

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ЗВ'ЯЗОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ В УМОВАХ ДОЗОВАНОЇ ГІПОКСІЇ В ПОХИЛОМУ ВІЦІ*

Асанов Е. О., Шатило В. Б., Гавалко А. В.,

Антонюк-Щеглова І. А., Наскалова С. С., Диба І. А.

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна
eoasanov@ukr.net*

Епідемія цукрового діабету та його ускладнень, а також складне та дороге лікування важким тягарем лягає на систему охорони здоров'я. В той же час майже половина всіх хворих на цукровий діабет — це люди похилого віку [1].

Ризик розвитку цукрового діабету, його прогресування та перебіг прямо пов'язані з інсулінорезистентністю (ІР). Причому ІР та порушення секреції інсуліну підвищують ризик розвитку мікросудинних та серцево-судинних ускладнень [2]. Процес формування діабету з переддіабету зазвичай займає кілька років і, за даними деяких дослідників, розвивається у більшості (до 70 %) людей із переддіабетом [3].

Вуглеводний обмін характеризується складними взаємозалежними процесами, серед яких важлива роль належить автономній нервовій системі (АНС). До патогенезу ІР, поряд з іншими механізмами,

входить і симпатовагальний дисбаланс. Симпатична активність відіграє важливу роль у розвитку ІР [4]. Повідомлялося про зв'язок ІР з підвищенням симпатичної активності [5]. Це особливо важливе з урахуванням того, що активація симпатичної нервової системи може викликати небажаний гемодинамічний вплив на судини, серце і нирки [6]. Автономна дисфункція у хворих на ЦД може призводити до розвитку тахікардії у спокої та ортостатичної гіпотензії [6]. На думку Bahremand M. et al. (2019), автономна дисфункція пов'язана з порушенням регуляції синусового вузла, що може викликати зниження варіабельності серцевого ритму [7].

Зв'язок ІР та автономного регулювання підтверджується стимулюючою дією інсуліну на активність симпатичної нервової системи. Пригнічення інсулін-опосередкованого метаболізму глюкози в нейронах

* Роботу виконано в рамках НДР ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» «Клініко-фізіологічне обґрунтування застосування гіпоксичних тренувань для корекції порушень вуглеводного обміну у людей літнього віку з синдромом інсулінорезистентності» (№ держреєстрації 0114U002251). Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 27.04.2023.

гіпоталамуса внаслідок зниження концентрації інсуліну в плазмі крові пригнічує активність симпатичних центрів. Навпаки, підвищення концентрації інсуліну стимулює інсулін-опосередкований метаболізм глюкози у тих самих нейронах. Це призводить до посилення інсулін-опосередкованого метаболізму глюкози, що стимулює активність симпатичних центрів [4]. Описаним механізмом можна пояснити розвиток артеріальної гіпертензії при гіперінсулінемії та ІР [8].

Активація симпатичної системи при ІР та гіперінсулінемії призводить до зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС), збільшення серцевого викиду, що може сприяти розвитку патології серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, порушення ритму серця, ішемічна хвороба серця) [9]. В той же час, розвиток дисфункції АНС

негативно впливає на стан вуглеводного обміну [7].

Внаслідок морфофункціональних процесів, які розвиваються при старінні, стан АНС закономірно змінюється. При цьому розвивається відносно переважання симпатичних впливів [10]. Це призводить до порушення адаптивних процесів у людей похилого віку, з огляду на важливу роль автономної регуляції в адаптації організму до різних стресових впливів, зокрема, гіпоксичних [11]. Проте, досі не з'ясованими залишаються питання стану автономної нервової регуляції, її реакції на дозовану гіпоксію та зв'язок з порушеннями гомеостазу глюкози у людей похилого віку із ІР. Тому **метою** дослідження було з'ясувати стан автономної нервової регуляції та її реакцію на дозовану гіпоксію у людей похилого віку з інсулінорезистентністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 55 людей похилого віку (60–74 роки) з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ), наявність якої встановлювали за результатами стандартного глюкозотолерантного тесту (СГТТ) [12]. В якості групи контролю обстежено 30 практично здорових людей похилого віку (60–74 роки) зі збереженою толерантністю до глюкози (ЗТГ), у яких за результатами СГТТ не було виявлено порушень вуглеводного обміну.

