

## Реакція організму на гостру гіпоксичну пробу у здорових людей і осіб з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чижова, С.С. Наскалова, Є.Д. Осьмак, А.В. Грем'яков, І.А. Антонюк-Щеглова, Г.В. Гавалко, Н.С. Наумчук

ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України", Київ;  
e-mail: vshatilo@ukr.net, vchizhova@ukr.net

*Метою дослідження було з'ясувати особливості реакції організму на гостру гіпоксичну пробу у осіб з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Обстежено 22 здорові особи та 18 осіб з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну віком від 50 до 74 років. Всім проведено гостру гіпоксичну пробу (дихання газовою сумішшю з 12 % кисню тривалістю до 20 хв) з моніторингом сатурації крові ( $SpO_2$ ), частоти дихання, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень; стандартний глюкозолерантний тест (ГТТ) з визначенням концентрації в плазмі глюкози та інсуліну. У хворих виявлено більш значне зниження  $SpO_2$  і менш ефективне функціонування дихальної та серцево-судинної системи при дозованій гіпоксичній пробі, ніж у здорових осіб. Після перерозподілу обстежених залежно від ступеня зниження  $SpO_2$  при дозованій гіпоксичній пробі на підгрупи із задовільною стійкістю до гіпоксії (1-ша підгрупа,  $SpO_2$  більше ніж 80 %) та зі зниженою (2-га підгрупа,  $SpO_2$  80 % або менше) встановлено, що у 2-й підгрупі вміст глюкози натще та через 2 год ГТТ значно вищий, ніж у осіб 1-ї підгрупи. Отримані результати свідчать про наявність взаємозв'язку реакції організму на гіпоксію, зокрема ступеня артеріальної гіпоксемії при гострій гіпоксичній пробі та показників глікемії натще і при стандартному ГТТ. Хворі з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну характеризуються більш низькою стійкістю до гіпоксичної гіпоксії.*  
*Ключові слова:* переддіабетичні порушення вуглеводного обміну; глюкозолерантний тест; інсулінорезистентність; гіпоксія.

### ВСТУП

Нині в світі нараховують близько 314 млн. осіб з переддіабетичними порушеннями (глікемії натще та толерантності до глюкози) вуглеводного обміну і за прогнозами їх чисельність збільшиться майже в 1,5 раза [1]. З віком зростає частота виявлення не лише переддіабетичних порушень (від 8,8% у чоловіків і 11% у жінок середнього віку до 24,3% у чоловіків і 34,7% у жінок старших за 85 років), а і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [2, 3]. За даними епідеміологічних досліджень, у групі пацієнтів з переддіабетом перехід в ЦД 2-го типу в середньому становить 5% на рік (від 3,6 до 8,7%) [3]. Крім того, передді-

абетичні порушення є значущим фактором ризику серцево-судинних захворювань [3, 4]. Тому актуальною є розробка та впровадження методів їх корекції у людей літнього віку. Відомо, що з віком зростає чутливість і знижується стійкість організму до нестачі кисню: знижується вміст вільного кисню в тканинах та підвищується - недоокиснених продуктів в організмі, зростає поглинання кисню з гіпероксичних газових сумішей, активуються реакції гліколізу [5, 6]. При гіпоксії в старечому віці тканини перебувають в більш несприятливих умовах, що викликає включення компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку гомеостазу. Проте при збільшенні інтенсивності гіпоксичного

© О.В.Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чижова, С.С. Наскалова, Є.Д. Осьмак, А.В. Грем'яков, І.А. Антонюк-Щеглова, Г.В. Гавалко, Н.С. Наумчук

впливу компенсаторні реакції в старості є недостатніми для підтримки кисневого постачання тканин, що призводить до зменшення парціального тиску кисню ( $pO_2$ ) нижче від критичного рівня [7, 8].

Таким чином, дані літературних джерел та результати власних досліджень свідчать, з одного боку, про наявність зниженої стійкості до гіпоксії у людей літнього віку [9-12]. З іншого боку, значно частіше виявляються переддіабетичні порушення вуглеводного обміну. Однак в літературі відсутні дані про зв'язок між станом вуглеводного обміну та реакцією організму на гіпоксію, а також між стійкістю до гіпоксії та розвитком переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у людей літнього віку.

