

# Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на мікроциркуляторну ланку системи кровообігу та показники вуглеводного і ліпідного обмінів у осіб похилого віку з предіабетом

В.П. Чижова

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *серцево-судинний ризик, предіабетичні порушення, інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування, ліпідний профіль крові, агрегація тромбоцитів, мікроциркуляція*

Актуальною проблемою сьогодення є питання постаріння населення земної кулі. Результати популяційного дослідження ВООЗ з питань глобального старіння і здоров'я дорослого населення (Study on Global Ageing and Adult Health, SAGE) довели, що у всьому світі очікується зростання тривалості життя [33]. Ці дані змушують замислитися: з одного боку, така динаміка позитивна та свідчить про подовження тривалості життя, з іншого боку, слід очікувати зростання залежної від віку патології. Зі збільшенням віку в структурі хвороб населення збільшується частка таких серцево-судинних захворювань (ССЗ), як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, порушення мозкового кровообігу, серцева недостатність, які є головними причинами смерті у світі. Поруч з цим головними чинниками розвитку ССЗ та їх ускладнень є стани, асоційовані з розвитком цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та метаболічним синдромом, які набувають масштабів «неінфекційної епідемії». В Україні станом на 2013 р. зафіксовано 1,04 млн хворих на ЦД (2,45 %) [14]. Щорічно від мікро- і макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу помирає 5,5 % хворих, рівень смертності серед них у 2–4 рази перевищує такий у осіб без порушень вуглеводного обміну, а тривалість життя пацієнтів із ЦД на 7–10 років менша, ніж у осіб без ЦД [12]. Слід

відзначити, що предіабетичні порушення (ізолюване порушення глікемії натще, ізолюване порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та їх поєднання) разом з інсулінорезистентністю (ІР), надлишковою масою тіла і дисліпідемією віднесені до чинників високого серцево-судинного ризику і супроводжують розвиток та клінічний перебіг ССЗ [16, 22, 24].

Усі ці клінічні вияви супроводжуються передчасними морфологічними та функціональними змінами не лише великих судин, а й дрібних резистивних судин, які свідчать про старіння судин та сприяють підвищенню ризику розвитку ускладнень [28]. Експериментальні й клінічні дослідження підтвердили зв'язок між цими змінами, ІР та дисфункцією ендотелію, найбільш виражений у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ожирінням [18, 23]. Відомо, що в осіб похилого віку на тлі морфофункціональних змін розвиваються киснева недостатність і зниження стійкості до гіпоксії [3, 7, 15].

Також доведено, що різні види гіпоксичних тренувань при використанні короткотривалих епізодів гіпоксії є ефективними методами лікування та реабілітації хворих. У клінічній практиці давно застосовуються гіпоксичні тренування в середньо- і високогірних умовах. Проте вплив факторів навколишнього середовища (підвище-

на активність сонячної та іонізуючої радіації, зниження температури навколишнього середовища) обмежував можливість застосування середньо- і високогірної гіпобаричної гіпоксії. Тому започатковано простий метод створення гіпоксії при диханні газовою сумішшю. Показано, що багаторазові короточасні (декілька хвилин) періоди гіпоксичної експозиції 10–12 % O<sub>2</sub> дуже ефективні й підвищують переносність гіпоксії. Але вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (ИНГТ) з метою корекції предіабетичних змін в осіб похилого віку не вивчали. З огляду на це заслуговують на увагу результати експериментальних досліджень. Так, українські вчені вперше повідомили про вплив ИНГТ на відновлення функції ендотелію при експериментальному ЦД: Ю.М. Колесник та співавтори показали, що адаптація до переривчастої гіпоксії сприятливо впливає на вуглеводний обмін у щурів [2, 13, 32]. Зарубіжні дослідники вивчали довгостроковий ефект щоденного 8-годинного впливу помірної гіпоксії (14–15 % O<sub>2</sub>) на толерантність до глюкози і м'язову морфологію щурів [19]. Після 8 тижнів тренувань рівні глюкози та інсуліну в плазмі крові при тесті на толерантність до глюкози значно знизилися, маса епідидимального жиру і маса тіла також були значно нижчими порівняно з контрольною групою при нормоксії. Щільність капілярів і м'язових волокон у камбаловидному м'язі були відповідно на 33 і 35 % вищими, ніж у контрольній групі.

Вищевикладене обґрунтовує доцільність вивчення ИНГТ у лікуванні ожиріння, предіабетичних станів та ЦД 2-го типу. Ймовірно, що застосування ИНГТ може розглядатися як засіб корекції предіабетичних порушень та супутніх порушень, що приведе до зменшення впливу метаболічних факторів ризику. Однак у літературі немає даних про зв'язок між станом вуглеводного обміну та реакцією організму на гіпоксію, а також між стійкістю до гіпоксії та розвитком предіабетичних порушень в осіб похилого віку. З'ясування цих питань має важливе значення для обґрунтування та розроблення методики застосування гіпоксичних тренувань для корекції цих порушень з метою запобігання виникненню ЦД 2-го типу в осіб похилого віку.

Таким чином, окрім соціальної проблеми – зростання кількості ускладнень з боку серцево-судинної системи в осіб похилого віку, існує і медична проблема – виявлення чинників ризику та рання діагностика ССЗ і розроблення запо-

біжних заходів, які попереджають розвиток станів, асоційованих з високим кардіоваскулярним ризиком (ЦД 2-го типу на стадії предіабету). Такій підхід також обумовлений ще й тим, що виявляється низька прихильність пацієнтів похилого віку до терапії, і важливим є пошук шляхів оптимізації лікування [10].

Мета роботи – з'ясувати вплив на мікроциркуляторну ланку судинного русла застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у осіб віком 60 років та старших з предіабетичними порушеннями.

## Матеріал і методи

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 й ухвалені на засіданні комісії з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології імені 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.

Відбір осіб для дослідження проводили співробітники поліклінічного відділення ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (ліцензія АВ № 511829). Особи віком 60 років та старші, яких залучали в дослідження, були планово госпіталізовані в клініку Інституту, де їм проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження.

Предіабетичні порушення виявляли за допомогою стандартного глюкозотолерантного тесту (СГТТ) за методикою ВООЗ (WHO Consultation, 1999) та Американської асоціації з вивчення цукрового діабету (American Diabetes Association (ADA), 1997) [6]. Дослідження проводили на тлі 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 год нічного голодування. Далі 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, вико-

ристовуючи реагенти «Глюкоза» набору Bio LATEST Lachema Diagnostica.

