

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ
ІМЕНІ Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА НАМН УКРАЇНИ»

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГАВАЛКО АННА ВАСИЛІВНА

УДК 616.152.21: 612.396: 612.67

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ ГІПОКСІЇ В ПОРУШЕННІ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ У
ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ТА ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. В. Гавалко

Науковий керівник: Асанов Ервін Османович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Гавалко А. В. Роль гіпоксії в порушенні толерантності до глюкози у людей похилого віку та шляхи корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, 2022

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання — з'ясувати механізми впливу гіпоксії у людей похилого віку з порушенням толерантності до глюкози та дослідити ефективність розроблених методів корекції виявлених порушень.

У людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози знижується стійкість організму до впливу гіпоксії. При цьому знижена стійкість до гіпоксії спостерігалась у 68,9 % людей похилого віку з порушеною та у 42,9 % людей похилого віку зі збереженою толерантністю до глюкози ($p = 0,01$).

Встановлено, що у відповідь на гіпоксичний вплив у людей із порушеною толерантністю до глюкози спостерігалися більш значні, ніж у людей зі збереженою толерантністю до глюкози, зміни концентрації глюкози в плазмі крові (Δ концентрації глюкози = $(-0,33 \pm 0,08)$ ммоль/л проти $(0,09 \pm 0,04)$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Проведені дослідження виявили значно більший рівень концентрації інсуліну в плазмі крові у людей із порушеною толерантністю до глюкози вже при нормоксії. Аналіз виявив зниження реакції змін концентрації інсуліну у відповідь на гіпоксію (Δ концентрації інсуліну/ Δ SpO₂ = $(0,48 \pm 0,002)$ проти $(0,69 \pm 0,003)$, $p < 0,05$) у людей із порушеною толерантністю до глюкози, порівняно з людьми зі збереженою толерантністю до глюкози.

В умовах гіпоксії рівень індексу НОМА-IR знижується як при збереженій, так при порушеній толерантності до глюкози. Це свідчить про зменшення інсулінорезистентності в умовах гіпоксії. Сприятливий вплив гіпоксії на гомеостаз глюкози обґрунтовує використання гіпоксичних тренувань.

Встановлена залежність між зсувами SpO_2 в умовах гіпоксії та концентрацією глюкози через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті у людей із порушеною толерантністю до глюкози ($r = 0,40$, $p = 0,0004$). Також у людей із порушеною толерантністю до глюкози виявлений прямий кореляційний зв'язок між індексом НОМА-IR та зсувами SpO_2 при гіпоксичному впливі ($r = 0,34$, $p = 0,0033$).

У людей із порушеною толерантністю до глюкози знижена вентиляційна реакція на гіпоксію. Це може бути одним із факторів зниженої стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між станом вентиляційної функції легень та порушеннями вуглеводного обміну у людей із порушеною толерантністю до глюкози (ΔVE при гіпоксії та НОМА-IR, $r = -0,37$, $p = 0,0012$) та (ΔVE при гіпоксії та концентрація глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті, $r = -0,36$, $p = 0,0019$).

В умовах гіпоксії у людей із порушеною толерантністю до глюкози спостерігається більш значний приріст САТ, ніж у людей похилого віку зі збереженою толерантністю до глюкози. Аналіз співвідношення $\Delta CAT/\Delta SpO_2$ та $\Delta DAT/\Delta SpO_2$ показав, що у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози збільшена реакція артеріального тиску на гіпоксію.

Порушення гомеостазу глюкози пов'язані з реакцією гемодинаміки на гіпоксію у людей з порушеною толерантністю до глюкози. Про це свідчить виявлена пряма залежність між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті та зсувами ЧСС при гіпоксії ($r = 0,39$; $p = 0,0007$), а також пряма залежність між індексом НОМА-IR та зсувами ЧСС при гіпоксії ($r = 0,40$; $p = 0,0004$) у людей із порушеною толерантністю до глюкози.

У людей з порушеною толерантністю до глюкози знижені шкірний кровотік та вазомоторна функція ендотелію. Встановлена негативна кореляційна залежність між об'ємною швидкістю шкірного кровотоку у стані спокою та індексом НОМА-IR ($r = -0,35$; $p = 0,0025$) і концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті ($r = -0,35$; $p = 0,0032$). Також виявлений негативний кореляційний зв'язок між індексом НОМА-IR і максимальною об'ємною швидкістю шкірного кровотоку при постоклюзійній гіперемії ($r = -0,37$; $p = 0,0018$); концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті та максимальною об'ємною швидкістю шкірного кровотоку при постоклюзійній гіперемії ($r = -0,34$; $p = 0,0042$).

За результатами проведених досліджень встановлено відносно підвищення симпатичних впливів у людей із порушеною толерантністю до глюкози, порівняно з людьми зі збереженою толерантністю до глюкози.

У людей із порушеною толерантністю до глюкози існує залежність між симпатовагальним індексом та концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті ($r = 0,32$ при $p = 0,01$) і індексом НОМА-IR ($r = 0,30$ при $p = 0,02$). За умов гіпоксії у людей із порушеною толерантністю до глюкози спостерігалася більш значна активація симпатичної ланки автономної нервової системи ($\Delta(LF/HF) = 0,71 \pm 0,02$ проти $0,53 \pm 0,02$, $p < 0,05$).

Застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань підвищує стійкість організму до гіпоксії у людей із порушеною толерантністю до глюкози. Це відбувалось шляхом збільшення ефективності легеневого газообміну, на що вказує підвищення SpO_2 після курсу тренувань. Після застосування гіпоксичних тренувань у людей із порушеною толерантністю до глюкози також підвищується вентиляційна відповідь на гіпоксію.

Використання гіпоксичних тренувань в осіб із порушеною толерантністю до глюкози призводить до зниження концентрації глюкози в плазмі крові та інсуліну в плазмі крові натще, зменшення НОМА-IR та зниження концентрації

глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті.

