяльності.

РОЗДІЛ 1.

ІНСУЛІН ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ПОНЯТТЯ, ЗНАЧЕННЯ, ПРОБЛЕМИ

1.1. Інсулін та його сигнальні шляхи

1.1.1. Прямі ефекти інсуліну. Інсулін - це ендокринний пептидний гормон, який зв'язує рецептори, пов'язані з плазматичною мембраною, у клітинах-мішенях, щоб організувати інтегровану анаболічну відповідь на доступність поживних речовин [9]. Він не є притаманним тільки людини, адже у всіх тварин було виявлено або сам інсулін або інсуліноподібні пептиди (ILP). У безхребетних ILP забезпечують сигнал для початку перетворень енергетичних речовин, але їхній вплив на обмін речовин та на певні джерела метаболітів не такий значний [41]. У ссавців, протягом еволюції, розвинулися спеціалізовані функції для взаємопов'язаних пептидних гормонів інсуліну, інсуліноподібних факторів росту (IGF)-1 та IGF-2. IGF-1 та IGF-2 сприяють росту та диференціації клітин у ссавців; а інсулін, навпаки, головним чином контролює метаболічні потоки [41]. Однак розмитість цих функціональних відмінностей підкреслюється високою гомологією між рецепторами інсуліну та IGF-1, які утворюють гібридні гетеродимери в багатьох типах клітин і мають багато спільних ефекторів. Перекриття сигнальних функцій між інсуліном та IGF-1, ймовірно, також сприяє встановленому зв'язку між гіперінсулінемією та кількома видами раку [31, 38].

Існує багато типів соматичних клітин, які експресують рецептори інсуліну, але роль інсуліну в гомеостазі глюкози визначається прямим впливом інсуліну на скелетні м'язи, печінку та білі адипоцити. Отже, потрібні особливі тканиноспецифічні шляхи передачі сигналу інсуліну. Так, у скелетних м'язах інсулін сприяє утилізації та накопиченню глюкози шляхом збільшення транспорту глюкози та чистого синтезу глікогену. У печінці інсулін активує синтез глікогену, підвищує експресію ліпогенних генів і

знижує експресію глюконеогенних генів. У білій адипоцитній тканині інсулін пригнічує ліполіз і збільшує транспорт глюкози та ліпогенез. Незважаючи на ці різноманітні ефекти, проксимальні компоненти, що беруть участь у трансдукції сигналу інсуліну, надзвичайно схожі в усіх клітинах, що реагують на інсулін. Різноманітність фізіологічних реакцій на інсулін у різних типах клітин значною мірою зумовлена відмінними дистальними ефекторами [31, 38].

Інсулін здійснює всі свої відомі фізіологічні ефекти шляхом зв'язування з рецептором інсуліну (INSR) на плазматичній мембрані клітин-мішеней. INSR - це гетеротетрамерна рецепторна тирозинкіназа, утворена з двох позаклітинних α -субодиниць, які зв'язують інсулін, і двох мембранних β -субодиниць, кожна з яких містить домен тирозинкінази [15]. The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase [1]. Існує дві ізоформи INSR, A і B, але ізоформа B набагато більш специфічна для інсуліну; є первинною ізоформою, що експресується в диференційованій печінці, м'язах і WAT; і, таким чином, вважається, що опосередковує більшість метаболічних ефектів інсуліну [4]. Наявні дані вказують на те, що при фізіологічних концентраціях одна молекула інсуліну зв'язується та активує один INSR. Індукована конформаційна зміна β -субодиниці послаблює цис-аутоінгібування в петлі активації кінази та забезпечує транс-аутофосфорилування тирозинів петлі активації [4, 15, 31]. Сигнальні події після активації INSR можна грубо функціонально розділити на мітогенні та метаболічні сигнали. Мітогенні сигнали передусім включають активацію шляху мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), спільного для багатьох рецепторних тирозинкіназ; ця сигнальна вісь була детально розглянута [19, 31]. Концентрації інсуліну, необхідні для стимуляції метаболічних реакцій, є меншими ніж ті, що необхідні для мітогенних реакцій; цей зв'язок протилежний для рецептора IGF-1. У всіх типах клітин активований INSR ініціює низхідну метаболічну передачу сигналів, спочатку рекрутуючи

фосфотирозин-зв'язувальні білки каркаса, які, у свою чергу, активують наступні ефектори (рис. 1.1).

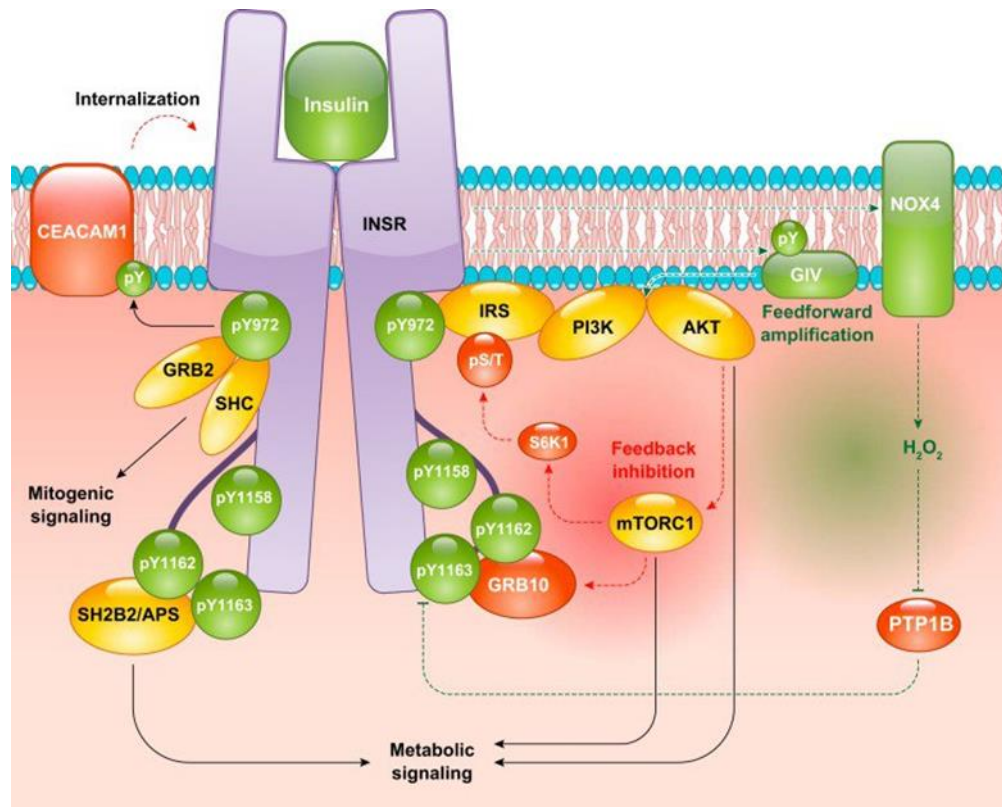


Рис. 1.1. Сигнальний каскад інсуліну в скелетних м'язах (за Taniguchi, С. М., Emanuelli, В., & Kahn, С. R., 2006 та Max С. Petersen & Gerald I. Shulman, 2016) [31]

Активація інсулінового рецептора (INSR) виконує дві основні метаболічні функції в скелетних міоцитах: поглинання глюкози та зберігання глікогену. Інсулінова стимуляція поглинання глюкози відбувається через транслокацію накопичувальних везикул (GSV), що містять GLUT4, до плазматичної мембрани. У результаті збільшення внутрішньоклітинного виробництва глюкозо-6-фосфату разом із скоординованим дефосфорилюванням метаболічних білків глікогену забезпечує чистий синтез глікогену

Це відрізняється від багатьох інших рецепторних тирозинкіназ, які безпосередньо фосфорилюють цитоплазматичні субстрати. Залучення різноманітних білків, що зв'язують фосфотирозин, до INSR дозволяє раннє розгалуження інсулінової сигналізації для активації кількох функціональних модулів [14, 43, 44]. Такі модулі можуть виконувати важливі регуляторні функції. Наприклад, фосфорилювання та стабілізація GRB10 за допомогою

mTORC1, який сам по собі активується передачею сигналів інсуліну, забезпечує інгібування активності INSR за допомогою зворотного зв'язку [14, 44]. Інші субстрати INSR, такі як GRB2 і SHC, залучені до мітогенної частини сигналізації інсуліну, тоді як SH2B2/APS допомагає ініціювати метаболічну відповідь на інсулін. Ослаблення цієї проксимальної інсулінової сигналізації на основі фосфотирозину частково здійснюється за рахунок інтерналізації та дефосфорилування рецепторів [31].

Найкраще описаний клас каркасів INSR є сімейством субстратів інсулінових рецепторів (IRS). Існує шість ізоформ IRS, вважається, що IRS1 та IRS2 опосередковують більшість метаболічних ефектів активації INSR.