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 вміст глюкози натще 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 ПТГ незалежно від віку обстежених [30].

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали ртутним сфігмоманометром Erkameter 3000 (Німеччина) на плечовій артерії відповідно до рекомендацій Європейського товариства фахівців з гіпертензії у спокійній обстановці після 5-хвилинного відпочинку. Вимірювання проводили на обох руках тричі з інтервалом більше 1 хв. Визначали середнє арифметичне значення показників. До уваги брали вищі рівні АТ.

Дослідження крові з використанням імуноферментних методик проводили в лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Концентрацію кортизолу визначали з використанням набору Cortisol RIA KIT (Immunotech, Чеська Республіка), застосовуючи імунорадіометричний метод.

Вміст інсуліну в плазмі крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина).

Для виявлення IP застосовували розрахунковий метод вираховування індексу інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою [27]:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{вміст глюкози плазми крові натще, ммоль/л} \cdot \text{вміст інсуліну плазми натще, мкОд/мл}) / 22,5.$$

Визначали також індекс функціональної активності бета-клітин підшлункової залози (ФАБ) за формулою, запропонованою D.M. Matthews та співавторами [26]:

$$\text{ФАБ} = (20 \cdot \text{імунореактивний інсулін плазми крові}) / (\text{глікемія натще} - 3,5).$$

Розраховували індекс чутливості до інсуліну (ISI) за формулою [25], запропонованою Matsuda та співавторами:

$$\text{ISI} = 10\,000 / (G_0 \cdot I_0 \cdot G_M \cdot I_M)^{-2},$$

де  $G_0$  – концентрація глюкози в плазмі крові на 0-й хвилині СГТТ (мг/дл);

$I_0$  – концентрація інсуліну в сироватці крові на 0-й хвилині СГТТ (мкОд/мл);

$G_M$  – середня концентрація глюкози з 60-ї до 120-ї хвилини СГТТ (мг/дл);

$I_M$  – середня концентрація інсуліну з 60-ї до 120-ї хвилини СГТТ (мкОд/мл).

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками в сироватці венозної крові натще на автоматичному біохімічному аналізаторі Autolab (Boehringer Mannheim, Німеччина) з використанням реагентів компанії Bio Systems (Іспанія). Рівні ЗХС і ТГ визначали ферментативно-колориметричним методом, ХС ЛПВГ – методом преципітації з фосфорновольфрамовою кислотою, а вміст ХС ЛПНГ розраховували за формулою Friedewald (ХС ЛПНГ = ЗХС – (ХС ЛПВГ + ТГ / 2,2)) [21].

Крім вираховування класичного «холестеринового коефіцієнта атерогенності» А.Н. Климова (відношення різниці між ЗХС та ХС ЛПВГ до ХС ЛПВГ), визначали індекс атерогенності як відношення ЗХС до ХС ЛПВГ [1]. Щоб визначити, чи існує ризик розвитку серцево-судинних захворювань у досліджуваних, розраховували показник серцево-судинного ризику – індекс Кастеллі як відношення ТГ/ХС ЛПВГ та відношення ЗХС до ХС ЛПВГ > 3, що також корелює з розвитком гострих коронарних ускладнень [17].

Стан мікроциркуляції бульбарної кон'юнктиви вивчали із застосуванням телевізійної щільної лампи виробництва Zeiss (Німеччина), з'єднаної з мікроскопом, з наступним кадровим аналізом зображення за допомогою режиму стоп-кадр на персональному комп'ютері в масштабі 1 : 40 мкм та подальшою обробкою даних за допомогою комп'ютерної програми. Одержані шляхом морфометричного аналізу показники системи мікроциркуляції опрацьовували за бальною шкалою [11].

Вивчено стан ендотелію судин на рівні мікроциркуляторного судинного русла. Для цього застосовували методику лазерної доплерівської флоуметрії, що дозволяє реєструвати зміни потоку крові в мікроциркуляторному руслі середньої треті внутрішньої (волярної) поверхні передпліччя і контролювати реакцію мікросудин при функціональних пробах, що використовуються для визначення функціонального стану ендотелію судин.

В основі методу лазерної доплерівської флоуметрії лежить вимірювання доплерівської компоненти в спектрі відображеного лазерного сигналу, який розсіюється на формених елементах крові (еритроцитах) в мікросудинах [9]. Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою, запропонованою О.В. Коркушко та В.Ю. Лішневською [4, 6]. Спочатку вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) на волярній поверхні передпліччя у початковому стані. Далі проводили функціональну пробу із реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хв перетискали судини плеча манжетною, тиск у якій перевищував систолічний АТ обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відбувається зростання кровопостачання тканин унаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин оксиду азоту. В цей період визначали показники максимальної ОШШК та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень. Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Стан судинно-тромбоцитарного гемостазу оцінювали, вивчаючи агрегаційну активність тромбоцитів на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 23 LA («Біола», Росія) турбідиметричним методом. Забір крові для проведення дослідження проводили в силіконову пробірку з 3,8 % розчином цитрату натрію в об'ємному співвідношенні 1 : 9 (кінцева концентрація цитрату в пробірці – 0,38 %). Використовували плазму крові, багату на тромбоцити. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів за кривими світлопропускання. Як індуктори використовували аденозиндифосфат (АДФ) у кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін у кінцевій концентрації 1 мкмоль/л. Також вивчали в'язкість крові, визначаючи її за допомогою ротаційного віскозиметра «АКР-2» (Росія) при швидкостях зсуву 10–200 с<sup>-1</sup> з розрахунком індексу деформування (відношення показника в'язкості крові при швидкості зсуву 100 с<sup>-1</sup> до такого при швидкості зсуву 200 с<sup>-1</sup>) та індексу агрегації еритроцитів (відношення показника в'язкості крові при швидкості зсуву 20 с<sup>-1</sup> до такого при швидкості зсуву 100 с<sup>-1</sup>).