Мета нашого дослідження - з'ясувати особливості реакції організму на гостру гіпоксичну пробу у осіб з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну.

## МЕТОДИКА

Клінічне дослідження проведено відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Програма дослідження, інформація для пацієнта і форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті і ухвалені на засіданні комісії з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 9 від 11 червня 2013 р.). Своє добровільне рішення про участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди. Практично здорові люди віком від 50 до 74 років були госпіталізовані в клініку ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», де їм проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, оральний глюкозотолерантний тест, гостру гіпоксичну пробу.

Переддіабетичні порушення вуглеводного обміну виявляли стандартним глюкозотолерантним тестом (ГТТ) за методикою ВООЗ

(WHO Consultation, 1999) та Американської асоціації з вивчення цукрового діабету (American Diabetes Association/ADA, 1997) [13]. Дослідження проводили на фоні не менш ніж 3-денної звичайної (лікарняної) дієти (вміст вуглеводів 250-300 г) і звичайної фізичної активності. Перший забір венозної крові для визначення вмісту глюкози здійснювали вранці натще після 10-14-ї години нічного голодування. Потім обстежуваний протягом 3 хв випивав 75 г глюкози, розчиненої в 250 - 300 мл води, забір венозної крові повторювали через 30, 60 та 120 хв.

Вміст глюкози сироватки крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS – 330, використовуючи реагенти «Глюкоза» набору «Bio LATEST Lachema Diagnostica. Референтні концентрації глюкози, виміряні в сироватці крові цим методом, становлять 4,2-6,2 моль/л.

Відповідно до рекомендацій ADA (1997) толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо її вміст у плазмі венозної крові через 2 год після навантаження був менше ніж 7,8 ммоль/л. Якщо він був менше ніж 7,0 ммоль/л, але через 2 год перебував у межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як порушення толерантності до глюкози (ПТГ) незалежно від віку обстежених [13].

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали ртутним сфігмоманометром Erkameter 3000 (Німеччина) на плечовій артерії на обох руках тричі з інтервалом більше ніж 1 хв відповідно до рекомендацій ESH у стані спокою після 5-хвилинного відпочинку. Визначали середнє арифметичне значення цього показника.

Вміст інсуліну в плазмі крові досліджували імуноферментним методом використовуючи набір DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Для визначення інсулінорезистентності (IP) застосовували метод розрахунку його індексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою [14]:

$HOMA-IR = (\text{вміст глюкози плазми нат-}$

ще, ммоль/л × вміст інсуліну плазми натще, мкМО/мл) / 22,5. Цей індекс тісно корелює із результатами еуглікемічного clamp-тесту. Значення індексу НОМА-IR 2,77 ум.од. та більше є одним із широко застосовуваних у клінічних дослідженнях маркерів інсуліно-резистентності.

Для оцінки реакції організму на гіпоксичний стимул не раніше ніж через 24 год після ГТТ проводили гостру гіпоксичну пробу: вранці, через 2-3 год після сніданку. Тривалість гіпоксичного впливу була 20 хв, вихідного і відновлювального періодів – по 5 хв. Стан ізокапічної 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 гострої гіпоксичної проби щохвилини визначали рівень SpO<sub>2</sub>, кожні 2 хв реєстрували частоту дихання, частоту серцевих скорочень та АТ. Забори венозної крові для визначення в плазмі вмісту глюкози та інсуліну проводили безпосередньо перед та на 18-20-й хвилині гіпоксичної проби. Сатурацію крові (SpO<sub>2</sub>) реєстрували за допомогою монітора «ЮМ-300» фірми «ЮТАС» (Україна) пульсоксиметричним методом.