Гіпоксичні тренування були однаково ефективними щодо зниження САТ і ДАТ, але не впливали на ЧСС у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози. В умовах гіпоксичного навантаження гіпоксичні тренування виявляли адаптогенний ефект на стресову реакцію серцево-судинної системи в умовах гіпоксії.

Використання гіпоксичних тренувань у людей із порушеною толерантністю до глюкози покращувало шкірний кровотік та вазомоторну функцію ендотелію. Після курсового використання гіпоксичних тренувань у людей із порушеною толерантністю до глюкози знижується симпатична активність та відбувається її менш виражене зростання за умов гіпоксії.

Сприятливий вплив застосування гіпоксичних тренувань зберігався протягом місяця.

Проведені дослідження показали, що протягом першого тижня застосування гіпоксичних тренувань експресія мРНК HIF-1 α збільшувалась як у людей із порушеною толерантністю до глюкози (приблизно в 5 разів) та й у людей зі збереженою толерантністю до глюкози (приблизно в 4 рази). При цьому більший приріст експресії мРНК HIF-1 α під час гіпоксичних тренувань спостерігався у людей із нижчою стійкістю до гіпоксії.

За результатами застосування кверцетину у людей із порушеною толерантністю до глюкози виявлено підвищення SpO₂, що свідчить про підвищення стійкості організму до гіпоксії. Курсовий прийом кверцетину призводив до зниження концентрації глюкози, інсуліну в плазмі крові натще, зменшення індексу НОМА-IR та зниження концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті у людей із порушеною толерантністю до глюкози. Прийом кверцетину також сприяв зниженню САТ і ДАТ, але не впливав на ЧСС у людей із порушеною толерантністю до глюкози. Використання кверцетину у людей із порушеною толерантністю до глюкози приводило до підвищення шкірного кровотоку та

покращення вазомоторної функції ендотелію. Кверцетин надавав сприятливий вплив на стан автономної нервової регуляції у людей із порушеною толерантністю до глюкози. Виявлено, що застосування кверцетину сприяє зростанню довжини теломер лейкоцитів у людей із порушеною толерантністю до глюкози від 0,71 (0,63-0,82) до 0,78 (0,68-0,85), $p = 0,02$, що свідчить про геропротекторну дію кверцетину.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі уперше представлено дані щодо змін стійкості до гіпоксії та стресової реактивності кардіореспіраторної системи у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози. Також представлені результати впливу курсового застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань і кверцетину на виявлені порушення.

Уперше встановлено, що у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози знижується стійкість організму до впливу гіпоксії. Показано, що за умов дозованої гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, порівняно з людьми зі збереженою толерантністю до глюкози, відбувається більше зниження концентрації глюкози на тлі меншого зниження концентрації інсуліну, що свідчить про зниження інсулінорезистентності. Доведено, що порушення гомеостазу глюкози у людей похилого віку асоціюється зі зниженням вазомоторної функції ендотелію мікросудин та підвищенням симпатичної активності.

Уперше встановлено, що у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози у відповідь на гіпоксію знижена вентиляційна реакція і водночас збільшена стресова реакція з боку автономної нервової та серцево-судинної систем.

Уперше доведено, що низький рівень експресії мРНК HIF-1 α є одним із факторів зниження стійкості організму до гіпоксії у людей похилого віку як зі збереженою, так і з порушеною толерантністю до глюкози.

Обґрунтовано й апробовано нові підходи щодо корекції зниженої стійкості організму до гіпоксії, порушення гомеостазу глюкози, стресової

реакції кардіореспіраторної системи на гіпоксію, експресії мРНК HIF-1 α та довжини теломер лейкоцитів у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози із застосуванням інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань або кверцетину.

Практичне значення отриманих результатів. Надано рекомендації щодо корекції порушення гомеостазу глюкози, функціонального стану кардіореспіраторної системи, зниженої стійкості організму до впливу гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози.

Доведено, що курсове застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань призводить до нормалізації глікемії та чутливості до інсуліну, підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії, поліпшення функціонального стану кардіореспіраторної системи та її реакції на гіпоксію.

Розроблено рекомендації щодо курсового застосування кверцетину у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози. Показано його сприятливий вплив на вуглеводний обмін, функціонування кардіореспіраторної системи, стійкість організму до гіпоксії, довжину теломер лейкоцитів (геропротекторна дія).

Ключові слова: порушення толерантності до глюкози, похилий вік, гіпоксія, кардіореспіраторна система.

ANNOTATION

Gavalko A.V. The role of hypoxia in impaired glucose tolerance in the elderly and ways of correction. – Qualification scientific research by manuscript rights.

The candidate's thesis in medical sciences on the specialty 14.03.04 – pathological physiology. – State Institution "Institute of Gerontology named after D.F. Chebotaryov of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kiiiv, 2022.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Ternopil, 2022.

The dissertation provides a theoretical generalization and a practical solution to an actual scientific task — to find out the mechanisms of hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance and to investigate the effectiveness of the developed methods of correcting the detected violations.

In elderly people with impaired glucose tolerance, the body's resistance to the effects of hypoxia decreases. At the same time, reduced resistance to hypoxia was observed in 68,9 % of elderly people with impaired and in 42,9 % of elderly people with preserved glucose tolerance ($p = 0,01$).

It was found that in response to hypoxic exposure, changes in plasma glucose concentration were more significant in people with impaired glucose tolerance than in people with preserved glucose tolerance (Δ glucose concentration = $(-0,33 \pm 0,08)$ mmol/l vs. $(-0,09 \pm 0,04)$ mmol/l, $p < 0.05$).

The conducted studies revealed a significantly higher level of insulin concentration in the blood plasma in people with impaired glucose tolerance already in normoxia. The analysis revealed a reduced response to changes in insulin concentration in response to hypoxia (Δ insulin concentration/ Δ SpO₂ = $(0,48 \pm 0,002)$ vs. $(0,69 \pm 0,003)$, $p < 0,05$) in people with impaired glucose tolerance compared to people with preserved glucose tolerance.