Дослідження проводилося у відповідності з затвердженими етичними рекомендаціями. Участь в дослідженні була добровільною, всі обстежувані отримали детальну інформацію про дослідження і підписали інформовану згоду. Процедури дослідження, інформація для пацієнта, форма інформованої згоди були погоджені комісією з питань етики клінічного сектору ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Концентрацію глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на аналізаторі BTS-330 з використанням реагентів «Глюкоза» (Bio LATEST Lachema Diagnostica), а рівень інсуліну в плазмі крові імуноферментним методом з використанням набору DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Індекс ІР

(НОМА-ІР) визначали загальноприйнятим розрахунковим методом [13].

Для визначення реакції організму на дозовану гіпоксичний вплив проводили гіпоксичну пробу із вдиханням гіпоксичної газової суміші з вмістом 12% кисню протягом 20 хв за допомогою апарату «Гіпотрон» (НТУУ «Київський політехнічний інститут ім. І. Сікорського»). Сатурацію крові (SpO_2) реєстрували за допомогою монітора «ЮМ-300» фірми «ЮТАС» (Україна) протягом 5 хв дихання повітрям, 20 хв дихання гіпоксичною сумішшю і 5 хв після переходу на дихання повітрям. Ступінь зниження SpO_2 під час проведення гіпоксичної проби відображає здатність організму протистояти гіпоксичному впливу, тобто характеризує стійкість до гіпоксії [14]. Варто зазначити, що вдихання гіпоксичної газової суміші із вмістом 12% кисню протягом 20 хв цілком безпечно для людини [15].

Регуляцію АНС досліджували методом аналізу варіабельності ритму серця (ВРС) за допомогою монітора фірми «ЮТАС» (Україна) відповідно до міжнародних стандартів [11]. Для аналізу хвильової структури серцевого ритму використовували метод розрахунку спектра потужності, що базується на швидкому перетворенні Фур'є.

Розраховували потужність компонентів серцевого ритму у двох діапазонах частот: 0,15–0,4 Гц (високочастотні коливання, HF), 0,04–0,15 Гц (низькочастотні коливання, LF). Розрахунок спектра проводили у вихідному стані при диханні повітрям та на висоті гіпоксичного навантаження. Відповідно до загальноприйнятих уявлень потужність HF-коливань відображає парасимпатичну активність, потужність LF-коливань — барорефлекторну активність, а відношення LF/HF є показником симпато-вагусного балансу.

Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 7.0 for Windows». Вивчені показники мали розподіл, близький до нормального. Розраховували середні значення показників (M), їх помилки (m). Відмінності середніх величин показників в групах оцінювали за критерієм Стьюдента. Проводили кореляційний аналіз за Пірсоном. Критичним рівнем статистичної значущості приймали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В умовах нормоксії у людей похилого віку із ПТГ, в порівнянні з людьми із ЗТГ, спостерігалось деяке зниження вагусної активності. Але ці зміни були статистично не достовірні. Про це свідчить показник HF, який відображає стан парасимпатичної ланки АНС (табл. 1).

В той же час, як показали проведені дослідження, була встановлена більш значна

активність симпатичних впливів у людей із ПТГ порівняно з людьми із ЗТГ (див. табл. 1). Це знаходить відображення у переважанні симпатовагального індексу у людей похилого віку із ПТГ. Інші дослідники також відзначали це явище при ІР [7, 11].

Як відомо, підвищення активності симпатичного відділу АНС внаслідок активації системи гіпофіз-наднирники пов'язано

Таблиця 1

Показники спектрального аналізу варіабельності ритму серця людей похилого віку з порушеною та збереженою толерантністю до глюкози, (M ± m)