Враховуючи те, що показники мали розподіл, наближений до нормального, результати тесту наведено у форматі M±m. Їх статистичну обробку виконували за допомогою програми Statistica 6,0 for Windows (“StatSoft”, США). Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою критерію t Стьюдента. Різниця вважалася значимими при P<0,05 [15].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До групи з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну відібрано 18 осіб, у яких концентрація глюкози в плазмі натще була в межах від 5,6 до 6,9 ммоль/л (ізольоване порушення глікемії натще) та /або через 120 хв ГТТ становила від 7,8 до 11 ммоль/л (порушення толерантності до глюкози). До групи здорових людей увійшли 22 особи, у яких концентрація глюкози в плазмі натще була менше ніж 5,6 ммоль/л, а через 120 хв ГТТ менше ніж 7,8 ммоль/л (табл. 1).

Групи не відрізнялися за віком, співвідношенням кількості чоловіків і жінок, масою тіла, індексом маси тіла, обхватом талії. Водночас у групі з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну концен-

Таблиця 1. Характеристика груп обстежених людей

Показники	Здорові люди (n=22)	Люди з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну (n=18)
Вік, роки	64,7±2,7	60,8±2,8
Маса тіла, кг	83,3±4,3	79,6±3,3
Індекс маси тіла, кг·м <sup>-2</sup>	29,6±0,9	29,2±0,6
Обхват талії, см	98,0±2,6	93,9±1,7
Концентрація глюкози в плазмі крові, ммоль·л <sup>-1</sup>		
натще	4,8±0,2	5,8±0,2 *
через 30 хв глюкозо-толерантного тесту (ГТТ)	7,5±0,4	7,7±0,6
через 60 хв ГТТ	6,5±0,5	8,5±0,9 *
через 120 хв ГТТ	5,0±0,3	8,1±0,8 *
Площа під кривою концентрації глюкози, ммоль·л <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup>	709±44	962±62 *
Концентрація інсуліну в плазмі крові, мкОД · мл <sup>-1</sup>		
натще	8,8±0,6	11,7±3,2
через 120 хв глюкозо-толерантного тесту	11,4±1,5	43,3±14,3 *
Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, ум. од.	1,9±0,1	3,4±0,6 *

Примітка. Тут і в табл.2 і 5 \* P < 0,05 порівняно із здоровими людьми.

трація глюкози натще та через 60 і 120 хв стандартного ГТТ була статистично значимо вища порівняно зі здоровими людьми. Також групи відрізнялися за показниками площі під кривою концентрації глюкози, концентрації інсуліну в плазмі та індексу інсулінорезистентності, які також були вищі у хворих осіб.

Слід відмітити відмінності між групами стосовно змін  $SpO_2$  під час проведення гострої гіпоксичної проби (табл.2). Так, у осіб з переддіабетичними порушеннями вже на 10-й хвилині гіпоксії спостерігався вірогідно нижчий рівень цього показника порівняно зі здоровими. Надалі ці відмінності посилилися, на що вказують значення  $SpO_2$  на 16-й та 20-й хвилинах гіпоксичної проби. Після її припинення у хворих спостерігалось повільніше відновлення цього показника до початкового рівня. Отримані результати свідчать про більш низьку стійкість організму до впливу гіпоксичної гіпоксії у обстежених з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну.

Гостра гіпоксія не впливала на концентрацію глюкози та інсуліну в плазмі крові в обох групах обстежених (табл. 3).

Приріст показників гемодинаміки у відповідь на гостру гіпоксичну пробу був однаковий в обох групах обстежених (табл. 4), проте на 5-й хвилині відновного періоду систолічний і діастолічний АТ, частота серцевих скорочень у осіб з переддіабетичними порушеннями були вищими, ніж у здорових. Крім того, у них реакція на дозовану гіпоксію

відрізнялася більш значним приростом частоти дихання та відсутністю нормалізації на 5-й хвилині відновного періоду.

Таким чином, отримані результати вказують на меншу стійкість організму до впливу гіпоксії у хворих з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Про це свідчить більш значне зниження  $SpO_2$  та менше ефективне функціонування дихальної і серцево-судинної системи при гострій гіпоксичній пробі.