Для оцінки реакції організму на гіпоксичний стимул не раніше ніж через 24 год після СГТТ проводили гостру гіпоксичну пробу з метою визначення індивідуальної резистентності до

гіпоксії. Дослідження проводили вранці, через 2–3 год після сніданку. До курсу тренувань допускалися особи, які задовільно переносили гіпоксію (дихання газовою сумішшю зі зниженим вмістом кисню – 12 % кисню і 88 % азоту), Тривалість гіпоксичного впливу – 16–20 хв, вихідного і відновлювального періодів – по 5 хв. У подальшому було застосовано ІНГТ, які проводили з використанням апарату гіпоксичної стимуляції організму «Гіпотрон» (НДІ «Апродос», Україна). Для оцінки стійкості до гіпоксії використано такий критерій, як рівень сатурації крові киснем (SpO<sub>2</sub>) на 18–20-й хвилині дозованої гіпоксичної проби [3].

Курс тренувань складався із 10 сеансів, які проводили через 2–3 год після сніданку в положенні сидячи, 1 раз на дві доби, та становив 3 тижні. Сеанс тренувань складався із 5 циклів, кожний цикл передбачав 5-хвилинний період дихання через маску гіпоксичною сумішшю (12 % кисню, 88 % азоту) і 5-хвилинний період дихання атмосферним повітрям (21 % кисню та 79 % азоту).

До курсу ІНГТ, після 10 сеансів ІНГТ та через 1 міс після ІНГТ проводили обстеження (загальний та біохімічний аналізи крові, СГТТ, дозовану гіпоксичну пробу, дослідження вазомоторної функції ендотелію мікросудин шкіри та стану мікросудин бульбарної кон'юнктиви).

Рівень сатурації крові киснем реєстрували за допомогою монітора «ЮМ-300» («ЮТАС», Україна) пульсоксиметричним методом.

Враховуючи те, що показники мали розподіл, наближений до нормального, дані наведено у форматі  $M \pm m$ . Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програми Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $P < 0,05$ . Для порівняння частоти виявлення якісних показників застосовували критерій  $\chi^2$  Пірсона.

## Результати та їх обговорення

Обстежено 82 особи різного віку. Після проведення СГТТ серед 82 осіб різного віку відібрано 19 осіб віком 60 років та старших, у яких концентрація глюкози в плазмі крові становила натще 6,1–6,9 ммоль/л (ізолюване порушення глікемії натще) та/або через 120 хв СГТТ – 7,8–11 ммоль/л (ПТГ).

Таблиця 1

Концентрація глюкози й інсуліну в плазмі крові під час стандартного глюкозотолерантного тесту в осіб з предіабетичними порушеннями віком 60 років та старших до і після курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (n=19)

Показник	До тренувань	Після курсу тренувань	Через 1 міс після курсу тренувань
Глюкоза в плазмі крові, ммоль/л			
Натще	6,0±0,2	5,7±0,2	5,5±0,2*
Через 2 год СГТТ	8,5±0,2	7,3±0,5**	7,0±0,4**
Інсулін в плазмі крові, мкОд/мл			
Натще	10,0±1,6	15,7±2,4*	12,1±1,7
Через 2 год СГТТ	58,1±5,3	48,9±11,7	51,2±8,9
НОМА-IR	2,7±0,5	3,9±0,6*	2,7±0,4
ФАБ			
Натще	47,5±7,1	168,0±26,4*	144,3±21,6*
Через 30 хв	224,7±47,9	659,8±120,2**	297,5±65,5
ISI	4,5±0,8	4,2±0,6	4,3±0,6

**Примітка.** Різниця показника статистично значуща порівняно з таким до тренувань: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

За результатами попередньо виконаної роботи показано, що обстежені з предіабетичними порушеннями мають низьку стійкість організму до впливу гострої гіпоксії порівняно зі здоровими, на що вказує більш значне зниження  $SpO_2$  при дозованій гіпоксичній пробі [8]. В осіб зі зниженою стійкістю до гострої гіпоксії ( $SpO_2$  на 18–20-й хвилині менше 80 %) предіабетичні порушення реєстрували значно частіше, ніж у обстежених із задовільною стійкістю до гіпоксії. Обстежені зі зниженою стійкістю до гіпоксії мали вищу концентрацію інсуліну в плазмі крові, особливо на 120-й хвилині СГТТ, що в поєднанні з підвищеним НОМА-IR вказує на наявність у них ІР. Вони також відрізняються від здорових осіб більш значним приростом частоти дихальних рухів (ЧДР) при гіпоксичній пробі та відсутністю нормалізації ЧДР, АТ і частоти скорочень серця (ЧСС) на 5-й хвилині відновного періоду. Також досліджено реакцію на гіпоксію системи мікроциркуляції при старінні [5]. У осіб похилого віку, навіть за умов фізіологічного старіння, наявна дисфункція ендотелію та порушення мікроциркуляції (сладж-феномен, спазм артеріол, дилатація венул та зниження кількості функціонуючих капілярів).

Це стало підґрунтям для розвитку напрямку досліджень, присвячених вивченню впливу курсу ІНГТ на стан вуглеводного і ліпідного обмінів та систему мікроциркуляції. Представлена робота є продовженням досліджень, що виконуються під керівництвом академіка НАМН України, чл.-кор. НАН України та РАН О.В. Коркушка.

Таким чином, після проведеного курсу ІНГТ зафіксовано статистично значуще зниження

концентрації глюкози в плазмі крові натще та через 2 год СГТТ (табл. 1), що свідчить про нормалізацію толерантності до глюкози. Через місяць після тренувань сприятливий вплив на рівень глікемії посилювався.

Рівень інсуліну в плазмі крові після 10 сеансів ІНГТ зростав натще, але мав тенденцію до зниження через 2 год СГТТ. Через місяць після тренувань концентрація інсуліну в плазмі крові натще зменшилася до початкового рівня (до тренувань), рівень інсуліну через 2 год СГТТ був нижчий, ніж до тренувань. Проте індекс чутливості до інсуліну був практично незмінний, а функціональна активність інсулярного апарату підшлункової залози зростає як в умовах натще, так і на 30-й хвилині СГТТ. Імовірно, одним із чинників нормалізації вуглеводного обміну під впливом ІНГТ є період адаптації до нормобаричної гіпоксії, який може тривати кілька тижнів, на що вказує зниження НОМА-IR через місяць після завершення гіпоксичних тренувань порівняно з цим показником, визначеним безпосередньо після 10 сеансів тренувань.