Наведемо приклади впливу інсуліну на адипоцити (білий жир). Білий адипоцит надзвичайно чутливий до інсуліну *in vivo*. Спроможність інсуліну контролювати рівні неестерифікованих жирних кислот у плазмі має вирішальне значення для підтримки евглікемії, тож пригнічення ліполізу є важливою фізіологічною функцією інсуліну в білій жировій тканині [1, 29]. Стимуляція транспорту глюкози є ще однією функцією інсуліну в адипоцитах, хоча на білу жирову тканину припадає лише невелика частка утилізації глюкози всім тілом. Ефектори, залучені в регуляцію інсуліном ліполізу та поглинання глюкози в білих адипоцитах наведено на малюнку 1.2.

Отже, найбільш важливими фізіологічними функціями дії інсуліну в білій жировій тканині є пригнічення ліполізу та стимуляція поглинання глюкози. Механізм пригнічення ліполізу інсуліном містить в собі послаблення адренергічної передачі сигналів через цАМФ та протеїнкіназу А. Для повного гормонального контролю швидкості ліполізу також потрібний білок периліпін, що покриває ліпідні краплі. Периліпінів багато, і п'ять ізоформ PLIN виконують тканиноспецифічні функції [8, 39].

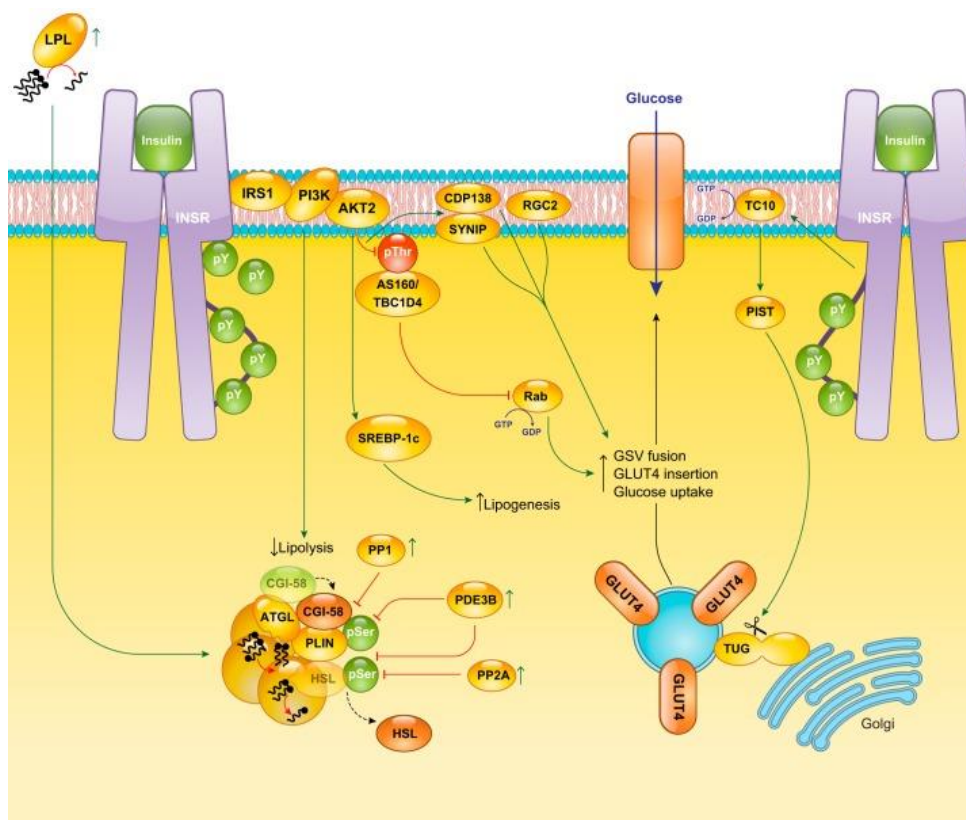


Рис. 1.2. Передача сигналів інсуліну у білих адипоцитах (за Max C. Petersen & Gerald I. Shulman, 2016) [31].

Зелені кола та стрілки позначають активуючі події; червоні кола та стрілки позначають інгібуючі події. IRS, субстрат інсулінового рецептора; PP – протеїнофосфатаза; SREBP-1c, білок 1c, що зв'язує регуляторний елемент стерину; LPL, ліпопротеїноліпаза.

Інсулін з ендокринної частини підшлункової залози йде у ворітну вену, тому печінка піддається впливу концентрацій інсуліну в два-три рази вище, ніж у загальному кровообігу [10]. Різноманітні анаболічні наслідки дії інсуліну ілюструються сигнальним каскадом інсуліну печінки. Інсулін сприяє синтезу всіх основних класів метаболічних макромолекул: глікогену, ліпідів та білків. Крім того, інсулін швидко і потужно знижує вироблення глюкози в печінці [10]. Оскільки підвищений рівень HGP натщесерце та нечутливість цього параметра до інсуліну є ознаками цукрового діабету другого типу, вимірювання інсулінової супресії HGP є загальноприйнятим фізіологічним показником чутливості печінки до інсуліну [3].

1.1.2. Непрямі ефекти інсуліну. Через інтегровану, залежну від контексту природу непрямих ефектів їх важко змоделювати в культивованих клітинах і, отже, вони є менш зрозумілі, ніж прямі, клітинно-автономні ефекти інсуліну. Прикладом непрямой дії інсуліну є ефект пригнічення інсуліном ліполізу WAT для зниження вмісту ацетил-КоА в печінці, що, у свою чергу, алостерично знижує активність піруваткарбоксілази. Цей механізм, разом із пригніченням обміну гліцерину, дозволяє інсуліну пригнічувати ліполіз WAT для пригнічення глюконеогенезу в печінці [31]. Пригнічення інсуліном секреції глюкагону через паракринну передачу сигналів в острівці підшлункової залози та дію інсуліну в центральній нервовій системі представляють інші важливі шляхи непрямой дії інсуліну.

Інсулін має значний вплив на глюконеогенез (HGP, або глюкозоутворення з незахопленої глюкози) через декілька механізмів. Частина з них потребує додаткового вивчення, але можна стверджувати, що тут реалізується як прямі, так і непрямі інсулінові впливи [19]. Це можна узагальнити наступним чином:

- інсулін діє безпосередньо на гепатоцити, сприяючи збереженню глюкози в них у вигляді глікогену, а це зменшує рівень глюкози в крові, оскільки печінка утримує глюкозу замість вивільнення її в кров (прямий вплив);
- інсулін впливає на інші гормони, такі як глюкагон і кортизол. Глюкагон, що виробляється під час голоду або стресу, сприяє вивільненню глюкози з печінки, збільшуючи HGP. Інсулін пригнічує вироблення глюкагону, тим самим зменшуючи його вплив на глюкозоутворення (непрямий вплив).
- інсулін впливає на активність ферментів, що беруть участь у глюконеогенезі. Наприклад, він пригнічує активність ферментів, які прискорюють вироблення глюкози з незахопленої глюкози або інших прекурсорів (регуляція ферментів глюконеогенезу).

Отже, прямий вплив інсуліна на глюкозоутворення полягає в його здатності зменшувати активність глюконеогенезу в печінці і сприяти збереженню глюкози у вигляді глікогену. Непрямий вплив включає його роль у регуляції гормонів, таких як глюкагон, які також мають вплив на HGP [19, 34].

До непрямих ефектів дії інсуліну також можна віднести інсулінове пригнічення секреції глюкагону. Механізм інсулінового пригнічення секреції глюкагону α -клітинами не повністю з'ясований, але було показано, що він включає активність РІЗК і опосередковану фосфодіестеразою деградацію цАМФ [12]. Загалом важливість глюкагону в дії інсуліну та діабеті недооцінюється і нездатність мишей, у яких відсутній рецептор глюкагону, розвивати діабет після руйнування β -клітин є лише однією з багатьох яскравих ілюстрацій цього [31].

Ще з 1850-х років описаний непрямий вплив інсуліну на центральну нервову систему. Інсулін проходить через гематоенцефалічний бар'єр, а нейрони і гліальні клітини експресують рецептори інсуліну. Основна функція інсуліну в мозку - корекція апетиту [32].

Гіпоталамічна передача інсуліну сприяє негативному енергетичному балансу шляхом пригнічення споживання їжі та зниження маси тіла. Важливо, що інфузія гіпоталамічного інсуліну не знижує споживання їжі у схильних до ожиріння гризунів, тоді як селективне виключення гіпоталамічного рецептора інсуліну збільшує гіперфагію та ожиріння. Ці результати вказують на те, що резистентність гіпоталамуса до інсуліну порушує регуляцію глюкози та енергетичний баланс. Спостереження дозволяють припустити, що інсулін запускає сигнальні шляхи в екстрагіпоталамічних областях мозку, щоб знизити апетит. А дорсальний вагусний комплекс (DVC) є критичною екстрагіпоталамічною ділянкою в мозку, яка сприймає інсулін для регулювання гомеостазу глюкози та енергетичного балансу (рис. 1.3) [2, 21].