Враховуючи дані наших попередніх досліджень, люди літнього відрізняються індивідуальними особливостями реакції на гостру гіпоксичну пробу, тобто мають різну стійкість організму до гіпоксії. Для розмежування обстежених на групи з задовільною та зниженою стійкістю організму до гіпоксії використано такий критерій, як значення  $SpO_2$  на 20-й хвилині дозованої гіпоксичної проби [12, 13]. У підгрупу із задовільною стійкістю до гіпоксичної гіпоксії включені 26 осіб, у яких у цей період рівень  $SpO_2$  перевищував 80 %, із зниженою - 14 обстежених, у яких  $SpO_2$  була 80 % або менше (табл. 5).

Слід відмітити, що у осіб зі зниженою стійкістю до гіпоксії концентрація глюкози в плазмі крові значно вища як натще ( $P<0,05$ ), так і під час проведення стандартного ГТТ, особливо на його 120-й хвилині ( $P<0,05$ ), що свідчить про наявність порушеної толерантності до глюкози. Відповідно у цих обстежених достовірно більша площа під

Таблиця 2. Динаміка показника сатурації крові (%) при гострій гіпоксичній пробі (12 % кисню) у здорових і хворих людей ( $M\pm m$ )

Схема дослідження	Здорові люди (n=22)	Люди з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну (n=18)
До гіпоксичної проби	98,2±0,3	98,3±0,3
Під час виконання гіпоксичної проби		
6 хв	91,5±1,5	89,4±2,0
10 хв	89,0±1,7	83,5±2,2 *
16 хв	88,5±2,4	81,1±1,3 *
20 хв	85,2±2,8	79,1±1,5 *
Через 5 хв після припинення гіпоксичної проби	99,0±0,2	94,3±3,7

**Таблиця 3. Динаміка концентрації глюкози та інсуліну в плазмі крові при гострій гіпоксичній пробі (12 % кисню) у здорових і хворих людей (M±m)**

Показники	Здорові люди (n=22)	Люди з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну (n=18)
Глюкоза, ммоль·л <sup>-1</sup>		
до гіпоксичної проби (ГП)	4,9±0,5	5,7±0,5
на 18-20-й хвилині ГП	4,9±0,4	5,4±0,4
Інсулін, мкОД·мл <sup>-1</sup>		
до гіпоксичної проби (ГП)	5,2±0,8	6,0±0,7
на 18-20-й хвилині ГП	4,5±0,6	5,8±0,3

кривою концентрації глюкози. З іншого боку, люди із зниженою стійкістю до гіпоксії крім підвищеного вмісту глюкози мали вищу концентрацію інсуліну в плазмі крові, особливо на 120-й хвилині ГТТ, що у поєднанні з підвищеним індексом НОМА вказує на наявність інсулінорезистентності.

У всіх обстежених із задовільною стійкістю до гіпоксії переддіабетичні порушення

вуглеводного обміну були виявлені лише у 5 осіб (19,2%), а саме: глікемії натще – у 3 (11,5%), толерантності до глюкози - у 2 (7,7%), їх поєднання – не виявлено в жодного обстеженого. Водночас серед 14 обстежених зі зниженою стійкістю організму до впливу гіпоксичної гіпоксії переддіабетичні порушення спостерігалися значно частіше – 11 осіб ( 78,6 %), 4 (28,6%), 4 (28,6%), їх поєд-

**Таблиця 4. Динаміка частоти дихання, артеріального тиску та частота серцевих скорочень при гострій гіпоксичній пробі (12 % кисню) у здорових і хворих людей (M±m)**

Показники	Здорові люди (n=22)	Люди з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну (n=18)
Частота дихання, хв <sup>-1</sup>		
до гіпоксичної проби (ГП)	15,2±1,0	13,8±1,5
наприкінці ГП	20,7±2,2 *	25,2±2,4 **
абсолютний приріст	5,5±2,3 *	11,4±2,8 **
на 5-й хвилині після ГП	15,5±3,2	19,0±2,0 *
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.		
до ГП	122,7±4,7	122,9±4,4
наприкінці ГП	137,8±7,6 *	138,7±6,8 *
абсолютний приріст	14,9±7,2 *	15,8±7,4 *
на 5-й хвилині після ГП	120,0±4,1	132,0±4,8 ***
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.		
до ГП	80,8±3,8	78,2±3,0
наприкінці ГП	94,1±6,6 *	90,1±5,3 *
абсолютний приріст	14,7±6,9 *	11,9±5,7 *
на 5-й хвилині після ГП	76,0±4,0	83,0±2,1 *
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>		
до ГП	65,5±2,3	73,6±1,9 ***
наприкінці ГП	71,5±2,2 *	80,7±2,0 ***
абсолютний приріст	6,0±2,5 *	7,1±2,4 *
на 5-й хвилині після ГП	67,8±3,2	71,0±3,6