| Показник | Люди із ЗТГ | Люди із ПТГ |
|------------------------------------|----------------|-----------------|
| LF при нормоксії, мс ² | 262 ± 29 | 295 ± 47 |
| LF при гіпоксії, мс ² | 221 ± 40 | 223 ± 41 |
| ΔLF, мс ² | -41 ± 12 | -72 ± 21 |
| HF при нормоксії, мс ² | 207 ± 35 | 193 ± 37 |
| HF при гіпоксії, мс ² | 122 ± 32 | 95 ± 25 |
| ΔHF, мс ² | -85 ± 18 | -98 ± 25 |
| VLF при нормоксії, мс ² | 833 ± 65 | 834 ± 91 |
| VLF при гіпоксії, мс ² | 715 ± 71 | 688 ± 65 |
| ΔVLF | -118 ± 41 | -146 ± 55 |
| LF/HF при нормоксії | 1,26 ± 0,05 | 1,53 ± 0,04* |
| LF/HF при гіпоксії | 1,81 ± 0,07 | 2,35 ± 0,11* |
| Δ(LF/HF) | 0,55 ± 0,01 | 0,82 ± 0,02* |
| SpO ₂ при нормоксії, % | 95,66 ± 0,14 | 95,41 ± 0,15 |
| SpO ₂ при гіпоксії, % | 80,74 ± 0,14 | 78,47 ± 0,16* |
| ΔSpO ₂ , % | -14,92 ± 0,13 | -16,94 ± 0,11* |
| Δ(LF/HF)/ΔSpO ₂ | -0,036 ± 0,001 | -0,048 ± 0,002* |

Примітки:

всі зсуви достовірні, p < 0,05;

* — відмінності достовірні порівняно з показниками людей із ЗТГ, p < 0,05, Δ — зсув при гіпоксії.

з ризиком виникнення серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань [11]. Тому виявлений дисбаланс АНС з відносним переважанням симпатичних впливів у людей похилого віку із ПТГ має несприятливе прогностичне значення.

Виникає питання, чи може бути пов'язано підвищення симпатичної активності зі станом вуглеводного обміну? Дані деяких дослідників показують, що активація симпатичної ланки АНС супроводжується гіперглікемією та гіперінсулінемією [16]. Тобто можна вважати, що існує зв'язок між підвищенням активності симпатичних впливів та ІР. Нами було проведено кореляційний аналіз, який дозволив встановити наявність хоч і слабкого, але статистично значимого кореляційного зв'язку між показниками вуглеводного обміну та станом симпатичного відділу АНС у людей похилого віку із ПТГ (рис. 1 та 2).

Вищезазначене підтверджується достовірністю кореляційного зв'язку між симпатовагальним індексом з одного боку, та концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ та індексом НОМА-ІР, з іншого боку, у людей похилого віку із ПТГ. Водночас у людей похилого віку із ЗТГ таких залежностей виявлено не було.

При цьому, як видно із таблиці, у людей похилого віку із ПТГ, порівняно з людьми із ЗТГ, потужність коливань серцевого ритму дуже низької частоти істотно не змінювалася (див. табл. 1). Це, скоріше за все, обумовлено меншими змінами гуморальної регуляції, порівняно з нервово-рефлекторною. Провідну роль нервової регуляції, порівняно з гуморальною, в стимуляції інсулярного апарату при порушенні гомеостазу глюкози було показано в дослідженнях Нара М., 2016 [17].

Реакція АНС на гіпоксію. У відповідь на дозовану гіпоксію у людей похилого віку як з ПТГ, так і ЗТГ спостерігається зниження потужності всіх спектральних компонент ВРС (див. табл. 1). Проте зміни різних спектральних компонент були нерівномірними. Це призводило до відносного переважання симпатичної активності, що проявлялося зміщенням симпатовагального балансу у бік переважання симпатичного відділу АНС. Такі зміни АНС є характерними для стану стресу та спрямовані на розвиток компенсаторних реакцій — збільшення ЧСС, хвилинного об'єму кровообігу, периферичної вазоконстрикції. Це викликає адаптацію організму на клітинному та органному рівні [18].