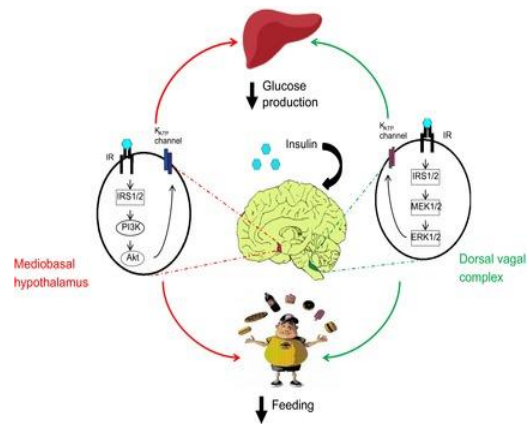


Рис. 1.3. Дія інсуліну в гіпоталамусі та дорсальному вагусному комплексі. Інсулін, діючи на медіобазальний гіпоталамус (МВН) та дорсальний вагусний комплекс (DVC), знижує вироблення глюкози в печінці та споживання їжі (за Mona A. Abraham et all, 2014) [2].

Однак фізіологічне підвищення рівня інсуліну в мозку само по собі недостатньо для зміни вироблення глюкози в печінці. Механізми, що зумовлюють дію інсуліну на мозок і периферію, включають симпатичний і парасимпатичний вплив і, можливо, вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники. Питання про те, чи хронічна дія інсуліну в мозку або резистентність до інсуліну в мозку істотно впливає на дію периферичного інсуліну, залишається відкритим [20].

Мозок є місцем інтеграції сигналів для різних гормонів, секретованих периферично. З них лептин представляє особливий інтерес, як фермент центральної дії, що розщеплює жир з плейотропною дією на енергетичний баланс і обмін речовин. Механізмів дії лептину багато, але один механізм, який безпосередньо пов'язаний з вагою адипоцитів-гепатоцитів, відноситься до ролі лептину в голодуванні та діабетичному кетоацидозі [34, 42]. Таким чином, лептин бере участь у контролі перемикання субстрату з глюкози на жирні кислоти під час голодування, причому раніше вважалося, що цей ефект переважно опосередкований інсулінопенією. Цікаво, що лептин має горметичний ефект; у низьких концентраціях він пригнічує ліполіз, керований

вісью НРА, але у високих концентраціях він сприяє ліполізу WAT, керованому катехоламінами [20, 31].

1.2. Інсулінорезистентність та її види

Інсулінорезистентність є основним патогенним компонентом багатьох метаболічних захворювань (наприклад, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, атеросклероз) та визначається як стан зниженої чутливості тканин, що сприймають інсулін, на фізіологічні рівні інсуліну. Хоча основний механізм інсулінорезистентності до кінця не вивчений, було запропоновано кілька основних теорій, що пояснюють її розвиток [24].

Але перш ніж перейти до розгляду теорій, узагальнемо відомості про фактори, які можуть бути тригерами розвитку інсулінорезистентності.

Генетичні фактори. Дефекти та зміни у гені *INS*, який кодує білок інсулін та генах рецепторів інсуліну (*INSR*, *IRS*), які кодують рецептори інсуліну та внутрішньоклітинні субстрати, які передають сигнали від рецепторів. Також сюди можна віднести спадкові зміни у генах, що регулюють метаболізм глюкози і жирів: Треба відмітити, що прозапальні цитокіни (точніше гени, що їх кодують) також відіграють роль у спадкових факторах інсулінорезистентності.

Зміни у концентраціях гормонів. Особливо це стосується рівнів збільшення рівнів катехоламінів, кортизолу і соматотропіну.

Ліпотоксичність у результаті надмірного накопичення жирових клітин, особливо в органах, які не призначені для жирового зберігання (наприклад, печінка, м'язи, серце). Зміни у режимі харчування (наприклад, дієта з високим вмістом простих цукрів і насичених жирів) і недостатня фізична активність). Інсулінорезистентність зазвичай збільшується з віком, що частково пов'язано зі змінами в метаболізмі та складі тіла.

Додатковим фактором може бути наявність хронічних захворювань [35]. У нормальних фізіологічних умовах підвищення рівня глюкози в плазмі призводить до збільшення секреції інсуліну та рівня циркулюючого інсуліну, тим самим стимулюючи перенесення глюкози в периферичні тканини та інгібуючи печінковий глюконеогенез.

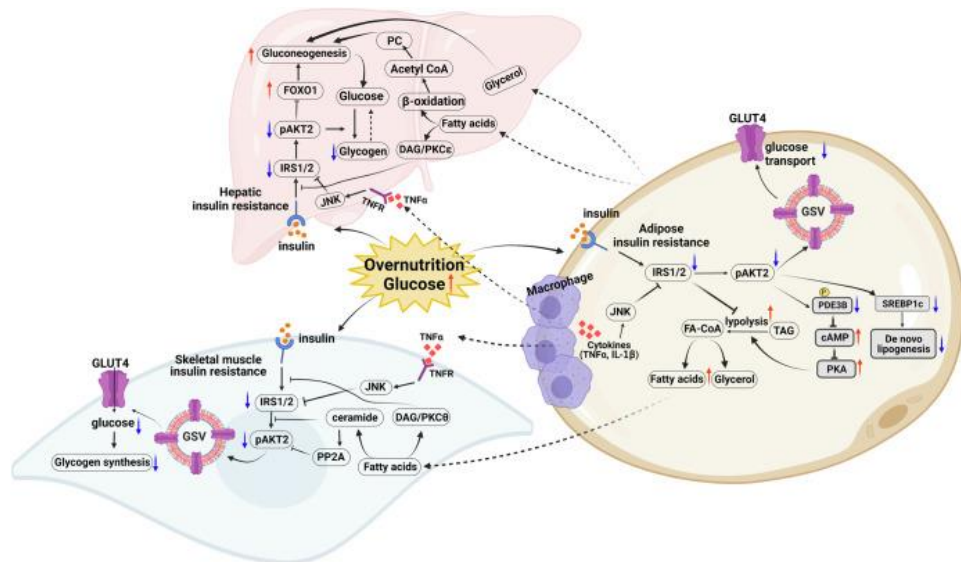


Рис. 1.4. Комплексна фізіологічна передача сигналів про резистентність до інсуліну тканин-мішеней (за Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H., 2022) [25].

Особи з порушеним інсулін-стимульованим поглинанням глюкози в тканинах м'язів і адипоцитів, на додаток до порушення інсулінової супресії вироблення глюкози в печінці, описуються як такі, що мають «інсулінорезистентність» [25]. Узагальнений механізм інсулінорезистентності представлено на рисунку 1.4.

Передача сигналів інсуліну змінює гомеостаз глюкози шляхом обмеження синтезу глюкози печінкою за рахунок зниження активності глюконеогенезу та глікогенолізу. Ці процеси збільшують швидкість поглинання глюкози м'язовими та жировими тканинами. Крім того, інсулін впливає на ліпідний обмін, збільшуючи синтез ліпідів у печінці та жирових клітинах, а також блокує вивільнення жирних кислот із тригліцеридів у жирових та м'язових тканинах [25].

З'ясовано, що феномен інсулінорезистентності має дозозалежний ефект. Коли було показано, що інсулінорезистентність при цукровому діабеті (рис. 1.5) у людини включає як зсунуту вправо криву доза-ефект, так і зниження максимальної інсулінової відповіді щодо поглинання глюкози всім організмом, незважаючи на <90% втрату вмісту поверхневих рецепторів, було зроблено висновок, що обидва рецептори «пострецепторні» дефекти сприяють резистентності до інсуліну.

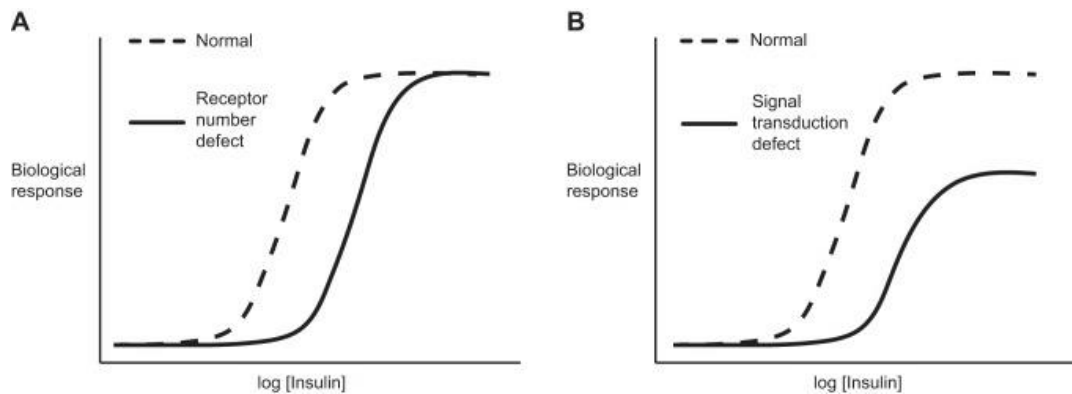


Рис. 1.5. Інсулінорезистентність на кривих «доза-ефект» (за Max C. Petersen & Gerald I. Shulman, 2016) [31].