Under conditions of hypoxia, the level of the HOMA-IR index decreases both when glucose tolerance is preserved and, more significantly, when glucose tolerance is impaired. This indicates a decrease in insulin resistance under conditions of hypoxia. The beneficial effect of hypoxia on glucose homeostasis justifies the use of hypoxic training.

A correlation was established between SpO₂ shifts in hypoxia and glucose concentration after 2 hours in a standard glucose tolerance test in people with impaired glucose tolerance ($r = 0,40$, $p = 0,0004$). Also, in people with impaired glucose tolerance, a direct correlation was found between the NOMA-IR index and SpO₂ shifts during hypoxic exposure ($r = 0,34$, $p = 0,0033$).

People with impaired glucose tolerance have a reduced ventilatory response to hypoxia. This may be one of the factors of reduced resistance to hypoxia in elderly

people with impaired glucose tolerance. An inverse correlation was established between the state of lung ventilatory function and carbohydrate metabolism disorders in people with impaired glucose tolerance (Δ VE in hypoxia and HOMA-IR, $r = -0,37$, $p = 0,0012$) and (Δ VE in hypoxia and concentration of glucose in the blood plasma after 2 hours with a standard glucose tolerance test, $r = -0,36$, $p = 0,0019$).

In conditions of hypoxia, people with impaired glucose tolerance have a more significant increase in SBP than in elderly people with preserved glucose tolerance. Analysis of the ratio of Δ SBP/ Δ SpO₂ and Δ DBP/ Δ SpO₂ showed that elderly people with impaired glucose tolerance have an increased blood pressure response to hypoxia.

Disturbances of glucose homeostasis are associated with the hemodynamic response to hypoxia in people with impaired glucose tolerance. This is evidenced by the direct relationship between the concentration of glucose in the blood plasma after 2 hours in the standard glucose tolerance test and HR shifts in hypoxia ($r = 0,39$; $p = 0,0007$), as well as the direct relationship between the HOMA-IR index and HR shifts SS during hypoxia ($r = 0,40$; $p = 0,0004$) in people with impaired glucose tolerance.

People with impaired glucose tolerance have reduced skin blood flow and vasomotor function of the endothelium. A negative correlation was established between the volume velocity of skin blood flow at rest and the HOMA-IR index ($r = -0,35$; $p = 0,0025$) and the concentration of glucose in the blood plasma after 2 hours in the standard glucose tolerance test ($r = -0,35$; $p = 0,0032$). A negative correlation was also found between the HOMA-IR index and the maximum volume velocity of skin blood flow in postocclusion hyperemia ($r = -0,37$; $p = 0,0018$); the concentration of glucose in the blood plasma after 2 hours in the standard glucose tolerance test and the maximum volume velocity of skin blood flow in postocclusion hyperemia ($r = -0,34$; $p = 0,0042$).

According to the results of the conducted research, a relative increase in sympathetic influences was established in people with impaired glucose tolerance, compared to people with preserved glucose tolerance.

In people with impaired glucose tolerance, there is a relationship between the sympatho-vagal index and the concentration of glucose in the blood plasma after 2 hours in the standard glucose tolerance test ($r = 0,32$ at $p = 0,01$) and the HOMA-IR index ($r = 0,30$ at $p = 0,02$). Under conditions of hypoxia, more significant activation of the sympathetic link of the ANS was observed in people with impaired glucose tolerance ($\Delta(\text{LF}/\text{HF}) = 0,71 \pm 0,02$ vs. $0,53 \pm 0,02$, $p < 0,05$).

The use of interval normobaric hypoxic training increases the body's resistance to hypoxia in people with impaired glucose tolerance. This happened by increasing the efficiency of pulmonary gas exchange, as indicated by an increase SpO_2 after treatment. After hypoxic training, the ventilatory response to hypoxia also increases in people with impaired glucose tolerance.

The use of hypoxic training in subjects with impaired glucose tolerance leads to a decrease in fasting plasma glucose and insulin, a decrease in HOMA-IR, and a decrease in plasma glucose concentration after 2 hours in a standard glucose tolerance test.

Hypoxic training was equally effective in reducing SBP and DBP, but did not affect HR in elderly subjects with impaired glucose tolerance. In conditions of hypoxic stress, hypoxic training showed an adaptogenic effect on the stress response of the cardiovascular system in conditions of hypoxia.

The use of hypoxic training in people with impaired glucose tolerance improved skin blood flow and vasomotor function of the endothelium. After regular use of hypoxic training in people with impaired glucose tolerance, sympathetic activity decreases and its growth is less pronounced under conditions of hypoxia.

The beneficial effect of hypoxic training was maintained for a month.

The conducted studies showed that during the first week of hypoxic training, HIF-1 α mRNA expression increased both in people with impaired glucose tolerance (approximately 5 times) and in people with preserved glucose tolerance

(approximately 4 times). At the same time, a greater increase in the expression of HIF-1 α mRNA during hypoxic training was observed in people with lower resistance to hypoxia.

According to the results of the use of quercetin in people with impaired glucose tolerance, an increase in SpO₂ was found, which indicates an increase in the body's resistance to hypoxia. Course administration of quercetin resulted in a decrease in fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR index, and a 2-hour decrease in plasma glucose concentration in a standard glucose tolerance test in people with impaired glucose tolerance. Quercetin administration also reduced SBP and DBP, but did not affect HR in individuals with impaired glucose tolerance. The use of quercetin in people with impaired glucose tolerance led to an increase in skin blood flow and an improvement in the vasomotor function of the endothelium. Quercetin had a beneficial effect on the state of autonomic nervous regulation in people with impaired glucose tolerance. The use of quercetin promotes the growth of leukocyte telomere length in people with impaired glucose tolerance from 0,71 (0,63-0,82) to 0,78 (0,68-0,85), $p = 0,02$, which indicates geroprotective effect of quercetin.

Scientific novelty of the obtained results. The dissertation presents for the first time data on changes in resistance to hypoxia and stress reactivity of the cardiorespiratory system in elderly people with impaired glucose tolerance. Also presented are the results of the course application of interval normobaric hypoxic training and quercetin on the detected disorders.