Проведення курсу ІНГТ привело до зменшення частоти виявлення предіабетичних порушень у осіб віком 60 років та старших. Безпосередньо після курсу тренувань кількість осіб з ізольованим ПТГ зменшилася з 12 до 5 ( $\chi^2=5,22$ ;  $P < 0,05$ ), а з поєднанням глікемії натще та ПТГ – із 7 до 3 ( $\chi^2=2,17$ ;  $P < 0,05$ ). Через 1 міс після ІНГТ ізольоване ПТГ зберігалось лише у двох осіб ( $\chi^2=11,31$ ;  $P < 0,001$ ), а поєднане порушення вуглеводного обміну (ПТГ та глікемія натще) – у однієї особи ( $\chi^2=5,70$ ;  $P < 0,05$ ). У цілому після курсу тренувань кількість осіб з ПТГ

Таблиця 2

Концентрація ліпідів у сироватці крові в осіб з предіабетичними порушеннями віком 60 років та старших до і після курсу інтервального нормобаричних гіпоксичних тренувань (n=19)

Показник	До тренувань	Після курсу тренувань	Через 1 міс після курсу тренувань
ЗХС, ммоль/л	5,8±0,3	4,6±0,4*	5,1±0,4
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,5±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,6±0,3	2,6±0,2*	3,1±0,3
ТГ, ммоль/л	1,6±0,1	1,3±0,1*	1,3±0,1*
Індекс атерогенності	2,9±0,2	2,5±0,2	2,6±0,2
Індекс Castelli (ЗХС/ХС ЛПВГ)	4,1±0,2	3,5±0,2	3,6±0,2
Індекс Voizel (ТГ/ХС ЛПВГ)	1,2±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1

**Примітка.** Різниця показника статистично значуща порівняно з таким до тренувань: \* P<0,05.

Таблиця 3

Сатурація крові киснем при гіпоксичній пробі в осіб з предіабетичними порушеннями віком 60 років та старших до і після курсу інтервального нормобаричних гіпоксичних тренувань (n=19)

Показник	До тренувань	Після курсу тренувань	Через 1 міс після курсу тренувань
Нормоксія	98,6±0,1	98,4±0,1	98,5±0,1
Гіпоксія			
2 хв	92,8±1,0**	95,4±0,5**	93,2±0,8**
4 хв	90,1±1,2***	92,0±0,7***	90,6±1,0***
6 хв	89,1±1,3***	90,2±0,7***	89,1±0,9***
8 хв	88,5±1,2***	89,2±0,8***	87,8±0,7***
10 хв	85,94±1,2***	87,7±0,7***	86,5±0,8***
12 хв	84,6±0,9***	87,0±1,0***	85,4±0,8***
14 хв	83,6±0,7***	85,5±0,6*** #	84,4±0,8***
16 хв	82,4±0,7***	84,7±0,7*** #	84,1±0,6***
18 хв	81,9±0,6***	84,2±0,6*** #	83,6±0,6*** #
20 хв	80,7±0,6***	83,6±0,6*** #	83,9±0,5*** #
Зрушення на 20 хв	-17,9±0,6	-14,8±0,6#	-14,9±0,5#

**Примітка.** Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при нормоксії: \* P<0,05; \*\* P<0,01; \*\*\* P<0,001. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким до тренувань: # P<0,05.

зменшилася з 19 до 3 осіб ( $\chi^2=27,6$ ; P<0,001). Таким чином, безпосередньо після курсу ІНГТ предіабетичні порушення мали 42,1 % ( $\chi^2=15,48$ ; P<0,05) обстежених осіб, а через 1 міс після курсу ІНГТ – лише 15,8 % ( $\chi^2=15,48$ ; P<0,05).

Також цікавим є питання з'ясування впливу ІНГТ на показники ліпідного обміну. При аналізі показників ліпидограми (табл. 2) після 10 сеансів ІНГТ виявлено статистично значуще зниження концентрації ЗХС та ХС ЛПНГ, а також індексу атерогенності при незмінній концентрації ХС ЛПВГ та ТГ. Через 1 міс після завершення ІНГТ сприятливі зміни показників ліпідного спектра сироватки крові зменшилися, проте зберігалася тенденція до нижчих величин ЗХС та ХС ЛПНГ.

Характерно, що ці зміни збігаються із тенденцією до зниження індексу атерогенності та

зниження індексів, які визначають ризик розвитку серцево-судинних захворювань (індекс Castelli та Voizel).

Як головний показник, що характеризує стійкість до гіпоксії в осіб з предіабетичними порушеннями розглядається показник сатурації крові киснем (табл. 3). Через 10 сеансів спостерігали менш виражену реакцію на гостру гіпоксію, зміни показника SpO<sub>2</sub> при проведенні гіпоксичної проби були статистично значущими. Через 1 міс після тренувань ця тенденція спостерігалася також, проте мала менш виражений характер.

Таким чином, отримані результати вказують на підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії після курсового застосування гіпоксичних тренувань у осіб з предіабетичними порушеннями.

Таблиця 4

Показники мікроциркуляції бульбарної кон'юнктиви в осіб з предіабетичними порушеннями віком 60 років та старших до і після курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (n=19)

Показник	До тренувань	Після курсу тренувань	Через 1 міс після курсу тренувань
Судинний кон'юнктивальний індекс	11,10±0,84	11,10±0,65	10,20±0,43
Позасудинний кон'юнктивальний індекс	1,00±0,01	1,00±0,01	1,00±0,01
Внутрішньосудинний кон'юнктивальний індекс	4,5±0,5	4,00±0,98	1,90±0,35*
Загальний кон'юнктивальний індекс	16,60±1,18	15,30±0,71	13,10±0,56*
Діаметр артеріол, мкм	11,10±0,58	11,80±0,44	12,00±0,23
Діаметр венул, мкм	41,70±2,48	39,50±1,94	38,90±2,52
Артеріоло-венулярний коефіцієнт	0,30±0,01	0,30±0,01	0,30±0,02
Кількість капілярів, які функціонують (в 1 мм <sup>2</sup> )	7,80±0,55	7,80±0,53	7,70±0,68

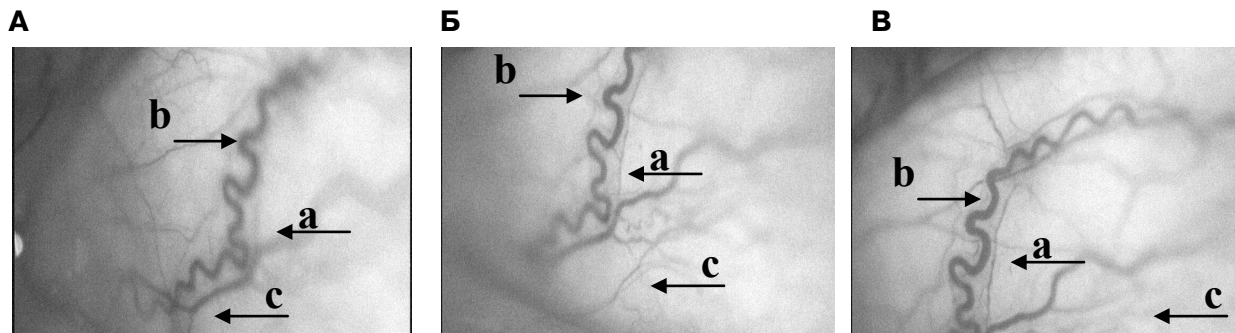
**Примітка.** Різниця показника статистично значуща порівняно з таким до тренувань: \* P<0,05.