A - у гіпотетичній клітині зі зменшеним вмістом поверхневих інсулінових рецепторів (INSR); B - у клітині с дефектом передачі інсулінового сигналу («пострецептор») або комбінованим дефектом рецептор/пострецептор

В результаті гіпотеза про те, що зниження зв'язування інсулінових рецепторів є причиною типової інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням, вже не є актуальною. Зараз розробляється модель, згідно якої центральне місце займають дефекти передачі сигналу інсуліну. Тож, дефекти сигнальної трансдукції (пострецепторні) при типовій інсулінорезистентності, пов'язаній з ожирінням, включають не тільки пострецепторні ефектори, але і сам інсуліновий рецептор [31].

РОЗДІЛ 2.

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ: СКЛАДНІ ВІДНОСИНИ

2.1. Сигнальні шляхи інсуліну в м'язах

Скелетні м'язи є енерговитратною тканиною, адже будь-яка енергія, яку зберігає міоцит, призначена для використання у самих м'язах (за винятком лактату та аланіну, що утворюються в результаті гліколізу та вивільняються скелетними м'язами та здебільшого потрапляють у печінку). Інсулін повідомляє скелетним м'язам про надлишок глюкози; відповідно, сигнальний каскад інсуліну міоцитів спеціалізується на сприянні поглинанню глюкози та чистому синтезу глікогену [3, 31].

Обидві основні ізоформи каталітичної субодиниці PI3K, p110 α і p110 β , експресуються в скелетних м'язах. З п'яти ізоформ сплайсингу регуляторної субодиниці PI3K p85 α , p85 β і p55 α вважаються найбільш актуальними для скелетних м'язів, оскільки миші з м'язово-специфічною делецією цих ізоформ порушили стимульоване інсуліном поглинання глюкози. і синтез глікогену [26].

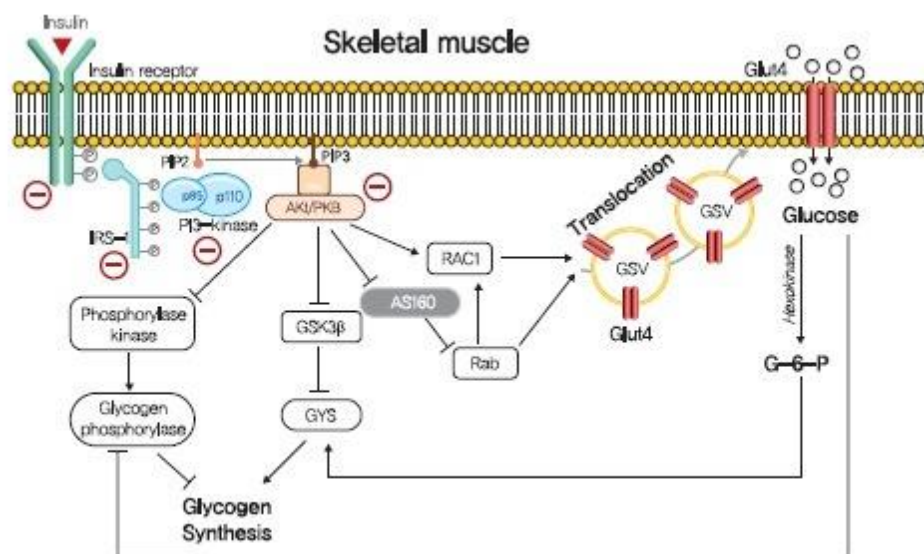


Рис. 2.1. Сигнальні шляхи інсуліну в м'язах (за Lee SH, Park SY, Choi CS., 2022) [24] Пояснення у тексті

У скелетних м'язах сигналізація інсуліну сприяє поглинанню глюкози та чистому синтезу глікогену (рис. 2.1).

Інсулін підвищує активність транспорту глюкози за допомогою високоскоординованої транслокації та злиття накопичувальних везикул транспортера глюкози типу 4 (GLUT4) до плазматичної мембрани скелетних м'язів. Після активації сигналом інсуліну Akt (TBC1D4) інактивує AS160. Інсуліноіндукований Akt також сприяє створенню пов'язаної з гуанозинтрифосфатом (GTP) форми субстрату 1 ботулінічного токсину C3 (RAC1), пов'язаного з Ras, який сприяє транслокації GLUT4 шляхом індукування кортикальної реорганізації актину. З іншого боку, інсулін також регулює чистий синтез глікогену в скелетних м'язах, пригнічуючи глікогеноліз і сприяючи синтезу глікогену. Передача сигналів інсуліну сприяє активності глікогенсинтази (GYS) через фосфорилування глікогенсинтази кінази 3 (GSK3) за допомогою Akt і активації протеїн-фосфатази 1 (PP1) для сприяння дефосфорилуванню GYS. Крім того, інсулін регулює активність глікогенфосфорилази через дефосфорилування кінази фосфорилази [3, 37].

2.2. Інсулінорезистентність скелетних м'язів та її наслідки

Основна функція інсуліну у посмугованих м'язах – це сприяння поглинанню клітинної глюкози - процес, який контролюється транслокацією GLUT4. Поглинання глюкози м'язами, що стимулюється інсуліном, дуже чутливе до інсулінорезистентності та дійсно є основним компонентом типової інсулінорезистентності, яка пов'язана із ожирінням, цукровим діабетом 2 типу тощо.

Існує досить багато факторів, які можуть спровокувати розвиток інсулінорезистентності.

Дослідження Céline Aguer et al, 2014, прийшли до висновку, що підвищений окислювальний стрес викликає резистентність м'язів до інсуліну, а окислювальний стрес розвивається у відповідь на перевантаження ліпідами.

Показано, що ацилкарнітин збільшує виробництво АФК у клітинах RAW 264.7 (макрофагах мишачих моноцитів). Уведення ацилкарнітину було пов'язане з посиленням окислювального стресу в міотубах, і, що цікаво, лікування антиоксидантами частково відновило резистентність до інсуліну, викликану лікуванням ацилкарнітином. Крім того, помірне інгібування СгАТ відновило індуковане ацилкарнітином виробництво АФК і резистентність до інсуліну в міотубах. У сукупності ці результати свідчать про те, що резистентність до інсуліну у відповідь на ацилкарнітини, принаймні частково, зумовлена підвищеним окислювальним стресом [3].

Механізми інсулінорезистентності до утилізації глюкози в м'язах були предметом обширних досліджень досить давно. Ранні праці показували, що неокислювальний метаболізм глюкози (тобто синтез глікогену) був основною долею міоцелюлярної глюкози, і пізніше це було прямо підтверджено на людях за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії. Демонстрація того, що стимульований інсуліном синтез м'язового глікогену був помітно порушений як у осіб із цукровим діабетом 2 типу, так і у худорлявих, здорових інсулінорезистентних нащадків пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, забезпечила функціональний опис інсулінорезистентності м'язів, але не локалізувала місце блокади [30, 31]. Хоча багато інших досліджень продемонстрували зниження транспорту глюкози в інсулінорезистентних м'язах і м'язах із цукровим діабетом 2 типу, ці результати також могли бути результатом первинної блокади на рівні синтетичної активності глікогену, активності гексокінази або транспорту глюкози, «підтримуючи» систему з кінцевим ефектом зниження транспорту глюкози [3]. Зрештою, вимірювання внутрішньоклітинної концентрації глюкози та G6P виявили, що основним кроком контролю швидкості, відповідальним за зниження стимульованого інсуліном синтезу глікогену в м'язах у пацієнтів з діабетом, був справді транспорт глюкози [30, 40]. Ці фізіологічні дослідження доповнили клітинні біологічні спостереження про те, що інсулін потужно контролює міоцелюлярну транслокацію GLUT4 до плазматичної мембрани та T-каналців

і що ця транслокація є дефектною для інсулінорезистентності людини. Узагальнено схему наслідків інсулінорезистентності у посмугованих м'язах, представлено на рисунку 2.2.



Рис. 2.2. Функціональні наслідки інсулінорезистентності у посмугованих м'язах.