For the first time, it was established that the body's resistance to the effects of hypoxia decreases in elderly people with impaired glucose tolerance. It was shown that under conditions of dosed hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance, compared to people with preserved glucose tolerance, there is a greater decrease in glucose concentration against the background of a smaller decrease in insulin concentration, which indicates a decrease in insulin resistance. It has been proven that impaired glucose homeostasis in the elderly is associated with a decrease in the vasomotor function of the endothelium of microvessels and an increase in sympathetic activity.

It was established for the first time that in elderly people with impaired glucose tolerance, in response to hypoxia, the ventilatory response is reduced and at the same time the stress response of the autonomic nervous and cardiovascular systems is increased.

For the first time, it has been proven that the low level of HIF-1 α mRNA expression is one of the factors in reducing the body's resistance to hypoxia in elderly people with both preserved and impaired glucose tolerance.

New approaches to the correction of reduced body resistance to hypoxia, impaired glucose homeostasis, stress response of the cardiorespiratory system to hypoxia, HIF-1 α mRNA expression and leukocyte telomere length in elderly people with impaired glucose tolerance using interval normobaric hypoxic training or quercetin were substantiated and tested. .

Practical significance of the obtained results. Recommendations are provided for correction of impaired glucose homeostasis, functional state of the cardiorespiratory system, reduced resistance of the body to hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance.

It has been proven that regular use of interval normobaric hypoxic training leads to the normalization of glycemia and insulin sensitivity, increasing the body's resistance to the effects of hypoxia, improving the functional state of the cardiorespiratory system and its reaction to hypoxia.

Recommendations for course use of quercetin in elderly people with impaired glucose tolerance have been developed. Its beneficial effect on carbohydrate metabolism, the functioning of the cardiorespiratory system, the body's resistance to hypoxia, the length of leukocyte telomeres (geroprotective effect) has been shown.

Keywords: impaired glucose tolerance, old age, hypoxia, cardiorespiratory system.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Чижова ВП, Наскалова СС, Гавалко АВ, Антонюк-Щеглова ІА, Грем'яков АВ, Осьмак ДД, Журавльова ЮБ. Ефективність інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у хворих літнього віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Проблемы старения и долголетия. 2015;24(3-4):349-62.

2. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Чижова ВП, Наскалова СС, Осьмак ЄД, Грем'яков АВ, Антонюк-Щеглова ІА, Гавалко АВ, Наумчук НС. Реакція організму на гостру гіпоксичну пробу у здорових людей і осіб з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Фізіол. журн. 2016;62(1):34-42. **SCOPUS**

3. Shatylo VB, Serebrovska TV, Gavalko AV, Egorov E, Korkushko OV. Acute hypoxic test in patients with prediabetes. High Alt Med Biol. 2016 Jun;17(2):101-7. doi: 10.1089/ham.2015.0117. **SCOPUS**

4. Козаренко ТМ, Журавлева ЮБ, Гавалко АВ, Дужак ГВ, Чижова ВП, Шатило ВБ. Функція ендотелія макро- і мікрососудов при інсулінорезистентності у пацієнтів різного віку. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2016;3:19-25.

5. Serebrovska TV, Portnychenko AG, Drevytska TI, Portnichenko VI, Xi L, Egorov E, Gavalko AV, Naskalova SS, Chizhova VP, Shatylo VB. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. Exp Biol Med (Maywood). 2017 Sep;242(15):1542-52. doi: 10.1177/1535370217723578. **SCOPUS**

6. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Антонюк-Щеглова ІА, Бондаренко ОВ, Наскалова СС, Гавалко АВ, Гриб ОМ. Вплив курсового застосування кверцетину на стійкість до гіпоксії у людей похилого віку з метаболічним синдромом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;(4):156-60.

7. Shatylo V, Antoniuk-Shcheglova I, Naskalova S, Bondarenko O, Havalko A, Krasnienkov D, Zabuga O, KukharskyuV, GuryanovV, Vaiserman A. Cardio-metabolic benefits of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome. Pharma Nutrition. 2021;15:100250. **SCOPUS**

8. Navalko AV, Asanov EO, Shatilo VB. Response of some indicators of the respiratory system to dosed hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance. *Ageing & Longevity*. 2022;3(1):27-31.

9. Шатило ВБ, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Бондаренко ОВ, Гавалко АВ, Гриб ОМ, винахідники; ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ», патентовласник. Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом. Патент №145320. 2020.25.11.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Чижова ВП, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Гавалко АВ, Грем'яков АВ, Серебровська ТВ. Ефективність курсового застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей похилого віку з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. *Проблемы старения и долголетия*. 2016; Приложение:106.

11. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Чижова ВП, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Серебровська ТВ, Гавалко АВ, Грем'яков АВ. Особливості реакції організму на гостру ізокапічну нормобаричну гіпоксію у людей похилого віку із переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. *Проблемы старения и долголетия*, 2016; Приложение:80.

12. Гавалко АВ, Асанов ЕО, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Бондаренко ОВ, Чижова ВП, Шатило ВБ. Вуглеводний обмін при гіпоксії у людей похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2021;9(3):45.

13. Гавалко АВ, Асанов ЕО. Стійкість до гіпоксії у людей похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози. *Збірник тез доповідей XVIII З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства*, 2021 листоп. 5-6; Київ. Київ; 2021. с. 164.

14. Navalko AV, Asanov EO. Ventililation in hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance. *Modern scientific research: achievements, innovations*

and development prospects. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference; 2022 Feb 20-22; Berlin. Berlin: MDPC Publishing; 2022. p. 54-55.