Крім вищезазначених позитивних змін після курсового застосування ІНГТ, у осіб з предіабетичними порушеннями зафіксовано статистично значуще покращення капілярного кровотоку в судинах бульбарної кон'юнктиви (табл. 4). При проведенні капіляроскопії безпосередньо після 10 сеансів тренувань відзначено тенденцію до збільшення діаметра артеріол.

При аналізі капіляроскопічної картини виявлено покращення мікрогемодинаміки: зменшилася кількість осіб, котрі мали сладж-феномен та мікротромбоутворення на всіх ланках периферичного кровообігу (в артеріолах, посткапіляр-

них венулах, капілярах). Статистично значуще знизився внутрішньосудинний кон'юнктивальний індекс та, як наслідок, загальний кон'юнктивальний індекс. Через 1 міс після курсу гіпоксичних тренувань на тлі нормалізації концентрації глюкози в плазмі крові натще (P<0,05) і через 2 год СГТТ (P<0,05) спостерігалася нормалізація/гомогенізація кровотоку на рівні мікроциркуляторної ланки судинного русла (рисунки).

Виявлені зміни капіляроскопічної картини можна пояснити покращенням функціонального стану ендотелію мікросудин (табл. 5). Так, уже безпосередньо після 10 сеансів ІНГТ спостеріга-



Співвідношення діаметрів артеріол та відповідних венул 1 : 3, діаметр судин нерівномірний, сіткоподібна структура судин виражена слабо, спазм судин артеріолярної ланки. Виражений перикапілярний набряк. Меандрична звивистість венул. У 1 мм<sup>2</sup> 8 капілярів, які функціонують, кровоплин гомогенно-зернистий, уповільнений, в артеріолах та капілярах спостерігається сладж-феномен та мікротромби.

Співвідношення діаметрів артеріол та відповідних венул 1 : 3, діаметр судин нерівномірний, сіткоподібна структура судин виражена слабо, спазм судин артеріолярної ланки. Виражений перикапілярний набряк. Меандрична звивистість венул. У 1 мм<sup>2</sup> 8 капілярів, які функціонують, кровоплин гомогенно-зернистий, уповільнений, в артеріолах та капілярах спостерігається сладж-феномен. Мікротромбів немає.

Співвідношення діаметрів артеріол та відповідних венул 1 : 3, діаметр судин нерівномірний, сіткоподібна структура судин виражена слабо, спазм судин артеріолярної ланки. Перикапілярного набряку немає. Меандрична звивистість венул. У 1 мм<sup>2</sup> 8 капілярів, які функціонують, кровоплин гомогенно-зернистий, прискорений, сладж-феномен спостерігається лише в капілярах.

**Рисунки.** Капіляроскопія бульбарної кон'юнктиви до та після курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у чоловіка віком 66 років з предіабетичними порушеннями: А – до тренувань; Б – після курсу тренувань; В – через 1 міс після курсу тренувань. а – артеріола; б – венула; с – капіляри.

Таблиця 5

Показники об'ємної швидкості кровотоку шкіри в осіб з предіабетичними порушеннями віком 60 років та старших до і після курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (n=19)

Показник	До тренувань	Після курсу тренувань	Через 1 міс після курсу тренувань
ОШКШ у спокої, мл/хв на 100 г тканини	1,0±0,01	1,1±0,01	1,2±0,11*
Максимальна ОШКШ на висоті реактивної гіперемії (3 хв), мл/хв на 100 г тканини	5,5±0,4	6,0±0,6	6,3±0,4*
Приріст ОШКШ на висоті реактивної гіперемії, мл/хв на 100 г тканини	4,5±0,4	4,9±0,6	5,2±0,4*
Час відновлення ОШКШ, с	108,3±10,4	121,1±8,5	124,8±9,6*

**Примітка.** Різниця показника статистично значуща порівняно з таким до тренувань: \* P<0,05.

Таблиця 6

Показники агрегаційної здатності тромбоцитів в осіб з предіабетичними порушеннями віком 60 років та старших до і після курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (n=19)

Агрегація тромбоцитів	До тренувань	Після курсу тренувань	Через 1 міс після курсу тренувань
Спонтанна, % опт. щільн.	3,8±0,7	3,6±0,7	2,3±0,6*
Адреналін-індукована, % опт. щільн.	47,8±5,1	50,2±7,4	46,3±5,5
АДФ-індукована, % опт. щільн.	60,6±7,2	65,5±6,2	48,4±6,3*

**Примітка.** Різниця показника статистично значуща порівняно з таким до тренувань: \* P<0,05.

лася тенденція до збільшення показників ОШКШ у спокої та на висоті реактивної гіперемії (при перетисканні протягом 3 хв), також зареєстровано зростання часу відновлення ОШКШ. Через 1 міс після 10 сеансів ІНГТ сприятливі зміни цих показників посилилися, і вони вже статистично значущі (P<0,05).

Такі позитивні зміни під впливом ІНГТ в осіб похилого віку з предіабетичними порушеннями супроводжуються зменшенням як спонтанної, так і адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (табл. 6). В'язкість крові та індекс агрегації еритроцитів мали тенденцію до зниження.

Виявлені зміни агрегаційної активності тромбоцитів у осіб з предіабетичними порушеннями зумовлені, найімовірніше, покращенням функціонального стану ендотелію мікросудин на тлі нормалізації толерантності до глюкози.