\* P<0,05; \*\* P<0,01 вірогідність зрушення показника при дозованій гіпоксії, \*\*\* P < 0,05 вірогідність відмінностей між групами.

нання – у 3 (21,4%) відповідно.

Концентрації глюкози та інсуліну в плазмі крові не змінилися під час проведення гіпоксичної проби як у осіб із задовільною, так і зі зниженою стійкістю до гіпоксії. Тобто однократний сеанс гострої гіпоксичної гіпоксії (дихання 12% кисню протягом 20 хв) не впливає на стан вуглеводного обміну. Це можна пояснити тим, що за такий короткий відрізок часу ще не відбувається активації генетичних механізмів регуляції, зокрема посилення експресії фактора, індукованого гіпоксією (HIF), який сприяє зниженню вмісту глюкози в крові посиленням її транспорту через судинний ендотелій [16, 17].

Водночас сеанси періодичної гіпоксії посилюють загальну неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів навколишнього середовища, внаслідок чого вони широко використовуються як засіб підвищення фізіологічних можливостей організму [18, 19].

Вплив короткотривалих сеансів гіпоксії проявляється в адаптації до неї самої. У разі короткотривалого гіпоксичного впливу основну роль в адаптації відіграють рефлексорні фізіологічні реакції, спрямовані на підтримання швидкості поетапної доставки кисню.

Проте значна за вираженістю періодична гіпоксія (синдром нічного апное) призводить до дисфункції β-клітин підшлункової залози (порушення базальної секреції інсуліну), підвищення резистентності до інсуліну, зниження толерантності до глюкози, зміни метаболізму глюкози в печінці [20]. Після усунення нічного апное та зумовленої ним гіпоксії вміст глюкози натще нормалізувався, але порушення толерантності до неї, інсулінорезистентність і порушення функції β-клітин зберігалися.

У процесах адаптації організму до впливу гіпоксії важлива роль належить киснечутливому протеїновому комплексу, що має транскрипційну активність – HIF, котрий вважається

**Таблиця 5. Показники сатурації крові та вуглеводного обміну в підгрупах обстежених з задовільною (1-ша підгрупа) і зниженою стійкістю організму до впливу гострої гіпоксичної гіпоксії (2-га підгрупа), (M±m)**

Показники	1-ша підгрупа (n=24)	2-га підгрупа (n=16)
Сатурація крові, %		
до гіпоксичної проби (ГП)	98,1±0,3	98,1±0,4
на 6-й хвилині ГП	90,5±1,4	84,8±2,0 *
на 10-й хвилині ГП	86,6±1,5	80,3±1,0 *
на 16-й хвилині ГП	86,3±1,3	79,7±2,1 *
на 20-й хвилині ГП	83,3±0,4	77,3±1,1 *
Концентрація глюкози в плазмі крові, ммоль·л <sup>-1</sup>		
натще	4,8±0,2	5,6±0,3 *
через 30 хв глюкозо-толерантного тесту (ГТТ)	7,9±0,4	8,2±0,8
через 60 хв ГТТ	7,1±0,6	8,9±0,9
через 120 хв ГТТ	5,2±0,5	8,0±1,0 *
Площа під кривою концентрації глюкози, ммоль·л <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup>	765±49	977±89 *
Концентрація інсуліну в плазмі крові, мкОД·мл <sup>-1</sup>		
натще	8,3±0,8	16,7±6,5
через 120 хв ГТТ	9,8±1,9	70,2±21,7 *
Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, ум. од.	1,8±0,2	4,6±1,9
Концентрація глюкози в плазмі крові, ммоль·л <sup>-1</sup>		
до ГП	5,1±0,6	5,7±0,5
на 20-й хвилині ГП	5,3±0,6	5,2±0,3
Концентрація інсуліну в плазмі крові, мкОД·мл <sup>-1</sup>		
до ГП	5,2±0,8	6,1±0,7
на 20-й хвилині ГП	5,0±0,6	5,4±0,5