Тож, хоча порушення активації інсуліну інших дистальних ефektorів, включаючи АКТ, часто спостерігається при м'язовій резистентності до інсуліну, одночасна наявність проксимальних дефектів передачі сигналів інсуліну ускладнює визначення того, чи ці дистальні дефекти мають незалежне походження або вони просто вторинні по відношенню до проксимальних дефектів. Хоча цілком ймовірно, що резистентність до інсуліну включає порушення регуляції множинних сигнальних ефektorів, також можливо, що проксимальні дефекти передачі сигналів достатні, щоб пояснити повне порушення інсулінової стимуляції поглинання глюкози, спостерігається при резистентності до інсуліну [5, 27].

2.3. Недостатня фізична активність як фактор розвитку резистентності до інсуліну

Поширеність низької фізичної активності серед дорослих зростає з кожним роком. Майже 40% дорослого населення займаються фізичною активністю менше 10 хвилин на тиждень. Ці зміни способу життя становлять особливий інтерес, оскільки гіподинамію було запропоновано як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних та інших захворювань. Однак молекулярні механізми, що ведуть від сидячого способу життя до серцево-судинних розладів та хвороб, погано визначені [22].

З іншого боку, проспективні епідеміологічні дані вказують на те, що помірні (наприклад, ходьба) та інтенсивні фізичні вправи прямо пов'язані зі значним зниженням частоти серцево-судинних подій. Фізичне тренування покращує функцію ендотелію, фізичну здатність та колатералізацію у пацієнтів із захворюваннями коронарних артерій та запобігає прогресуванню атеросклерозу сонних артерій [22]. Серед інших корисних ефектів фізична активність пов'язана з покращенням настрою, маси тіла, зниженням артеріального тиску, чутливості до інсуліну, а також гемостатичних і запальних параметрів [18].

Інсулінорезистентність може бути викликана генетичними аномаліями, а також підвищеним вісцеральним ожирінням та надмірною вагою. Однак фізична активність помірної інтенсивності, включаючи просту інтервальну ходьбу, може збільшити поглинання інсуліну в м'язах, що призводить до підвищення чутливості до інсуліну [18].

Активні форми кисню відіграють ключову роль у патогенезі ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу. Але залишається невизначеність щодо впливу фізичних вправ на вміст активних форм кисню. Було показано, що інтенсивні фізичні вправи збільшують окислювальний стрес, оскільки підвищений аеробний метаболізм є джерелом окислювального стресу тоді як

довготривалі помірні фізичні вправи можуть підвищувати регуляцію антиоксидантних ферментів і знижувати показники окисного стресу [13].

У дослідженні Ulrich Laufs, Sven Wassmann et all (2006) показано, що вивлено порушення функції ендотелію та прискорення атеросклерозу у неактивних тварин порівняно з мишами, оснащеними біговими колесами. Ці результати свідчать про те, що сидячий спосіб життя пов'язаний із посиленням судинного окислювального стресу, який, у свою чергу, поширює судинну дисфункцію. Можна припустити, що ці механізми можуть сприяти підвищенню частоти серцево-судинних подій, пов'язаних із гіподинамією у людей. Крім того, отримані результати можуть буди корисними для розробки майбутнього дизайну досліджень на тваринах. Згідно з представленими даними, відсутність фізичної активності є фактором ризику судинних захворювань через підвищення активності НАДФН-оксидази, що призводить до збільшення вивільнення судинного супероксиду та, зрештою, судинної дисфункції та утворення атеросклеротичного ураження. Фізична активність є потужним засобом для покращення функції ендотелію та запобігання прогресуванню атеросклерозу [22].

На додаток до позитивного впливу на здоров'я серцево-судинної системи, пов'язаного зі збільшенням помірного та сильного фізичного навантаження, з'являються нові докази негативних наслідків для здоров'я, пов'язаних із малорухливим образом життя, який визначається як будь-яка поведінка під час неспання, що характеризується витратами енергії $\leq 1,5$ метаболічних еквівалентів завдання (METs), перебуваючи в положенні сидячи, напівлежачи або лежачи [12, 39]. Важливо підкреслити, що життя відрізняється від гіподинамії, коли людина не виконує помірну та енергійну фізичну роботу. Хоча малорухливий спосіб та гіподинамія знаходяться на протилежних кінцях континууму енерговитрат, додавання постурального компонента як вимоги, щоб вважатися сидячим, свідчить про те, що це унікальна поведінка, на яку можна впливати. Можна уявити ситуацію, коли хтось фізично активний

протягом рекомендованих 150-300 хвилин на тиждень, але він може сидіти кілька годин на день, займаючись сидячою роботою або під час дозвілля [6].

Тож, переваги рухливого способу життя для здоров'я серцево-судинної системи та для боротьби з процесом старіння є багатограничними (рис. 2.3).


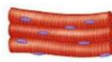

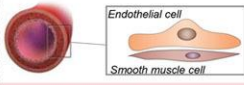

	Mitochondrial	Skeletal Muscle	Cardiac Muscle	Conduit Arteries
Sedentary	 <ul style="list-style-type: none"> • ↑ mitochondrial DNA deletions and mutations⁷¹ • Electron transport chain abnormalities⁷² • ↑ mitochondrial fission⁷³ • ↓ mitochondrial content⁷⁴ • ↓ respiration⁴ 	 <ul style="list-style-type: none"> • ↑ IL-6 and CRP⁸⁰ • Activation of proteolytic systems⁸¹ • Inactivation of the PI3K/Akt/mTOR pathway⁸² • ↓ lean muscle mass⁸³ • Greater proportion of hybrid fibers possibly due to dysregulation in MHC isoform expression⁸⁴ 	 <ul style="list-style-type: none"> • ↑ AGE accumulation indicative of collagen cross-linking⁸⁷ • ↑ Left ventricular stiffness⁸⁸ • β-adrenergic receptor desensitization resulting in impaired inotropic and chronotropic responses to adrenergic stimulation^{89, 90} • ↓ SERCA2a contributes to prolonged calcium transients⁹¹ 	 <ul style="list-style-type: none"> • ↓ sympathetic baroreflex sensitivity and ↑ sympathetic activation⁸⁴ • ↑ NOS uncoupling, ↓ NO bioavailability, thereby ↑ oxidative stress⁸⁴ • Extracellular matrix remodeling through elastin degradation by MMPs and formation of AGEs⁸⁵ • Endothelial dysfunction⁸⁶
Physical Activity	 <ul style="list-style-type: none"> • ↑ mitochondrial protein turnover through degradation of damaged proteins and de novo synthesis of new functional proteins⁷⁵ • ↑ expression of PGC-1α^{76, 77} • ↑ SIRT3 content⁷⁸ • ↑ mitochondrial volume⁷⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ metabolic enzymes profile: citrate synthase, β-HAD, glycogen phosphorylase⁸⁹ • ↓ catabolic mRNA expression (FOXO3a, MuRF-1, Atrogin-1, myostatin)⁸⁶ • ↑ capillary-to-fiber ratio⁸⁵ • ↑ insulin sensitivity⁷⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ SERCA2a mRNA & protein expression⁹² • ↑ phosphorylation of threonine-17 residue of phospholamban allowing for faster reuptake of cytoplasmic calcium⁹² • ↑ contractility and relaxation due to faster systolic rise and diastolic decay time of calcium⁹³ • ↓ Left ventricular stiffness⁸⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower expression of the transcription factor p53 which is associated with senescence compared to sedentary counterparts⁹⁷ • Lower markers of senescence (p21 and p16)⁹⁷ • ↓ expression of nitrotyrosine and NADPH oxidase (prooxidant)⁹⁶ • ↑ expression of manganese SOD (antioxidant)⁹⁶

Рис. 2.3. Багатовимірні механізми, пов'язані зі шкідливими наслідками сидячого способу життя та сприятливими наслідками фізичної активності, які відбуваються в мітохондріях, скелетних м'язах, міокарді та артеріях (за Carl J. Lavie, 2019) [23].

Старіння пов'язане зі зниженням функції лівого шлуночка, а також судинної функції, що зрештою змінює взаємодію між лівим шлуночком та артеріальною системою (шлуночково-артеріальне з'єднання). Порушення вентрикулярно-артеріального сполучення пов'язане, принаймні частково, зі збільшенням артеріальної жорсткості, що збільшує постнавантаження на серце і, як наслідок, посилює жорсткість лівого шлуночка. Тривалий вплив цих умов, оскільки це відбувається з віком, підвищує ризик розвитку серцевої недостатності. Проте фізичні вправи протягом усього життя, від 4 до 5 сеансів на тиждень, можуть запобігти пов'язаному з віком погіршенню податливості та розтяжності, зберігаючи при цьому пружність та функції артерій [35]. Хоча точні механізми, відповідальні за описані вище серцево-судинні переваги, спричинені рухливим способом життя, не ясні, було запропоновано декілька гіпотез. Моделі на гризунах надали докази того, що ЕТ покращує обробку

кальцію через кальцієву транспортну АТФ-азу саркоендоплазматичного ретикулуму, а також збільшує експресію його мРНК.70,98 Крім того, ЕТ зменшує циркулюючі маркери системного запалення, такі як С-реактивний білок, який може захищати від опосередкованого запаленням фіброзу міокарда та дисфункції. Що стосується периферичної судинної системи, звичайний біг може зменшити виробництво активних форм кисню в мітохондріях, посилити клітинні антиоксидантні захисні білки та зменшити поділ мітохондрій (ознака мітохондріальної дисфункції). У сукупності ці сприятливі ефекти ЕТ можуть сприяти покращенню самопочуття, зменшенню скутість і постнавантаження, що, нарешті, зменшує ризик майбутньої серцевої дисфункції [23].