Таким чином, аналіз отриманих результатів дозволяє стверджувати про статистично значущий позитивний вплив ІНГТ на стан вуглеводного обміну в осіб похилого віку. Після курсу гіпоксичних тренувань зафіксовано статистично значуще зниження концентрації глюкози в плазмі крові натще та через 2 год СГТТ, що свідчить про нормалізацію толерантності до глюкози. Цей ефект зберігався і через 1 міс після тренувань. У цей же період концентрація інсуліну в плазмі крові після 10 сеансів гіпоксичних тренувань

зростала натще, але мала тенденцію до зниження через 2 год СГТТ. Через 1 міс після тренувань концентрація інсуліну в плазмі крові натще зменшилася до початкового рівня (до тренувань), а через 2 год СГТТ рівень інсуліну був нижчий, ніж до тренувань, що знайшло своє відображення в зниженні НОМА-IR через 1 міс після завершення гіпоксичних тренувань порівняно з цим показником, визначеним безпосередньо після 10 сеансів тренувань.

Позитивний вплив ІНГТ у осіб похилого віку також виявився при аналізі показників ліпідного спектра сироватки крові. Після 10 сеансів ІНГТ виявлено статистично значуще зниження концентрації ЗХС і ХС ЛПНГ, а також тенденцію до зниження індексів атерогенності та серцево-судинного ризику.

Ці позитивні зміни розвивалися на тлі підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії, нормалізації функціонального стану ендотелію та мікроциркуляції.

Крім того, безпосередньо після завершення курсу гіпоксичних тренувань стресова реакція ЧСС та систолічного АТ у відповідь на дозовану гіпоксичну пробу статистично значуще зменшується, також спостерігається менш значне зниження показника SpO<sub>2</sub> (табл. 7). Це свідчить про покращення адаптації організму до впливу гіпоксії в процесі тренувань у обстежених осіб. Адаптогенний ефект ІНГТ зберігається і через



Таблиця 7

Показники стресової реакції кардіореспіраторної системи при гіпоксичній пробі в осіб з предіабетичними порушеннями віком 60 років та старших до і після курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (n=19)

Показник	До тренувань	Після курсу тренувань	Через 1 місяць після курсу тренувань
ЧСС, хв <sup>-1</sup>			
Нормоксія	69,1±1,4	67,3±2,0	67,1±1,7
Гіпоксія 20 хв	75,0±2,1	71,2±2,1 <sup>#</sup>	71,4±2,8 <sup>#</sup>
Зрушення на 20 хв	6,61±1,13 <sup>***</sup>	3,84±1,11 <sup>***</sup>	4,30±1,42 <sup>**</sup>
САТ, мм рт. ст.			
Нормоксія	132,5±3,5	131,5±3,2	130,8±3,4
Гіпоксія 20 хв	154,4±4,5	147,5±5,0 <sup>#</sup>	148,7±5,2
Зрушення на 20 хв	21,1±5,1 <sup>**</sup>	16,0±4,7 <sup>**</sup> #	15,8±4,2 <sup>**</sup> #
ДАТ, мм рт. ст.			
Нормоксія	90,7±2,7	90,4±2,5	90,5±3,2
Гіпоксія 20 хв	104,6±3,0	100,1±3,5	100,6±3,4
Зрушення на 20 хв	11,8±3,6 <sup>**</sup>	9,6±3,4 <sup>**</sup>	10,0±2,3 <sup>**</sup>
ЧДР, хв <sup>-1</sup>			
Нормоксія	15,7±0,5	15,7±0,2	16,0±0,3
Гіпоксія 20 хв	24,9±0,6	24,6±0,9	24,0±0,8
Зрушення на 20 хв	8,6±0,6 <sup>***</sup>	8,9±0,7 <sup>***</sup>	8,2±0,9 <sup>***</sup>
SpO <sub>2</sub> , %			
Нормоксія	98,6±0,1	98,5±0,1	98,6±0,1
Гіпоксія 20 хв	81,1±0,6	83,3±0,6	83,9±0,5
Зрушення на 20 хв	-17,44±0,60 <sup>***</sup>	-15,21±0,59 <sup>***</sup> #	-15,00±0,64 <sup>***</sup> #

**Примітка.** Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при гіпоксії: \* P<0,05; \*\* P<0,01; \*\*\* P<0,001. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким до тренувань: # P<0,05. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Таблиця 8

Показники стресової реакції концентрації гормонів та глюкози в плазмі крові при гіпоксичній пробі в осіб з предіабетичними порушеннями віком 60 років та старших до і після курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (n=19)

Показник	До тренувань	Після курсу тренувань	Через 1 місяць після курсу тренувань
Глюкоза, ммоль/л			
Нормоксія	5,75±0,46	5,04±0,26 <sup>#</sup>	5,23±0,33
Гіпоксія 20 хв	5,18±0,37	4,98±0,21	5,21±0,29
Зрушення на 20 хв	-0,57±0,28 <sup>*</sup>	-0,06±0,15 <sup>#</sup>	-0,02±0,11 <sup>#</sup>
Інсулін, мкОд/мл			
Нормоксія	37,8±7,1	28,4±6,8	30,9±6,3
Гіпоксія 20 хв	28,7±5,4	27,0±5,9	32,4±9,3
Зрушення на 20 хв	-9,1±3,8 <sup>*</sup>	-1,4±3,3 <sup>#</sup>	2,5±3,5 <sup>#</sup>
Кортизол, ммоль/л			
Нормоксія	373±35	362±37	337±24
Гіпоксія 20 хв	465±40	426±50	411±45
Зрушення на 20 хв	92±31 <sup>*</sup>	64±47	75±54

**Примітка.** Різниця показника статистично значуща порівняно з таким при гіпоксії: \* P<0,05. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким до тренувань: # P<0,05.

1 місяць після їх завершення, на що вказує статистично значуще менший приріст систолічного АТ і менш значне зниження сатурації крові киснем у відповідь на дозовану гіпоксію.

Показники стресової реакції організму, визначені в плазмі крові при гострій гіпоксичній пробі на різних етапах проведення гіпоксичних тренувань, наведено в табл. 8.

Аналіз даних свідчить, що до ІНГТ у відповідь на 20-хвилинну гіпоксію відбулося статистично значуще зниження рівня глікемії одночасно зі зниженням концентрації в плазмі крові інсуліну. Після курсу тренувань і через 1 місяць після їх завершення концентрація глюкози й інсуліну при гіпоксичній пробі не знижувалася, що може бути виявом адаптогенного стрес-протекторного ефекту

тренувань. На це вказує також тенденція до зменшення приросту концентрації кортизолу при гіпоксичній пробі, що до тренувань становила ( $92 \pm 31$ ) ммоль/л ( $P < 0,05$ ), а після курсу тренувань – ( $64 \pm 47$ ) ммоль/л ( $P > 0,05$ ).