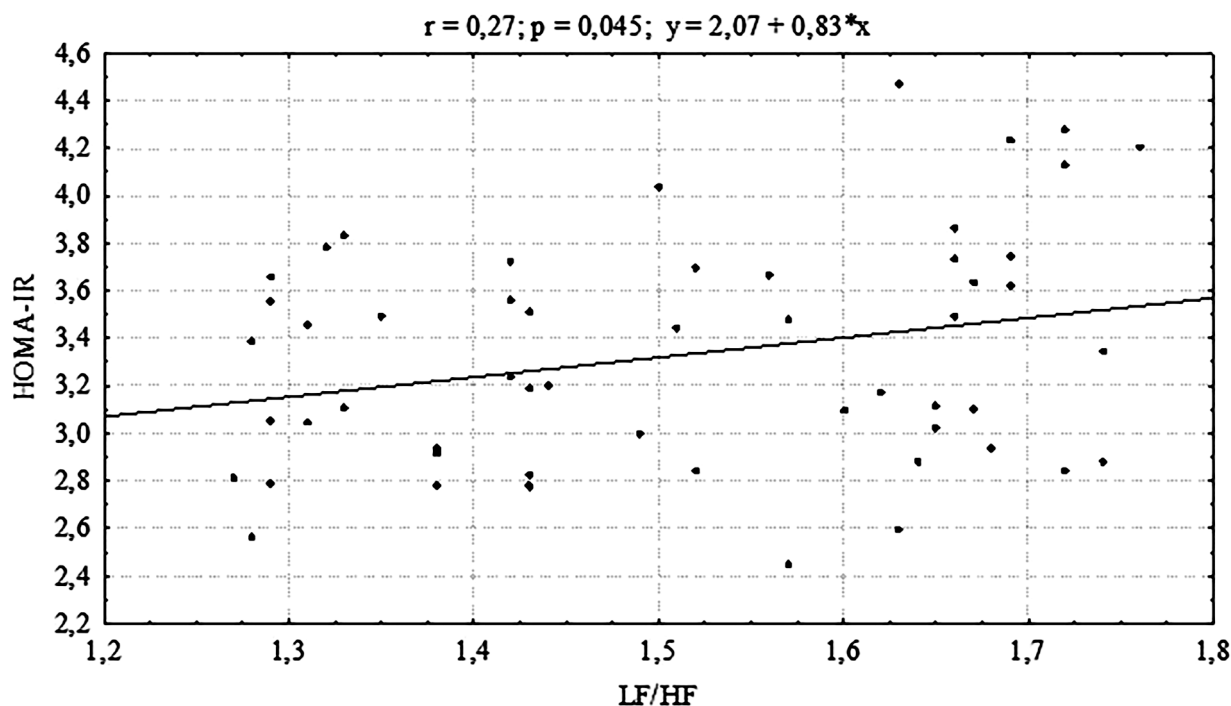


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між індексом НОМА-ІР та симпатовагальним індексом у людей похилого віку із ПТГ.