15. Havalko AV, Asanov EO. Effect of hypoxic training on hypoxia resistance in elderly people with impaired glucose tolerance. Eurasian scientific discussions. Proceedings of the 4th International scientific and practical conference. 8-10 May 2022; Barcelona. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2022. P. 44-45.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

16. Чижова ВП, Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Гавалко АВ. Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку. Інформаційний лист МОЗ України. Київ; 2016. с. 5.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗИ І ЙОГО ПОРУШЕННЯ: ВІКОВІ АСПЕКТИ, ЗВ'ЯЗОК З ГІПОКСІЄЮ(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1 Гомеостаз глюкози та його порушення	29
1.2 Вікові зміни гомеостазу глюкози	30
1.3 Вплив гіпоксії на гомеостаз глюкози.....	32
1.4 Методи корекції порушень гомеостазу глюкози	34
1.4.1 Немедикаментозні методи. Гіпоксичні тренування	34
1.4.2 Медикаментозні методи	39
РОЗДІЛ 2 КОНТИНГЕНТ ОБСТЕЖЕНИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	44
2.1 Клінічна характеристика обстежених.....	44
2.2 Методи досліджень	48
2.2.1 Антропометричні вимірювання	49
2.2.2 Визначення концентрації ліпідів у сироватці крові	49
2.2.3 Дослідження показників вуглеводного обміну	49
2.2.4 Дослідження вазомоторної функції ендотелію мікросудин	51
2.2.5 Визначення показників серцево-судинної системи	52
2.2.6 Дослідження дихальної системи	53
2.2.7 Дослідження стану автономної нервової регуляції	53
2.2.8 Дослідження довжини теломер лейкоцитів	53
2.2.9 Визначення експресії гіпоксія-індуцибельного фактору	54
2.2.10 Методика проведення гіпоксичної проби	55
2.2.11 Методи корекції порушеної толерантності до глюкози та зниженої стійкості організму до впливу гіпоксії.....	56
2.2.12 Методи статистичного аналізу отриманих даних	58

РОЗДІЛ 3 СТІЙКІСТЬ ОРГАНІЗМУ ДО ГІПОКСІЇ ТА ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ГЛЮКОЗИ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ З РІЗНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ	60
3.1 Динаміка сатурації крові за умов гіпоксії	61
3.2 Зв'язок між порушеннями гомеостазу глюкози та стійкістю організму до впливу гіпоксії	63
3.3 Показники гомеостазу глюкози за умов дозованої гіпоксії	67
3.3.1 Особливості змін концентрації глюкози в плазмі крові	68
3.3.2 Особливості змін концентрації інсуліну в плазмі крові	70
РОЗДІЛ 4 РЕАКЦІЯ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ НА ГІПОКСІЮ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ТА ПОРУШЕНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ	74
4.1 Вентиляційна відповідь на дозовану гіпоксію	75
4.2 Реакція показників серцево-судинної системи на дозовану гіпоксію	78
4.3 Особливості вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози	83
4.4 Особливості автономної нервової регуляції у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози	88
4.5 Внесок різних факторів в порушення толерантності до глюкози	93
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРВАЛЬНИХ НОРМОБАРИЧНИХ ГІПОКСИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ПОРУШЕНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ.....	96
5.1 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на вентиляційну відповідь та стійкість організму до гіпоксії	98
5.2 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники гомеостазу глюкози	100
5.3 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники серцево-судинної системи	101

5.4 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники вазомоторної функції ендотелію	104
5.5 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники автономної нервової регуляції	107
5.6 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на експресію HIF-1 α	111
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ПОРУШЕНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ.....	115
6.1 Вплив кверцетину на стійкість організму до гіпоксії.....	116
6.2 Вплив кверцетину на показники гомеостазу глюкози	116
6.3 Вплив кверцетину на показники серцево-судинної системи	118
6.4 Вплив кверцетину на показники вазомоторної функції ендотелію	119
6.5 Вплив кверцетину на показники автономної нервової регуляції	121
6.6 Вплив кверцетину на довжину теломер лейкоцитів	122
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	125
ВИСНОВКИ	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	149
ДОДАТКИ	180

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АНС	– автономна нервова система
АТ	– артеріальний тиск
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЗТГ	– збережена толерантність до глюкози
ІМТ	– індекс маси тіла
ІНГТ	– інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування
ІР	– інсулінорезистентність
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ОТ	– обвід талії
ОШШК	– об'ємна швидкість шкіряного кровотоку
ПГН	– порушення глікемії натще
ПТГ	– порушена толерантність до глюкози
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СГТТ	– стандартний глюкозотолерантний тест
ССС	– серцева-судинна система
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– число серцевих скорочень
ADA	– Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association)
GLUT	– білок транспортер глюкози (glucose transporter)
HF	– потужність високочастотних коливань серцевого ритму
HIF	– гіпоксія індукційбельний фактор (Hypoxia-Inducible Factor)
НОМА-IR	– індекс інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance)
LF	– потужність низькочастотних коливань серцевого ритму
NO	– оксид нітрогену

O_2	– оксиген
F	– частота дихання
VE	– хвилинна вентиляція легень
VLF	– потужність коливань серцевого ритму дуже низької частоти
VT	– дихальний об'єм
F	– частота дихання
SpO ₂	– рівень насичення артеріальної крові оксигеном (сатурація), яка визначена пульсоксиметричним методом

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема порушень гомеостазу глюкози останнім часом набула особливого значення, зокрема, в осіб старшої вікової групи. Дані багатьох досліджень свідчать, що з віком зростає частота виявлення інсулінорезистентності, порушення глікемії натще і порушення толерантності до глюкози, цукрового діабету 2 типу [1]. Внаслідок цього значно підвищується ризик серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, особливо у людей старших вікових груп [2].

Асоціація цукрового діабету із серцево-судинними захворюваннями, у генезі яких лежить хронічна гіпоксія, служить вагомим доказом значущість гіпоксії в розвитку порушень гомеостазу глюкози [3]. Гіпоксія тканин сприяє активації прозапальних цитокінів, що, своєю чергою, може сприяти виникненню та прогресуванню порушень гомеостазу глюкози [4, 5]. З іншого боку, за даними Nyengaard J. R. та ін. (2004) при ЦД існують спільні шляхи метаболізму, через які гіпоксія та гіперглікемія взаємодіють та посилюють негативний вплив [5]. Доведеним є зв'язок цукрового діабету 2 типу та його ускладнень з гіпоксією [6]. З іншого боку, розвиток адаптації до гіпоксії сприяє відновленню гомеостазу глюкози та зниженню смертності від серцево-судинних захворювань [7]. Тому актуальним є дослідження зв'язку між гіпоксією та, відповідно, стійкістю до неї й порушеннями гомеостазу глюкози.