Найімовірніше, такі зміни в осіб з предіабетичними порушеннями ІНГТ стимулюють експресію гіпоксія-індуцибельного фактора (HIF)-1 $\alpha$  та його таргетних генів (гена інсулінового рецептора INSR, гена транспортера глюкози GLUT-1 та гена регулятора активності калієвих каналів KCNJ8). Цей фактор (HIF) вважається провідним транскрипційним регулятором генів, відповідальних за реакцію на нестачу кисню. Він активується у фізіологічно важливих ділянках регуляції кисневих шляхів, забезпечуючи швидкі й адекватні відповіді на гіпоксичний стрес, активує гени, що регулюють процес ангиогенезу, вазомоторний контроль, енергетичний метаболізм, еритропоез і апоптоз тощо. Активація HIF, своєю чергою, покращує секрецію інсуліну і підвищує толерантність до глюкози [20, 29]. Максимальні зміни експресії HIF-1 $\alpha$  і таргетних генів у мРНК лейкоцитів крові спостерігалися через 1 міс після завершення курсу ІНГТ і збіглися в часі з максимальним зниженням рівня глікемії та настанням максимуму ознак позитивних впливів. У нашій попередній роботі показано прямий кореляційний зв'язок між зростанням експресії HIF-1 $\alpha$ , підвищенням резистентності до гіпоксії та покращенням показників вуглеводного обміну [31].

Таким чином, в осіб похилого віку з предіабетичними порушеннями інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування зменшують стресову реакцію організму і підвищують стійкість організму до впливу гіпоксії, істотно покращують стан вуглеводного і ліпідного обміну, вазомоторну функцію ендотелію і мікрорциркуляцію, тобто чинять комплексний лікувально-протекторний ефект.

## Висновки

1. Застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань сприяє нормалізації вуглеводного обміну в осіб похилого віку з предіабетичними порушеннями. Сприятливі зміни спостерігалися вже безпосередньо після курсу тренувань: частка осіб з предіабетичними порушеннями зменшилася до 42,1 % ( $P < 0,01$ ). Через 1 міс після курсу інтервальних нормобаричних

гіпоксичних тренувань предіабетичні порушення виявлено лише в 15,8 % обстежених.

2. Після курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у осіб з предіабетичними порушеннями статистично значуще знизилися рівні загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові. Також зафіксовано тенденцію до зниження індексу атерогенності та зниження індексів, які визначають ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

3. Зміни розвивалися на тлі підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії, нормалізації функціонального стану ендотелію і мікроциркуляції, що супроводжувалося зменшенням як спонтанної, так і АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, а також тенденцією до зниження в'язкості крові та індексу агрегації еритроцитів.

4. Застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань є перспективним напрямком корекції предіабетичних порушень в осіб похилого віку, що дозволяє не лише знизити ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, а й запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Література

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб: Питер Ком, 1999. – 512 с.
2. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Иваненко Т.В. и др. Саногенное влияние многодневных гипоксических тренировок на эндокринную функцию панкреатических островков крыс с экспериментальным сахарным диабетом // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 67.
3. Коркушко О.В., Иванов Л.А. Гипоксия и старение. – К.: Наукова думка, 1980. – 276 с.
4. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
5. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Асанов Э.О. и др. Реакция системы микроциркуляции на гипоксию при старении // Кровообращение и гемостаз. – 2005. – № 1. – С. 39–43.
6. Коркушко О.В., Лишневська В.Ю., Дужак Г.В. Пат. 46415А України, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин у осіб похилого віку. – № 2001074868. Заявл. 11.07.2001. Опубл. 15.05.2002. Бюл. № 5. Korkushko OV, Lishnevskaya VYu, Duzhak GV. Patent of Ukraine 46415A, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00
7. Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневська В.Ю., Асанов Е.О., Чеботарьов М.Д. Вікові особливості реакції кардіо-респіраторної системи на гіпоксію // Фізіологічний журнал. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 11–17.
8. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Чижова В.П. та ін. Реакція організму на дозовану гіпоксичну гіпоксію у здорових людей і осіб з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну // Фізіол. журн. – 2016. – Т. 62, № 1. – С. 33–41. <https://doi.org/10.15407/fz62.01.034>.