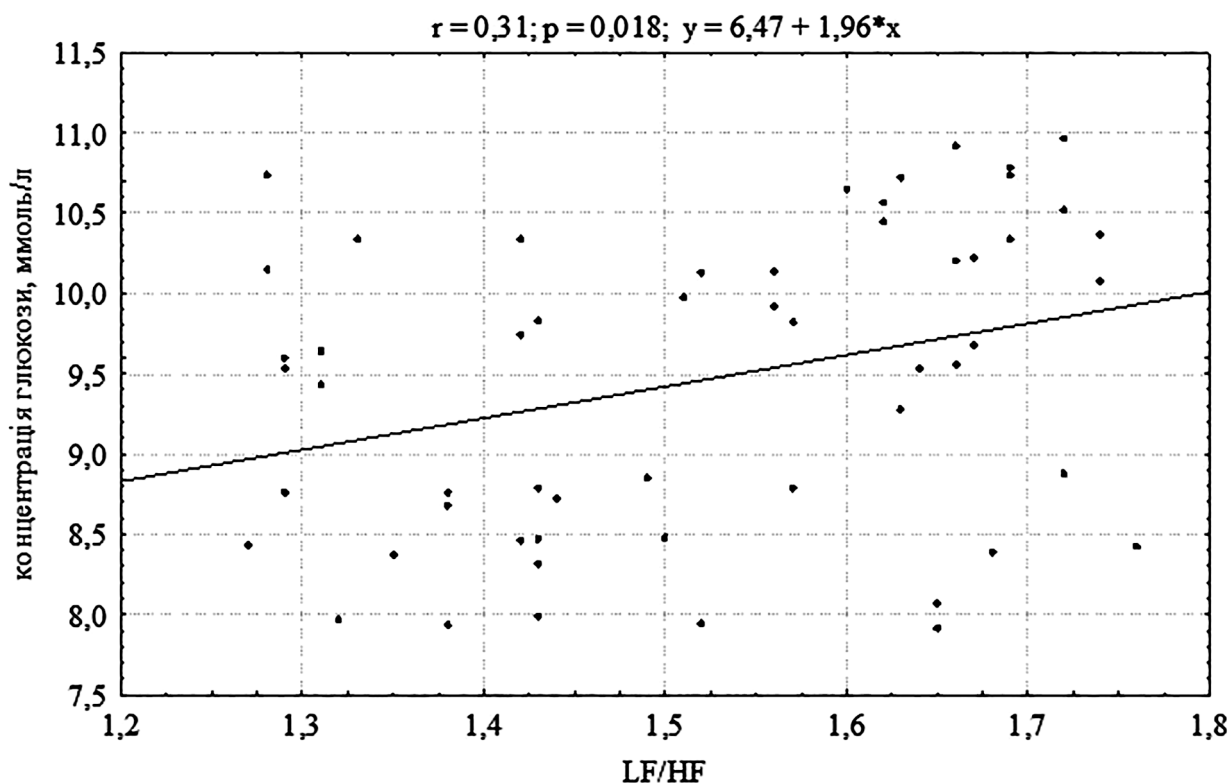


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ та симпатовагальним індексом у людей похилого віку із ПТГ.

Проведений аналіз виявив відмінності реакції регуляції АНС на гіпоксію у людей похилого віку залежно від наявності порушення толерантності до глюкози. Це проявлялося більш значною відносною активацією симпатичної ланки АНС у людей похилого віку при порушенні толерантності до глюкози в умовах дозованої гіпоксії. Отримані відмінності можуть бути пояснені більшим зниженням сатурації крові при

гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ. В той же час, аналіз отриманих даних дозволив виявити більш значну реакцію на гіпоксію з боку симпатичного відділу АНС у цих людей. Підтвердженням цьому є достовірна різниця у людей із ЗТГ та ПТГ співвідношення $\Delta(LF/HF)/\Delta SpO_2$, яке дозволяє оцінити ступінь зниження симпатовагального індексу у перерахунку на зсуви SpO_2 (див. табл. 1).

ВИСНОВКИ

1. При порушенні толерантності до глюкози у людей похилого віку розвивається більш значна активація симпатичного відділу автономної нервової системи.
2. У людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози існує взаємозв'язок між підвищенням симпатичної активності та інсулінорезистентністю.
3. При розвитку порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку за умов дозованої гіпоксії спостерігається більш значна активація симпатичної ланки автономної нервової системи як відповідь на більш значне зниження сатурації крові (більш значну артеріальну гіпоксемію).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. *NatRevEndocrinol* 2021;17(9): 534-548. doi: 10.1038/s41574-021-00512-2.
- Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. *J Cardiovasc DevDis* 2019;6(2): 19. doi: 10.3390/jcdd6020019.
- DeVegt F, Dekker JM, Jager A, et al. *JAMA*. 2001;285: 2109-2113.
- Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15: 441-449. doi: 10.1016/j.numecd.2005.06.010.
- Feldstein C, Julius S. *J Am Soc Hypertens* 2009;3: 353-365. doi: 10.1016/j.jash.2009.10.001
- Agashe S, Petak S. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2018;14(4): 251-256. doi: 10.14797/mdej-14-4-251.
- Bahreman M, Shahebrahimi K, Seyed F, Montazeri N. *Revista Latino Americana de Hipertension* 2019;14(3): 328-331.
- Chen W, Leo S, Weng C, et al. *Herz* 2015;40: 190-196. doi: 10.1007/s00059-014-4072-7.
- Limberg JK, Soares RN, Padilla J. *Curr Diab Rep* 2022; 22: 169-175. doi: 10.1007/s11892-022-01456-1
- Miller AJ, Arnold AC. *Peptides* 2022;150: 170733. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170733.
- Botsva N, Naishtetik I, Khimion L, Chernetchenko D. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40(11): 1269-1278. doi: 10.1111/pace.13180.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American diabetes association. *Diabetes Care* 2004; 27(1): S62-S69. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- McAuley KA, Williams SM, Mann JI. *DiabetesCare* 2001;24: 460-464.
- Patent 7845 UA. Sposib визначennja stijkosti organizmu ljudini do gipoksii.
- Krivoshhekov SG, et al. *Fiziologijacheloveka* 2014;40(6): 34-45.
- daSilva AA, doCarmo JM, Li X, et al. *Can J Cardiol* 2020;36(5): 671-682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066.
- Hara M, Fowler JL, Bell GI, et al. *Diabetes Metab* 2016; 42(3): 157-161. doi: 10.1016/j.diabet.2016.01.001.
- Sander M. *Adv Exp Med Biol* 2016;903: 375-393. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_25.