Надлишок внутрішньом'язових ліпідів призводить до накопичення проміжних ліпідів (діацилгліцерину, ацетилкарнітину та церамідів) як ефект масової дії, причому деякі з цих проміжних ліпідів погіршують чутливість до інсуліну шляхом пригнічення передачі інсулінових сигналів. Крім того, індукований ожирінням окисно-відновний стрес і запалення посилюють метаболічну дисфункцію. Дослідження, що містили генетичні втручання на моделях гризунів вказують на те, що цераміди викликають інсулінорезистентність, спричинену ожирінням, у доклінічних моделях, але їх роль у резистентності до інсуліну людини була не до кінця зрозумілою. Крім того, у деяких дослідженнях старіння скелетних м'язів асоціюється зі збільшенням цераміду в них, але не в інших. Тож, незрозуміло, чи є це результатом старіння як такого чи виникає через прогресуюче зниження рівня фізичної активності з роками [17, 33].

Дослідження вказує на динамічну реакцію метаболізму церамідів кістякових м'язів на фізичну активність, значення якої до кінця не вивчене. Старіння саме собою, мабуть, впливає зміст церамідів у скелетних м'язах незалежно від відсутності фізичної активності, ожиріння і порушень обміну речовин, які пов'язані з процесом старіння. Поперечне порівняння учасників за рівнем активності та хронічними тренуваннями не підтверджує

взаємозв'язок між вмістом церамідів у скелетних м'язах та чутливістю до інсуліну у здорових людей. Відповідно до цього висновку, хронічні фізичні вправи не призводять до постійного зниження вмісту церамідів, пов'язаного з покращенням чутливості до інсуліну – взаємозв'язок, який іноді спостерігається у учасників із вираженою метаболічною дисфункцією [33].

У данному дослідженні оцінювали зв'язок об'єктивно вимірної звичайної фізичної активності та кардіореспіраторної придатності з дисфункцією β -клітин, резистентністю до інсуліну та діабетом серед ЛЖВ, які раніше не отримували АРТ, і неінфікованих ВІЛ. Фізична активність, але не кардіореспіраторна підготовка, була пов'язана з меншим ризиком дисфункції β -клітин і резистентності до інсуліну. Фізична активність була пов'язана з меншим ризиком переддіабету та діабету. Серцево-респіраторна підготовленість, вказана за $VO_2 \max$, була пов'язана з меншим ризиком переддіабету, але не діабету, а вищий SHR був пов'язаний з вищим ризиком діабету, але не переддіабету [18].

Деякі фактори, що залежать від способу життя, сприяють розвитку резистентності до інсуліну, і її захворюваність швидко зростає навіть серед молодих людей. Раніше резистентність до інсуліну вважалася проблемою старіння. Але суттєві зміни у сучасному способі життя у бік зниження фізичної активності також збільшили поширеність метаболічних розладів, зокрема цукрового діабету, серед молодих людей. Більш того, існує позитивний зв'язок між тривалою відсутністю фізичної активності та резистентністю до інсуліну [42].

Можливі зв'язки між інсулінорезистентністю та зниженням фізичної активності наведено на рис. 2.4. Відсутність фізичної активності негативно впливає на експресію, транслокацію та функцію генів/білків, що беруть участь у гомеостазі глюкози. З іншого боку, аеробні вправи є потужним стимулом для цих генів. Наприклад, Glut-4 є основним шляхом надходження глюкози в інсулінозалежні клітини і грає вирішальну роль в ІСТ. У результаті будь-якого

порушення його експресії або функції може порушити передачу сигналів інсуліну і привести до резистентності до інсуліну [42].

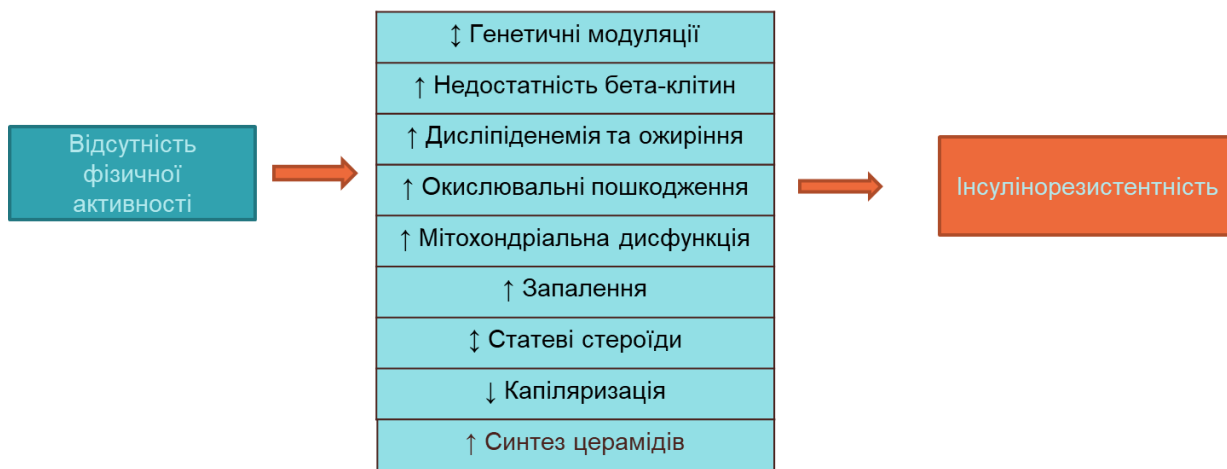


Рис 2.4. Відомі взаємозв'язки між недостатньою фізичною активністю та резистентністю до інсуліну (за Yaribeuygi H, Maleki M., 2021) [42].

Є переконливі докази те, що відсутність фізичної активності тісно пов'язані з недостатністю острівцевих клітин. Малорухливий спосіб життя може призвести до резистентності до інсуліну за рахунок збільшення робочого навантаження острівців та зниження їх ефективності різними шляхами, такими як стрес ендоплазматичної мережі, мітохондріальна дисфункція, окислювальний стрес та запалення, а також стимулювання апоптозу та загибелі. Навпаки, фізичні тренування та вправи зберігають функцію острівців та відновлюють її, що призводить до підвищення периферичної чутливості до інсуліну. Крім того, вони можуть індукувати проліферацію бета-клітин за рахунок підвищення циркулюючих рівнів різних факторів росту, таких як гормон росту, IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту 1) та GLP-1 (глюкагоноподібний пептид 1). Він також може запобігати або пригнічувати апоптоз острівців і цим збільшувати функціональну масу бета-клітин [16, 28].

Відсутність фізичної активності, поширений ризик для здоров'я при сучасному способі життя, є серйозною загрозою гомеостазу організму, яка відхиляє фізіологічний метаболізм у бік шкідливих шляхів. Таким чином,

тепер це визнано потужною основною причиною інсулінорезистентності, але взаємозв'язок до кінця не вивчений.

2.4. Ефективність фізичних вправ для зниження інсулінорезистентності на різних етапах онтогенезу

Гіперінсулінемія є першою ознакою зниженої чутливості до інсуліну. Кілька фізіологічних станів можуть порушувати дію інсуліну, наприклад гіперкалорійна дієта, збільшення ваги, запальні стани, симпатична стимуляція та гіперінсулінемія [11]. Інсулінорезистентність є зворотнім явищем (і це дуже оптимістично), але стійке зниження чутливості до інсуліну запускає порочне коло, яке, зрештою, посилює резистентність до гормону та пояснює розвиток діабету та/або інші детермінанти серцево-судинного ризику. Оскільки більшість соматичних клітин експресують рецептор інсуліну та мають спільні ранні етапи передачі сигналу інсуліну, інсулін має плеiotропну дію та відіграє ключову роль не лише в регуляції метаболічного гомеостазу, але й у транспорті іонів та амінокислот, у проліферації, диференціації та смерті клітин, у функції судин і запаленні, а також у нейрогормональній активації [7].