9. Крупаткин А.И., Крупаткина А.И., Сидорова В.В. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей.– М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.– 256 с.
10. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.Р., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный на знакомую проблему // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2017.– Т. 16 (1).– С. 91–95. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-91-95>.
11. Малая Л.Т., Микляев И.Ю., Кравчун П.Г. Микроциркуляция в кардиологии.– Харьков: Вища школа, 1977.– 232 р.
12. Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. Артеріальна гіпертензія: медично-соціальні результати і шляхи виконання Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн.– 2002.– № 4.– С. 6–10.
13. Присяжна О.Д., Коцюруба А.В., Таланов С.О. и др. Нормализующий эффект прерывистых гипоксических тренировок на функцию эндотелия при экспериментальном сахарном диабете // Физиол. журнал.– 2007.– Т. 53, № 2.– С. 3–7.
14. Ткаченко В.І., Видиборець Н.В., Коваленко О.Ф. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2004–2013 рр. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини.– 2014.– № 2.– С. 177–182.
15. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Иванов Л.А. О механизмах развития гипоксии в пожилом и старческом возрасте // Старение и физиологические системы организма.– К., 1969.– С. 221–235.
16. Arcidiacono B., Iiritano S., Nocera A. et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms // *Exp. Diabetes Res.*– 2012.– Vol. 2012.– Article ID 789174.– 12 p. doi: 10.1155/2012/789174.
17. Baez-Duarte B.G., Sánchez-Guillén M., Pérez-Fuentes R. et al.  $\beta$ -cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*– 2010.– Vol. 3.– P. 301–309. doi: 10.2147/DMSOTT.S12375.
18. Bakker W., Eringa E.C., Sijkema P., van Hinsbergh V.W. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity // *Cell. Tissue Res.*– 2009.– N 335.– P. 165–189. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0685-6>
19. Chen C.Y., Tsa Y.L., Kao C.L. et al. Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK-PGC-1 $\alpha$  signaling // *Chin. J. Physiol.*– 2010.– Vol. 53, N 1.– P. 62–71.
20. Drager L.F., Jun J.C., Polotsky V.Y. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2010.– Vol. 24 (5).– P. 843–851. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.011.
21. Friedewald W.T., Keyv I.R., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.*– 1972.– Vol. 18.– P. 499–502.
22. Ginsberg H.N., MacCallum P.R. The Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *J. Cardiometab. Syndr.*– 2009.– Vol. 4 (2).– P. 113–119. doi: 10.1111/j.1559-4572.2008.00044.x.
23. Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in atherosclerosis: Mechanisms of impaired nitric oxide bioactivity // *Molecular mechanisms of atherosclerosis* / Ed. J. Loscalzo.– London: Taylor & Francis, 2006.– P. 95–110.
24. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.*– 2009.– Vol. 119.– P. 480–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261.
25. Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp // *Diabetes Care.*– 1999.– Vol. 22.– P. 1462–1470.
26. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.*– 1985.– Vol. 28.– P. 412–419.
27. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I. Diagnosing insulin resistance in the general population // *Diabetes Care.*– 2001.– Vol. 24.– P. 460–464. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.24.3.460>.
28. Nilsson P.M. Early Vascular ageing – a concept in development // *Eur. Endocrinol.*– 2015.– Vol. 11 (1).– P. 26–31. doi: <http://doi.org/10.17925/EE.2015.11.01.26>.
29. Peng Y.J., Yuan G., Ramakrishnan D. et al. Heterozygous HIF-1 $\alpha$  deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia // *J. Physiol.*– 2006.– Vol. 1 (577).– P. 705–716.
30. 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.– Vol. 28 (1).– P. 88–136. <https://doi.org/10.1177/1535370217723578>.
31. Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I. et al. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression // *Exp. Biol. Med.*– 2017.– Vol. 242 (15).– P. 1542–1552. doi: 10.1177/1535370217723578.
32. Tekin D., Chou E., Xi L. Intermittent hypoxia and atherosclerosis // *Intermittent hypoxia and human diseases.*– Springer, UK, 2012.– P. 29–45.
33. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). World Mortality Report 2013 (United Nations publication). ST/ESA/SER.A/347.

## Влияние интервальных нормобарических гипоксических тренировок на микроциркуляторное звено системы кровообращения и показатели углеводного и липидного обмена у лиц пожилого возраста с предиабетом

В.П. Чиждова

*ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев*

**Цель работы** – изучить влияние на микроциркуляторное звено сосудистого русла применения интервальных нормобарических гипоксических тренировок (ИНГТ) у лиц в возрасте 60 лет и старше с предиабетическими нарушениями.

**Материал и методы.** Обследовано 82 пациента разного возраста, среди них отобраны 19 лиц с предиабетическими нарушениями. Всем обследованным проведен стандартный глюкозотолерантный тест. Определяли концентрацию глюкозы, инсулина и кортизола в плазме крови. Также рассчитывали индекс инсулинорезистентности, определяли показатели липидного профиля, функционального состояния эндотелия и системы микроциркуляции до и после ИНГТ.

**Результаты.** Показано, что ИНГТ способствует нормализации углеводного обмена у лиц пожилого возраста с предиабетическими нарушениями. Благоприятные изменения наблюдались уже непосредственно после курса ИНГТ: доля лиц с предиабетическими нарушениями уменьшилась до 42,1 % ( $P < 0,01$ ). Через 1 мес после ИНГТ отмечено усиление нормализующего влияния на показатели углеводного обмена: предиабетические нарушения обнаружены у 15,8 % обследованных ( $P < 0,001$ ). У лиц с предиабетическими нарушениями курс ИНГТ уменьшает стрессовую реакцию сердечно-сосудистой системы в ответ на дозированную гипоксию. После курсового применения ИНГТ у пациентов с предиабетическими нарушениями отмечено статистически значимое снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, а также тенденцию к снижению индекса атерогенности и снижению индексов, определяющих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Данные изменения развивались на фоне нормализации функционального состояния эндотелия и микроциркуляции.

**Выводы.** Применение ИНГТ является перспективным направлением коррекции предиабетических нарушений у лиц пожилого возраста, что позволяет у них не только снизить риск развития сахарного диабета 2-го типа, но и предотвратить развитие кардиоваскулярных осложнений.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, предиабетические нарушения, интервальные нормобарические гипоксические тренировки, липидный профиль крови, агрегация тромбоцитов, микроциркуляция.

## Influence of intermittent hypoxia training on microcirculatory system, glucose homeostasis and lipids in prediabetes patients 60 years age and over

V.P. Chyzhova

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

**The aim** – to understand effects of intermittent hypoxia training (IHT) in prediabetes patients 60 years age and over on microcirculatory system, glucose homeostasis and lipids.

**Material and methods.** A total of 82 subjects of different age were included into this analysis. All of them underwent glucose tolerance test (GTT). After GTT 19 prediabetes people 60 years age and over continued investigation with determination of plasma glucose, insulin and cortisol. Insulin sensitivity was evaluated by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). Lipid profile, endothelial function and microcirculatory system were studied before and after IHT in prediabetes patients 60 years age and over.

**Results.** It was shown that IHT promotes the normalization of carbohydrate metabolism in the elderly prediabetes people. Favorable changes were observed after the IHT course: the percentage of people with pre-diabetic disorders decreased from 100 % to 42.1 % ( $P < 0.01$ ). One month after the IHT, an increase in the normalizing effect on the carbohydrate metabolism was noted: a statistically significant decrease in the fasting glucose from  $5.8 \pm 0.2$  to  $5.5 \pm 0.2$  mmol/l ( $P < 0.05$ ), after 2 hours GTT – from  $8.5 \pm 0.2$  to  $7.0 \pm 0.4$  mmol/l ( $P < 0.01$ ). Pre-diabetic disorders were detected in 15.8 % of the subjects ( $P < 0.001$ ) after 1 month of IHT. In prediabetes subjects after course use of IHT there was statistically significant decrease in total cholesterol and cholesterol of low density lipoproteins.

**Conclusions.** The use of IHT is promising for correction of prediabetes disorders in the elderly, which reduces not only the risk of developing type 2 diabetes but also prevents cardiovascular complications.

**Key words:** cardiovascular risk, pre-diabetic disorders, intermittent hypoxia training, lipid profile of blood, platelet aggregation, microcirculation.