провідним транскрипційним регулятором генів ссавців, відповідальних за реакцію на нестачу кисню. Він активується в фізіологічно важливих місцях регуляції кисневих шляхів, забезпечуючи швидкі й адекватні відповіді на гіпоксичний стрес [21]. За умов гіпоксії посилюється утворення HIF, який, в свою чергу, запускає експресію таких гіпоксизалежних генів, як еритропоетин (EPO) і судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). Активація HIF, в свою чергу, покращує секрецію інсуліну і підвищує толерантність до глюкози [21, 22]. У осіб з генетично зумовленим еритроцитозом, наприклад у мешканців Чувашії, цей показник підвищений навіть за умов нормоксії, що викликає посилення синтезу еритропоетину [21]. Вміст глюкози в крові і глікозильованого гемоглобіну у них ймовірно нижчий порівняно з особами без такого генетичного дефекту. Цей факт можна розглядати як доказ того, що підвищений вміст HIF істотно впливає на стан вуглеводного обміну, зменшуючи вміст глюкози в крові [24].

Незважаючи на зацікавленість фахівців різних спеціальностей проблемою стійкості організму до гіпоксії, питаннями підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії, їх вирішення потребує проведення подальших досліджень. Відрізняються дані, отримані в експерименті, з дослідженнями клінічних проявів станів, що супроводжуються «шкідливим» впливом гіпоксії (нічне апное, гірська хвороба, цукровий діабет 2-го типу тощо). Майже відсутні праці, в яких би вивчався зв'язок між стійкістю організму до впливу гіпоксії та станом вуглеводного обміну, а також вплив інтервальної короткотривалої гіпоксії на вуглеводний обмін у людей літнього віку. В нашій роботі ми довели, що у осіб з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну знижена стійкість до гіпоксичної гіпоксії. В свою чергу серед обстежених осіб із зниженою стійкістю до гіпоксичної гіпоксії частіше виявляється гіперглікемія як натще, так і під час проведення стандартного ГТТ. Також обстежені зі зниженою стійкістю до

гіпоксії мали вищу концентрацію інсуліну в плазмі крові, що зумовлювало підвищення індексу НОМА та свідчить про наявність інсулінорезистентності.

Таким чином, обстежені з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну мають більш низьку стійкість організму до впливу гострої гіпоксичної гіпоксії порівняно зі здоровими людьми, на що вказує істотне зниження  $SpO_2$  при дозованій гіпоксичній пробі. У людей зі зниженою стійкістю до гострої гіпоксичної гіпоксії вони визначалися значно частіше, ніж у обстежених із задовільною стійкістю до гіпоксії: порушена глікемія натще спостерігалася у 28,6 та 11,5 % відповідно, порушена толерантність до глюкози - у 28,6 та 7,7 %, а їх поєднання у 22 % осіб зі зниженою стійкістю до гіпоксії. Обстежені із зниженою стійкістю до гіпоксії мали вищу концентрацію інсуліну в плазмі крові, особливо на 120-й хвилині стандартного ГТТ, що у поєднанні з підвищеним індексом НОМА вказує на наявність у них інсулінорезистентності. Обстежені з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну відрізняються від здорових осіб більш значним приростом частоти дихання при гіпоксичній пробі та відсутністю її нормалізації.