ЗВ'ЯЗОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ В УМОВАХ ДОЗОВАНОЇ ГІПОКСІЇ В ПОХИЛОМУ ВІЦІ

Асанов Е. О., Шатило В. Б., Гавалко А. В.,
Антонюк-Щеглова І. А., Наскалова С. С., Диба І. А.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна
eoasanov@ukr.net

Актуальність. З віком зростає захворюваність на цукровий діабет та частота виявлення інсулінорезистентності. Важлива роль в процесах порушення вуглеводного обміну належить регуляції автономної нервової системи.

Мета дослідження. З'ясувати стан автономної нервової регуляції та її реакцію на дозовану гіпоксію у людей похилого віку із інсулінорезистентністю.

Матеріали та методи. Обстежено 55 осіб похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози та 30 осіб похилого віку зі збереженою толерантністю до глюкози. Визначали стан регуляції автономної нервової системи при диханні повітрям та при 12% дозованої гіпоксії.

Результати. Вагусна активність в умовах нормоксії у людей похилого віку із порушеною та збереженою толерантністю до глюкози достовірно не розрізнялась. Проте у людей із порушеною толерантністю до глюкози спостерігалась більш значна активність симпатичних впливів. Встановлена наявність статистично значущого прямого кореляційного зв'язку між показниками вуглеводного обміну та станом симпатичного відділу АНС у людей похилого віку із порушенням толерантності до глюкози.

У відповідь на дозовану гіпоксію у людей похилого віку як із порушеною, так і збереженою толерантністю до глюкози спостерігається зниження потужності всіх спектральних компонент варіабельності ритму серця. При цьому нерівномірність зниження різних спектральних компонент варіабельності ритму серця призводила до відносного превалювання симпатичної активності. Проте за умов гіпоксії у людей похилого віку із порушенням толерантності до глюкози відбувалась більш значна відносна активація симпатичної ланки автономної нервової системи.

Висновки. При порушенні толерантності до глюкози у людей похилого віку розвивається більш значна активність симпатичного відділу автономної нервової системи. Встановлено причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням симпатичної активності та інсулінорезистентністю у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози. При розвитку порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку за умов дозованої гіпоксії спостерігається більш значна відносна активація симпатичного відділу автономної нервової системи.

Ключові слова: інсулінорезистентність, автономна нервова система, гіпоксія, старіння.

THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE
AND AUTONOMIC NERVOUS REGULATION IN CONDITIONS OF DOSED HYPOXIA
IN THE ELDERLY

E. O. Asanov, V. B. Shatilo, A. V. Gavalko,
I. A. Antoniuk-Shcheglova, S. S. Naskalova, I. A. Dyba

*SI «Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine
eoasanov@ukr.net*

Background. The incidence of diabetes and the incidence of insulin resistance increases with age. The regulation of the autonomic nervous system plays an important role in the processes of carbohydrate metabolism disorders.

Aim. To find out the state of autonomic nervous regulation and its response to dosed hypoxia in elderly people with insulin resistance.

Materials and methods. 55 elderly people with impaired glucose tolerance and 30 elderly people with preserved glucose tolerance were examined. The state of regulation of the autonomic nervous system was determined during air inhalation and at 12% dosed hypoxia.

Results. Vagus activity in normoxia conditions in elderly people with impaired and preserved glucose tolerance did not reliably differ. However, more significant activity of sympathetic influences was observed in people with impaired glucose tolerance. The existence of a statistically significant direct correlation between indicators of carbohydrate metabolism and the state of the sympathetic division of the ANS in elderly people with impaired glucose tolerance was established.

In response to dosed hypoxia, a decrease in the power of all spectral components of heart rate variability is observed in elderly people with both impaired and preserved glucose tolerance. At the same time, uneven reduction of various spectral components of heart rate variability led to a relative predominance of sympathetic activity. However, under conditions of hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance, there was a more significant relative activation of the sympathetic link of the autonomic nervous system.

Conclusions. When glucose tolerance is impaired in the elderly, more significant activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system develops. A causal relationship between increased sympathetic activity and insulin resistance in elderly people with impaired glucose tolerance was established. In the development of impaired glucose tolerance in the elderly under conditions of dosed hypoxia, the relative activation of the sympathetic division of the autonomic nervous system is more significant.

Key words: insulin resistance, autonomic nervous system, hypoxia, aging.