Розвиток інсулінорезистентності та порушень гомеостазу глюкози потребує проведення корекції. Дані літератури свідчать, що гіпоксичні тренування сприяють нормалізації гомеостазу глюкози, розширенню функціональних резервів та підвищенню адаптаційних можливостей, а також добре переносяться та майже не викликають несприятливих явищ [8, 9]. З цією метою перспективним є застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань.

У випадку, коли застосування гіпоксичних тренувань є неможливим, для корекції порушення гомеостазу глюкози може виявитись перспективним

застосуванням біофлавоноїду кверцетину, якому, за даними експериментальних досліджень, властиві протидіабетичний, протизапальний, антигіпертензивний ефекти [10, 11].

Проте, всупереч наявності досліджень ролі гіпоксії в розвитку порушень вуглеводного обміну, не з'ясованими залишаються питання ролі гіпоксії та стійкості до неї в розвитку порушень гомеостазу глюкози, особливостей стану кардіореспіраторної системи, зокрема, в умовах гіпоксії в осіб похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози. Також досі не розроблені ефективні та безпечні методи корекції порушень гомеостазу глюкози, функціонального стану кардіореспіраторної системи та зниженої стійкості організму до гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози.

Таким чином, з'ясування ролі гіпоксії в порушенні гомеостазу глюкози, визначення особливостей кардіореспіраторної системи у людей похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози, та, на підставі цього, розробка підходів до корекції виявлених порушень має велике практичне значення. Це обумовило актуальність та спонукало до проведення даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертації є частиною комплексних досліджень, які проводились у відділі клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» у 2014 – 2019 рр.: «Клініко-фізіологічне обґрунтування застосування гіпоксичних тренувань для корекції порушень вуглеводного обміну у людей літнього віку з синдромом інсулінорезистентності» (№ держреєстрації 0114U002251) та «Вплив кверцетину на ендогенні чинники кардіоваскулярного ризику та біомаркери старіння у людей літнього віку з метаболічним синдромом» (№ держреєстрації 0117U001419). Авторка була виконавцем цих науково-дослідних робіт.

Мета дослідження: з'ясувати механізми впливу гіпоксії у людей похилого віку з порушенням толерантності до глюкози та дослідити ефективність розроблених методів корекції виявлених порушень.

Завдання дослідження:

1. Дослідити зв'язок між стійкістю до гіпоксії та показниками гомеостазу глюкози у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози.
2. Визначити порушення вазомоторної функції ендотелію та автономної нервової регуляції серцево-судинної системи у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози.
3. З'ясувати зміни гомеостазу глюкози, легеневої вентиляції, газообміну та гемодинаміки при дозованій нормобаричній гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози.
4. Дослідити зміни рівня експресії мРНК HIF-1 α у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози.
5. Розробити метод корекції порушень гомеостазу глюкози та стресової реакції організму на гіпоксію у людей похилого віку з використанням інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань.
6. Розробити метод корекції порушень гомеостазу глюкози та стресової реакції організму на гіпоксію у людей похилого віку з використанням кверцетину.

Об'єкт дослідження: порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку за умов гіпоксії.

Предмет дослідження: порушення гомеостазу глюкози, зміни сатурації капілярної крові киснем, аналіз показників порушень кардіореспіраторної системи, розлади вазомоторної функції ендотелію мікросудин, розлади регуляції автономної нервової системи, зміни рівня експресії мРНК HIF-1 α і довжина теломер лейкоцитів, ефективність інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань або кверцетину.

Методи дослідження: загальноклінічні (аналіз скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, антропометричні вимірювання); лабораторні (визначення концентрації глюкози, інсуліну та ліпідів у плазмі крові; визначення експресії мРНК HIF-1 α ; визначення довжини теломер лейкоцитів); інструментальні (спірометрія, пульсоксиметрія, вимірювання артеріального

тиску та частоти серцевих скорочень, лазерна доплерівська флоуметрія, проба з реактивною гіперемією, аналіз варіабельності ритму серця, гіпоксична проба); статистичні методи аналізу отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі уперше представлено дані щодо змін стійкості до гіпоксії та стресової реактивності кардіореспіраторної системи у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози. Також представлені результати ефективності впливу курсового застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань і кверцетину на виявлені порушення.

Уперше встановлено, що у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози знижується стійкість організму до впливу гіпоксії. Показано, що за умов дозованої гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, порівняно з людьми зі збереженою толерантністю до глюкози, відбувається більше зниження концентрації глюкози на тлі меншого зниження концентрації інсуліну, що свідчить про зниження інсулінорезистентності. Доведено, що порушення гомеостазу глюкози у людей похилого віку асоціюється зі зниженням вазомоторної функції ендотелію мікросудин та підвищенням симпатичної активності.

Уперше встановлено, що у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози у відповідь на гіпоксію знижена вентиляційна реакція і водночас порушена регуляція з боку автономної нервової та серцево-судинної систем.

Уперше доведено, що низький рівень експресії мРНК HIF-1 α є одним із факторів зниження стійкості організму до гіпоксії у людей похилого віку як зі збереженою, так і з порушеною толерантністю до глюкози.

Обґрунтовано й апробовано нові підходи щодо корекції зниженої стійкості організму до гіпоксії, порушення гомеостазу глюкози, стресової реакції кардіореспіраторної системи на гіпоксію, експресії мРНК HIF-1 α та довжини теломер лейкоцитів у людей похилого віку із порушеною

толерантністю до глюкози із застосуванням інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань або кверцетину.