#### Подяка

*Дослідження крові з використанням імуноферментних методик проводили в лабораторії патофізіології та імунології ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України" (керівник – акад. НАМНУ Г.М. Бутенко, виконавець – д.м.н. І.М. Пішель).*

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

#### **РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА НА ОСТРУЮ ГИПОКСИЧЕСКУЮ ПРОБУ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ЛИЦ С ПРЕДИАБЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

Целью исследования было выяснить особенности реакции организма на острую гипоксическую пробу у лиц с

предиабетическими нарушениями углеводного обмена. Обследовано 22 здоровых человека и 18 человек с предиабетическими нарушениями углеводного обмена в возрасте от 50 до 74 лет. Всем проведено острую гипоксическую пробу (дыхание газовой смесью с 12% кислорода продолжительностью до 20 мин) с мониторингом сатурации крови ( $SpO_2$ ), частоты дыхания, артериального давления, частоты сердечных сокращений; стандартный глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением концентрации в плазме глюкозы и инсулина. У больных выявлено более значительное снижение  $SpO_2$  и менее эффективное функционирование дыхательной и сердечно-сосудистой системы при дозированной гипоксической пробе, чем у здоровых людей. После перераспределения обследованных в зависимости от степени снижения  $SpO_2$  при гипоксической пробе на подгруппы людей с сохраненной устойчивостью к гипоксии (1-я подгруппа,  $SpO_2$  более 80%) и со сниженной (2-я подгруппа,  $SpO_2$  80% или меньше) установлено, что во 2-й подгруппе концентрация глюкозы натощак и через 2 ч ГТТ значительно выше, чем у лиц 1-й подгруппы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи реакции организма на гипоксию, в частности между степенью артериальной гипоксемии при гипоксической пробе, и показателями гликемии натощак и при стандартном ГТТ. Больные с предиабетическими нарушениями углеводного обмена характеризуются более низкой стойкостью к гипоксической гипоксии.

Ключевые слова: предиабетические нарушения углеводного обмена; глюкозотолерантный тест; инсулинорезистентность; гипоксия.

**O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, V.P. Chyzhova,  
S.S. Naskalova, Ye.D. Osmak, A.V. Gremiakov,  
I.A. Antoniuk-Scheglova, G.V. Gavalko,  
N.S. Naumchuk**

#### **ORGANISM REACTION TO DOSED HYPOXIC HYPOXIA IN THE HEALTHY SUBJECTS AND INDIVIDUALS WITH PREDIABETIC HYDROGEN METABOLISM DISTURBANCES**

To assess organism reaction to dosed hypoxic hypoxia in the human individuals with pre-diabetic hydrogen metabolism disturbances. Altogether 40 subjects, age range 50-74 years, were examined, including 18 persons with pre-diabetic hydrogen metabolism disturbances and 22 essentially healthy subjects. All of them underwent dosed hypoxic test (breathing gas mixture containing 12 % of oxygen during nearly 20 min. The following monitorings were performed: blood saturation ( $SpO_2$ ), breathing rate, arterial blood pressure and heart rate; and standard glucose tolerance test (GTT) for blood plasma glucose and insulin concentration. The patients with pre-diabetic hydrogen metabolism disturbances displayed a more significant decrease of  $SpO_2$  and less effective functioning of the respiratory and cardiovascular systems during dosed hypoxic test compared with the healthy individuals without

hydrogen metabolism disturbances. After redistribution of study subjects relative the degree of  $SpO_2$  decrease at dosed hypoxic test in the subgroup with satisfactory resistance to hypoxia (subgroup 1:  $SpO_2$  more than 80 %) and with reduced (subgroup 2:  $SpO_2$  80 % or less) we have found that the fasting glucose level after 2-hour GTT was significantly higher in subgroup 2 versus subgroup 1. The obtained results indicate the interrelationship between organism reaction to hypoxia, in particular between the degree of arterial hypoxemia during performance of the dosed hypoxic test and the indices of fasting glycemia and at standard GTT. The patients with pre-diabetic hydrogen metabolism disturbances are characterized with lower resistance to hypoxic hypoxia.

Key words: pre-diabetic hydrogen metabolism disturbances; glucose tolerance test; insulin resistance; hypoxia.