Загалом, чутливість до інсуліну пов'язана зі ступенем фізичної активності, і було показано, що фізичне тренування покращує дію інсуліну у інсулінорезистентних суб'єктів. Цікаво, що було задокументовано, що інтенсивність і обсяг програми вправ по-різному впливають на чутливість до інсуліну. Зокрема, Das, P., & Horton (2012) продемонстрували [11] на суб'єктах, що ведуть сидячий образ життя та мають надмірну вагу/ожиріння, випадково розподілених на три різні 6-місячні програми тренувань (низький об'єм/помірна інтенсивність, низький об'єм/висока інтенсивність, великий об'єм/висока інтенсивність), що в порівнянні у контрольній групі всі тренувальні програми підвищували індекс чутливості до інсуліну. Однак ті програми вправ, які включають ~170 хв вправ/щотижня, покращили чутливість до інсуліну ($\approx 85\%$) більше, ніж програма, що використовує ~115

хв вправ/тижня ($\approx 40\%$), що свідчить про те, що тривалість вправ, а не інтенсивність відіграє роль. для підвищення чутливості до інсуліну [11].

Інсулінорезистентність є основним патогенним механізмом метаболічного синдрому. Цей стан було усунуто завдяки 3-місячним фізичним тренуванням, які відновили циркулюючі рівні нітритів цільної крові та цГМФ, а також знизили як окислювальний стрес, так і циркулюючі рівні асиметричного диметиларгініну, що свідчить про те, що фізичні вправи збільшують синтез NO [7].

Повідомлялося про те, що у пацієнтів із ожирінням 24 тижні фізичного тренування середньої та високої інтенсивності знизили циркулюючі рівні маркерів субклінічного запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ), резистин, і одночасно покращили резистентність до інсуліну. Сприятливий вплив фізичних вправ як на чутливість до інсуліну, так і на запалення судин було підтверджено різними дослідженнями та мета-аналізами. Зокрема, один мета-аналіз, який охоплював 7487 учасників, показав, що фізичні вправи значно знижують рівень інсуліну натще, гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА) і HbA_{1c}, а також рівні медіаторів судинного запалення, таких як лептин, фібриноген і ангіотензин II [11].

Покращення як чутливості до інсуліну, так і симпатичної активності, викликане тренуванням, покращує нейрометаболічний контроль судинного тону. Внесок у покращення судинної функції, викликаний фізичними вправами, є складним і багатограним явищем, яке включає також ангіогенез капілярів, ремоделювання та розширення артерій і артеріол, а також артеріогенез. Разом ці адаптації покращують мікроциркуляцію крові в скелетних м'язах і, отже, сприяють збільшенню інсуліноіндукованого поглинання глюкози [11].

Показано, що вплив фізичних навантажень на стан клітин підшлункової залози має дозозалежний ефект. Порівняно з контрольними суб'єктами, всі три програми навчання призвели до збільшення індексу диспозиції інсуліну (DI). Однак група помірної інтенсивності зазнала значно більшого збільшення DI,

ніж будь-яка з груп інтенсивної інтенсивності, і через інший механізм. Група високої кількості/інтенсивної інтенсивності покращила S_i та компенсаторне зниження $AIRg$, тоді як група помірної інтенсивності мала подібне покращення S_i , але майже не знизила $AIRg$. Важливо, що в неактивній контрольній групі спостерігалось значне підвищення рівня глюкози натще [36].

На основі аналізу літературних джерел ми виокремили види фізичних активностей, які можуть бути рекомендовані для зниження інсулінорезистентності у осіб різного віку (таблиця 2.1) [43].

Таблиця 2.1

Фізична активність при імунорезистентності

Вид активності	Різновиди	Інтенсивність	Тривалість
Аеробні вправи (кардіотренування)	біг, плавання, їзда на велосипеді, ходьба	початкова - середня. Це може бути спокійна ходьба або біг з помірною швидкістю, плавання на відстань, велосипедні прогулянки.	30-60 хвилин на день, мінімум 5 днів на тиждень
Силові вправи	вправи з власною вагою (планки, присідання, віджимання), використання гантелей або тренажерів	середня - висока. Рекомендується працювати до втоми для зміцнення м'язів	20-30 хвилин на сесію, 2-3 рази на тиждень
Комбінована аеробна та силова активність	функціональний тренінг, інтервальні тренування, кросфіт	висока. Включає періоди інтенсивних вправ і періоди відновлення.	20-45 хвилин на сесію, 3-4 рази на тиждень

Растяжка та йога	растяжка, йога, пілатес	низька - середня. Спрямовані на покращення гнучкості та розслаблення м'язів	15-30 хвилин на сесію, можна виконувати щодня або через день
------------------	-------------------------	---	--

Таким чином, правильно спланована та відповідна індивідуальним особливостям та вподобанням фізична активність, є потужним засобом для зниження інсулінорезистентності та покращення загального стану.

ВИСНОВКИ

1. Основна функція інсуліна - зниження рівня цукру в крові, що досягається через активацію різних сигнальних шляхів в клітинах. Сигнальні шляхи інсуліна в організмі є ключовими для регуляції рівня глюкози в крові та метаболічних процесів. Виділяють наступні шляхи: сигнальний шлях інсуліну через рецептор інсуліна (інсулін зв'язується з рецептором інсуліна на поверхні клітини, що сприяє активації рецептору. Це призводить до фосфорилування різних білків, зокрема інсулінового рецепторного субстрату); фосфоінозитідовий шлях (після фосфорилування інсулінового рецепторного субстрату, активуються фосфатиділінозитол 3-киназа і білок-киназа. Білок-киназа активується за рахунок фосфориляції, що стимулює різні процеси, такі як гліколіз, синтез глікогену, тощо, які сприяють зниженню рівня цукру в крові та підтримці енергетичного балансу); шлях мітоген-активованої протеїнкінази (зумовлює вплив інсуліну на різні процеси, включаючи ріст та проліферацію клітин). Також, інсулін впливає на різні клітинні процеси через активацію інших сигнальних шляхів, таких як шляхи фосфоліпази C та протеїнкінази C.
2. Інсулінорезистентність скелетних м'язів може мати серйозні наслідки для метаболізму організму в цілому. Вона призводить до недостатньої спроможності м'язів використовувати глюкозу з крові навіть за наявності достатньої кількості інсуліну, що веде до збільшення рівня глюкози в крові. Також вона може зменшити стійкість до фізичного навантаження шляхом змін складу скелетних м'язів та зниження їхньої спроможності до ефективного аеробного метаболізму. Інсулінорезистентність має вплив на механізми синтезу білка в скелетних м'язах. Також вона впливає на енергетичний обмін у скелетних м'язах, змінюючи їхню спроможність використовувати жири та глюкозу як джерела енергії. Відмічено, що імунорезистентність м'язів

погіршує процеси регенерації м'язів після фізичного навантаження або травми.

3. Недостатня фізична активність та інсулінорезистентність мають тісний зв'язок, який базується на декількох механізмах. Це зменшення чутливості клітин до інсуліну, зміни у метаболізмі цукру, збільшення вмісту жирних кислот у крові, що може впливати на чутливість клітин до інсуліну і сприяти розвитку інсулінорезистентності. Тож, регулярна фізична активність є ключовим елементом у попередженні та контролі інсулінорезистентності.
4. Виявлено молекулярні механізми, які доводять ефективність фізичних навантажень для зниження рівня інсулінорезистентності та покращення метаболічного стану організму. Фізичні вправи сприяють підвищенню чутливості м'язів та жирових тканин до дії інсуліну через активацію шляхів сигналізації інсуліну, що регулюють метаболічні процеси в клітинах. Високий рівень жирів може спричиняти інсулінорезистентність, тому їх зниження через інтенсивні фізичні навантаження, сприяє поліпшенню чутливості до інсуліну. Оскільки фізичні вправи сприяють збільшенню маси та активності м'язів, а м'язова тканина споживає більше глюкози для енергії, це може зменшити рівень цукру в крові і зменшити потребу в інсуліні. Фізичні вправи підвищують чутливість до інсуліну, зменшують продукцію глюкози в печінці та покращують використання глюкози клітинами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman GI, Kahn BB. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 409: 729–733, 2001. doi: 10.1038/35055575 <https://www.nature.com/articles/35055575>
2. Abraham MA, Filippi BM, Kang GM, Kim M-S, Lam TKT. Insulin action in the hypothalamus and dorsal vagal complex. *Exp Physiol* 99: 1104–1109, 2014. doi: 10.1113 <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/expphysiol.2014.079962>
3. Aguer C, McCoin CS, Knotts TA, Thrush AB, Ono-Moore K, McPherson R, Dent R, Hwang DH, Adams SH, Harper M-E. Acylcarnitines: potential implications for skeletal muscle insulin resistance. *FASEB J* 29: 336–345, 2015. doi: 10.1096/fj.14-255901. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285541/>
4. Bak JF, Pedersen O. Insulin Receptors and Diabetes. In: *Diabetes: Clinical Science in Practice*, edited by Leslie RDG, Robbins DC. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 1995, p. 55. https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=RXSEvMAYZ4C&oi=fnd&pg=PR11&ots=HYwC8t_uMs&sig=GCs0Rioo8r3MTOqf51cUqMHkTgY&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
5. Bedinger DH, Adams SH. Metabolic, anabolic, and mitogenic insulin responses: a tissue-specific perspective for insulin receptor activators. *Mol Cell Endocrinol* 415: 143–156, 2015. doi: 10.1016 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720715300538>
6. Belman JP, Habtemichael EN, Bogan JS. A proteolytic pathway that controls glucose uptake in fat and muscle. *Rev Endocr Metab Disord* 15: 55–66, 2014. doi: 10.1007 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-013-9276-2>