Практичне значення отриманих результатів. Надано рекомендації щодо корекції порушення гомеостазу глюкози, функціонального стану кардіореспіраторної системи, зниженої стійкості організму до впливу гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози.

Доведено, що курсове застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань призводить до нормалізації глікемії та чутливості до інсуліну, підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії, поліпшення функціонального стану кардіореспіраторної системи та її реакції на гіпоксію.

Розроблено рекомендації щодо курсового застосування кверцетину у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози. Показано його сприятливий вплив на вуглеводний обмін, функціонування кардіореспіраторної системи, стійкість організму до гіпоксії, довжину теломер лейкоцитів (геропротекторна дія).

Отримані дані впровадженні в клінічну практику в загальнотерапевтичне, кардіологічне відділення та відділення екстрапірамідних захворювань нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», в клінічну практику медичного центру «Медіма», в лікувальний процес та наукову роботу відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеско», в науково-педагогічний процес кафедри терапії та геріатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика та кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, що підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок дисертанта. Робота виконана авторкою самостійно. Авторкою особисто обґрунтовано актуальність і необхідність проведення досліджень, проведено патентний пошук та аналіз наукової літератури. Самостійно сформована мета і задачі дослідження, виконано клінічні обстеження пацієнтів. Визначення показників вуглеводного обміну проводились

на базі лабораторії ендокринології (керівник к.б.н. Дубілей Т. О.) та лабораторії патофізіології та імунології (керівник акад. НАМН України Бутенко Г. М.) ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України спільно з д.мед.н. Пішель І. М. Визначення концентрації ліпідів у сироватці крові проводили у лабораторії клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (зав. Наумчук Н. С.). Дослідження по визначенню експресії мРНК HIF-1 α проведені на базі відділу гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (керівник д.мед.н., проф. Портниченко А. Г.). Стан вазомоторної функції ендотелію досліджувався спільно з к.мед.н. Дужаком Г. В. Гіпоксична проба та гіпоксичні тренування проводились спільно з к.мед.н. Гриб О. М. Довжина теломер лейкоцитів досліджувалась у лабораторії епігенетики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (керівник проф. Вайсерман О. М.) спільно з к.мед.н. Красенковим Д. С. Дисертанткою особисто проведено статистичну обробку даних, проаналізовано отримані результати, написано всі розділи дисертації, сформульовано та науково обґрунтовано висновки та практичні рекомендації. Авторкою не було використано ідей та у неї немає конфлікту інтересів зі співавторами публікацій. Планування досліджень, обговорення отриманих даних та формулювання висновків здійснювались за участю наукового керівника д.мед.н. Асанова Е. О.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертації оприлюднено на VI Національному конгресі геронтологів та геріатрів України (Київ, 2016); VII Національному конгресі геронтологів та геріатрів України (Київ, 2021); XVIII З'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства (Київ, 2021); IX Міжнародній науково-практичній конференції «Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects» (Берлін, 2022); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Eurasian scientific discussions» (Барселона, 2022); на засіданнях відділу та Наукової ради сектора клінічної геронтології та геріатрії ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Апробація дисертації проведена на спільному засіданні Вченої ради та Наукової ради сектора клінічної

геронтології та геріатрії ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 5 від 05.07.2022).

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи представлено у 14 наукових працях, із них 4 статті у фахових виданнях України (1 – у виданні, що індексується у SCOPUS), 3 статті в іноземних періодичних виданнях країн Організації економічного співробітництва і розвитку (США) та країни Європейського Союзу (Нідерланди), що індексуються у SCOPUS, 1 стаття у науковому журналі, 6 тез доповідей на національних та міжнародних наукових форумах, один патент України на корисну модель. Видано інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 198 сторінках і складається із вступу, літературного огляду, опису матеріалів і методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (всього 256 найменувань, із них 27 – кирилицею і 229 – латиницею), додатків. Текст дисертації ілюстровано 21 таблицею та 21 рисунком. Список використаних джерел і додатки викладено на 49 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗИ І ЙОГО ПОРУШЕННЯ: ВІКОВІ АСПЕКТИ, ЗВ'ЯЗОК З ГІПОКСІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

За даними ВООЗ останні 20 років основною причиною смертності та інвалідності в усьому світі є серцево-судинні захворювання (ССЗ). Не стала виключенням й Україна. Так, за даними центру громадського здоров'я МОЗ України на долю ССЗ припадає 64,3 % від загальної смертності [13]. Серед чинників ризику виникнення та ускладнень ССЗ важливе місце належить порушенням вуглеводного обміну. Про це свідчать, зокрема, результати дослідження Global Burden of Disease (2019) [14]. У дослідженні продемонстровано негативний вплив гіперглікемії у пацієнтів без підтвердженого цукрового діабету (ЦД). У багатотисячних дослідженнях також встановлено, що ризик серцево-судинних подій залежить від тривалості гіперглікемії, в порівнянні з нормоглікемічними пацієнтам [15]. Встановлено, що зв'язок між порушеннями вуглеводного обміну при ЦД та ССЗ обумовлений загальними ланками їх патогенезу [16]. Це дало підстави деяким дослідникам вважати ЦД ендокринологічним варіантом ІХС [17]. Тому ЦД 2 типу визнаний незалежним чинником кардіоваскулярного ризику [18]. ССЗ є основною причиною смерті у хворих на ЦД [18]. Ризик померти від ССЗ у хворих з ЦД у два-чотири рази більше, ніж у людей без діабету [19]. З результатами багатоцентрового дослідження INTERHEART виявлена асоціація між ЦД та ІМ [20]. Зв'язок ЦД та ССЗ знайшов своє підтвердження в дослідженні EURODIAB IDDM Complication Study. Так, за результатами цього дослідження частота ССЗ серед хворих на ЦД становила 9 % серед чоловіків і 10 % серед жінок [21].

Необхідно підкреслити, що саме порушення вуглеводного обміну при ЦД сприяють розвитку ССЗ, зокрема, атеросклерозу [22].