*D.F. Chebotarev Institute of Gerontology AMS Ukraine, Kyiv*

#### **REFERENCES**

1. Tian H, Pan C, Lu J. Prevalence and risk factors of hypertension and coronary heart disease in the subjects with abnormal glucose metabolism. *Cien Saude Colet.* 2010;15(1):1073-1080.
2. Stolk RP, Pols HA, Lamberts SW et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145 (1):24-32.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995–2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998;21:1414–31.
4. Diabetes Association. Diabetes and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2004; 27:5–10.
5. Berezovsky VA., Oxygen starvation and ways of correction of a hypoxia. Kiev: Naukova Dumka. 1990; 211 p. [Russian].
6. Kolesnikova EE, Serebrovskaya TV. Age features of reaction of system of breath to a hypoxia and a giperkapniya and exchange of catecholamines at adaptation to a periodic hypoxia. *Archive of clinical and experimental medicine.* 2001;10(2):165-166. [Russian].
7. Chebotarev DF, Korkushko OV, Ivanov LA. About mechanisms of development of a hypoxia at advanced and senile age. Ageing and physiological systems of an organism. 1969: 221-235. [Russian].
8. Smith ML, Decker MJ, Strohl KP. Peripheral and central chemoreflexes operate significantly below the threshold for activation in healthy humans. *Physiologist.* 1992;35:238.
9. Korkushko OV. Significance of respiratory, haemodynamic and tassis factors in development of a hypoxia at advanced and senile age. *Problems of aging and longevity.* 1998; 4: 376-384. [Russian].
10. Asanov EA. Dr. of medical sci. diss. Kiev: In-t of gerontology of AMN of Ukraine Publ. 2008.; 42 p.
11. Korkushko OV, Ivanov LA. Modern ideas of pathogenetic factors of a hypoxia at advanced and senile age. *Vestn. USSR Academy of Medical Sciences.* 1990; (1):41-5.



12. Korkushko OV, Ivanov LA, Chebotarev ND, Pizaruk AV. Peculiarities of the reaction of respiration to hypoxia in aging. *Fiziol Zh.* 2003;49(3): 63-9.
13. Ryden L, Standl E, Bartnik M. 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):88–136.
14. McAuley KA, Williams SM, Mann JI. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001; 24:460-464.
15. Rebrova OYu. Statisticheskyy analysis medical dates application of a package of the applied STATISTICA programs. M: Mediasfera, 2002; 312 p.
16. Meerson FZ. Adaptation to stressorny situations and physical activities. Moscow. 1988; 256 p.
17. Meerson FZ. General mechanism of adaptation and prevention. Moscow, 1973; 366 p.
18. Berezovsky VA, Deynega VG. Physiological mechanisms sanogennykh of effects of mountain climate. Kiev. 1988:224 p.
19. Ushakov IB, Izmerov NF, Bukhtiiarov IV. Methodic approaches using normobaric interval hypoxia and impulse magnetic eld to increase nonspecific and anti-radio resistance in workers of ecologically unfavorable industries. *Med Tr Prom Ekol.* 2005; (2): 11-5.
20. Polak J, Shimoda LA, Drager LF, Undem C, McHugh H, Polotsky VY, Punjabi NM. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL6/J mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep.* 2013; 1;36(10):1483-90; 1490A-1490B.
21. Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(5):843-51.
22. Peng YJ, Yuan G, Ramakrishnan D, Sharma SD, Bosch-Marce M, Kumar GK, Semenza GL, Prabhakar NR Heterozygous HIF-1alpha deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia. *J Physiol.* 2006; 1;577(Pt 2):705-16.
23. McClain DA, Abuelgasim KA, Nourai M, Salomon-Andonie J, Niu X, Miasnikova G, Polyakova LA, Sergueeva A, Okhotin DJ, Cherqaoui R, Okhotin D, Cox JE, Swierczek S, Song J, Simon MC, Huang J, Simcox JA, Yoon D, Prchal JT, Gordeuk VR. Decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin levels in patients with Chuvash polycythemia: a role for HIF in glucose metabolism. *J Mol Med (Berl).* 2013;91(1):59-67.
24. Semenza G. L. O2 - regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol.* 2004; 96 (3):1173–1177.

*Матеріал надійшов  
до редакції 01.02.2015*