7. Bergman B. C., Brozinick J. T., Strauss A., et al. Muscle sphingolipids during rest and exercise: a C18: 0 signature for insulin resistance in humans. *Diabetologia* . 2016;**59**(4):785–798. doi: 10.1007 <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-015-3850-y>
8. Brasaemle, D. L. (2007). Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *Journal of lipid research*, 48(12), 2547-2559.
9. Chan, S. J., & Steiner, D. F. (2000). A Tribute to Erika M Plisetskaya: New Insights on the Function and Evolution of Gastroenteropancreatic Hormones-Insulin through the ages: Phylogeny of a growth promoting and metabolic regulatory. *American Zoologist*, 40(2), 213-222.
10. Cherrington, A. D., Edgerton, D., & Sindelar, D. K. (1998). The direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production in vivo. *Diabetologia*, 41, 987-996.
11. Das, P., & Horton, R. (2012). Rethinking our approach to physical activity. *Lancet*, 380(9838), 189–190. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61024-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61024-1).
12. Elliott, A. D., Ustione, A., & Piston, D. W. (2015). Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic α -cell by lowering cAMP. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(2), E130-E143.
13. Harrison, D., Griendling, K. K., Landmesser, U., Hornig, B., & Drexler, H. (2003). Role of oxidative stress in atherosclerosis. *The American journal of cardiology*, 91(3), 7-11.
14. Hsu, P. P., Kang, S. A., Rameseder, J., Zhang, Y., Ottina, K. A., Lim, D., ... & Sabatini, D. M. (2011). The mTOR-regulated phosphoproteome reveals a mechanism of mTORC1-mediated inhibition of growth factor signaling. *science*, 332(6035), 1317-1322.

15. Hubbard, S. R. (2013). The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(3), a008946.
16. Iaccarino G., Franco D., Sorriento D., Strisciuglio T., Barbato E., Morisco C. Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *Journal of Cardiovascular Translational Research* . 2020:1–15. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12265-020-10057-w>
17. Imierska M, Kurianiuk A, Błachnio-Zabielska A. The Influence of Physical Activity on the Bioactive Lipids Metabolism in Obesity-Induced Muscle Insulin Resistance. *Biomolecules*. 2020 Dec 12;10(12):1665. doi: 10.3390/biom10121665. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764345/>
18. Kitilya B, Peck R, Changalucha J, Jeremiah K, Kavishe BB, Friis H, Filteau S, Krogh-Madsen R, Brage S, Faurholt-Jepsen D, Olsen MF, PrayGod G. The association of physical activity and cardiorespiratory fitness with β -cell dysfunction, insulin resistance, and diabetes among adults in north-western Tanzania: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 3;13:885988. doi: 10.3389/fendo.2022.885988. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9381963/>
19. Kowalski, G. M., & Bruce, C. R. (2014). The regulation of glucose metabolism: implications and considerations for the assessment of glucose homeostasis in rodents. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 307(10), E859-E871.
20. Kullmann S, Goj T, Veit R, Fritsche L, Wagner L, Schneeweiss P, Hoene M, Hoffmann C, Machann J, Niess A, Preissl H, Birkenfeld AL, Peter A, Häring HU, Fritsche A, Moller A, Weigert C, Heni M. Exercise restores brain insulin sensitivity in sedentary adults who are overweight and obese. *JCI Insight*. 2022 Sep 22;7(18):e161498. doi: 10.1172/jci.insight.161498.

21. Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H., & Häring, H. U. (2016). Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiological reviews*.
22. Laufs U., Wassmann S., Czech T., et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* . 2005;**25**(4):809–814. doi: 10.1161 <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.ATV.0000158311.24443.af>
23. Lavie C. J., Ozemek C., Carbone S., Katzmarzyk P. T., Blair S. N. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circulation Research* . 2019;**124**(5):799–815. doi: 10.1161 <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.118.312669>
24. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280
25. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jul 6;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0
26. Luo, J., Sobkiw, C. L., Hirshman, M. F., Logsdon, M. N., Li, T. Q., Goodyear, L. J., & Cantley, L. C. (2006). Loss of class IA PI3K signaling in muscle leads to impaired muscle growth, insulin response, and hyperlipidemia. *Cell metabolism*, 3(5), 355-366.
27. Momeni Z, Logan JE, Sigal RJ, Yardley JE. Can Resistance Exercise Be a Tool for Healthy Aging in Post-Menopausal Women with Type 1 Diabetes? *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 18;18(16):8716. doi: 10.3390/ijerph18168716.
28. Narendran P., Solomon T. P., Kennedy A., Chimen M., Andrews R. C. The time has come to test the beta cell preserving effects of exercise in patients

- with new onset type 1 diabetes. *Diabetologia* . 2015;**58**(1):10–18. doi: 10.1007/s00125-014-3412-8.
29. Peraldi P., Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects. *Molecular and Cellular Biochemistry* . 1998;**182**(1/2):169–175. doi: 10.1023 <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1006865715292>
30. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 335: 1357–1362, 1996. doi: 10.1056
31. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>
32. Plum, L., Schubert, M., & Brüning, J. C. (2005). The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 16(2), 59-65.
33. Reidy P. T., Mahmassani Z. S., McKenzie A. I., Petrocelli J. J., Summers S. A., Drummond M. J. Influence of exercise training on skeletal muscle insulin resistance in aging: spotlight on muscle ceramides. *International Journal of Molecular Sciences* . 2020;**21**(4):p. 1514. doi: 10.3390 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32098447/>
34. Reidy P. T., McKenzie A. I., Mahmassani Z., et al. Skeletal muscle ceramides and relationship with insulin sensitivity after 2 weeks of simulated sedentary behaviour and recovery in healthy older adults. *The Journal of Physiology* . 2018;**596**(21):5217–5236. doi: 10.1113 <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/JP276798>
35. Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 105:1323–1332. doi: 10.1152/jappphysiol.90553.2008
36. Slentz C. A., Tanner C. J., Bateman L. A., et al. Effects of exercise training intensity on Pancreatic -Cell Function. *Diabetes Care* . 2009;**32**(10):1807–

1811.

doi: 10.2337/dc09-0032.

<https://diabetesjournals.org/care/article/32/10/1807/25977/Effects-of-Exercise-Training-Intensity-on>

37. Taniguchi, C. M., Emanuelli, B., & Kahn, C. R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature reviews Molecular cell biology*, 7(2), 85-96.
38. Tin Tin S., Reeves G. K., Key T. J. Body size and composition, physical activity and sedentary time in relation to endogenous hormones in premenopausal and postmenopausal women: findings from the UK Biobank. *International Journal of Cancer*. 2020;147(8):2101–2115. doi: 10.1002 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.33010>
39. Tremblay, M. S., Aubert, S., Barnes, J. D., Saunders, T. J., Carson, V., Latimer-Cheung, A. E., ... & Chinapaw, M. J. M. (2017). SBRN terminology consensus project participants. Sedentary Behavior Research Network (SBRN)-terminology consensus project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 14(1), 75.
40. Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2013 Aug;7(8):1764-6. doi: 10.7860/JCDR/2013/6518.3306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782965/>
41. Wu Q, Brown MR. Signaling and function of insulin-like peptides in insects. *Annu Rev Entomol*. 2006;51:1-24. doi: 10.1146/annurev.ento.51.110104.151011. Wu Q, Brown MR. Signaling and function of insulin-like peptides in insects. *Annu Rev Entomol*. 2006;51:1-24. doi: 10.1146/annurev.ento.51.110104.151011.
42. Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Pathophysiology of Physical Inactivity-Dependent Insulin Resistance: A Theoretical Mechanistic Review Emphasizing Clinical Evidence. *J Diabetes*

Res. 2021 Oct 7;2021:7796727. doi: 10.1155/2021/7796727.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8516544/>

43. Zhao RR, O'Sullivan AJ, Fiatarone Singh MA. Exercise or physical activity and cognitive function in adults with type 2 diabetes, insulin resistance or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2018 Jan 22;15:1. doi: 10.1186/s11556-018-0190-1.
44. Функціонально-метаболічний континуум: фізіологія і патологія: монографія / А.І. Гоженко, Ю.М. Гришко. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2020. - 200 с.