1.1 Гомеостаз глюкози та його порушення

Предіабетичні порушення вуглеводного обміну або, як заведено в англійській літературі «intermediate hyperglycaemia» включають порушення глікемії натще (ПГН) і порушення толерантності до глюкози (ПТГ), а також їх поєднання [23]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ 2006 року, ПГН діагностується при рівні глюкози в плазмі $\geq 6,1$ ммоль/л, але $< 7,0$ ммоль/л, а ПТГ при рівні глюкози в плазмі крові через 2 години після глюкозотолерантного тесту від 7,8 до 11,1 ммоль/л. ПТГ і ПГН зараз розглядають як проміжну стадію між нормальним вуглеводним обміном і ЦД 2 типу [24]. Американська діабетична асоціація (ADA) застосовує ті ж граничні значення для ПТГ, але використовує інший діагностичний критерій для глікемії натще (5,6-6,9 ммоль/л). Також за рекомендаціями американської діабетичної асоціації до предіабету відносять рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) 5,7-6,4 % [25].

ПТГ багатьма дослідниками на даний час розглядається як перша стадія ЦД 2 типу [21]. При ПТГ знижується утилізація глюкози в тканинах організму. При цьому провідну роль у патогенезі порушення вуглеводного обміну, зокрема, ПТГ відіграє інсулінорезистентність (ІР) та дисфункція β клітин острівців Лангерганса [26]. В основі ІР при ПТГ, як показують дослідження, лежить порушення чутливості рецепторів до інсуліну, частота якої зростає з віком. На сьогодні вже доведена роль ІР як незалежного чинника розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ІХС, ішемічного інсульту [27].

На відміну від ЦД стан, що йому передуює, є оборотним і тому проблема предіабетичних порушень вуглеводного обміну потребує особливої уваги. А отже, вплив на механізми розвитку предіабетичних порушень шляхом застосування профілактичних заходів може затримати розвиток патології та зменшити захворюваність на ЦД 2 типу.

Сьогодні наявність предіабету вважається чинником ризику серцево-судинних ускладнень. Це демонструють дані епідеміологічних досліджень, які показують, що вже на початку ЦД 2 типу близько 50 % хворих мають макро- та

мікросудинні ускладнення [28]. Підвищення ризику серцево-судинної смертності при порушенні вуглеводного обміну було також показано в дослідженні DECODE. Так, у пацієнтів із ПТГ ризик серцево-судинної смертності зростає в 1,32 рази, а при гіперглікемії натще – в 1,14 рази, порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну [29]. Зростання ризику серцево-судинних ускладнень та передчасної смерті при високому рівні постпрандіальної глікемії та рівнем глюкози плазми крові натще було також показано в інших дослідженнях [30].

Поширеність предіабету збільшується в усьому світі з кожним роком. Якщо у 2005 році 314 млн людей у світі мали порушення вуглеводного обміну, то у 2017 році ПТГ було виявлено вже у 7,3 % дорослого населення, що становило 352,1 млн людей [31]. За розрахунками, передбачається і подальше зростання поширеності предіабету: до 2025 року кількість осіб з порушеннями вуглеводного обміну сягне близько 500 млн людей, а до 2045 року досягне 8,3 % дорослого населення [32]. Станом на 2021 р. у всьому світі приблизно 10,6 % дорослих мають гіперглікемію натще та 6,2 % ПТГ [33].

З плином часу предіабетичні порушення вуглеводного обміну можуть трансформуватись у ЦД 2 типу. На думку Le S. та ін. (2022) це пояснюється тим, що в осіб з порушеною толерантністю до глюкози частіше зустрічається ожиріння і спадкова обтяженість [34]. В той самий час, Malone J.I. та Hansen B.C. (2019) вважають, що при порушеній толерантності до глюкози ожиріння не має [35].

1.2 Вікові зміни гомеостазу глюкози

Відомо, що підґрунтям для розвитку патологічних станів є вікові зміни організму. Морфофункціональні зміни, які супроводжують процес старіння створюють передумови для формування, зокрема, ССЗ і ЦД 2 типу [36, 37]. Це підтверджують дослідження, які показують, що 68 % людей віком 65 років і старше з ЦД помирають від серцево-судинних хвороб [38]. Про нерозривність

зв'язку старіння та ЦД свідчить також їх провідні позиції серед причин цереброваскулярних захворювань [39]. Останні дослідження показують, що, з одного боку, накопичення продуктів глікування білків при старінні сприяють розвитку порушень вуглеводного обміну в похилому віці. З іншого боку, продукти глікування протеїнів є ключовим чинником серцевої та судинної дисфункції [40]. Річ у тім що продукти глікування протеїнів, які накопичуються з віком та у великих кількостях при ЦД, реагують з оксидом азоту (NO) та інактивують його [41]. Можливо, цим пояснюється зростання поширеності ССЗ та ЦД у похилому та старечому віці.

Іншим важливим чинником, який поєднує механізми порушень вуглеводного обміну та старіння, є оксидативний стрес. Як відомо, при старінні знижується концентрація вільного кисню в тканинах та підвищується вміст недоокислених продуктів [42]. Надмірне виробництво вільних радикалів у гіпоксичному середовищі є один із головних пошкоджуючих чинників. Виникнення вільних радикалів пов'язане з пошкодженням біологічних мембран, що своєю чергою призводить до втрати цілісності або функції клітини. Все це, як наслідок, призводить до прискореного старіння. В той самий час, доведено, що збільшення оксидативного стресу є важливим патогенетичним механізмом у розвитку предіабетичних порушень [43].

На даний час ЦД розглядається як причина прискореного старіння. Серед багатьох інших факторів, було доведено, що наявність резистентності до інсуліну сприяє прискореному старінню [37, 43]. ЦД зустрічається приблизно у 20 % людей похилого віку [44]. У людей похилого віку з пітологією, що сприяє хронічній гіпоксії (синдром нічного апное), ЦД підвищує ризик серцево-судинних ускладнень та смертність [45]. Проте існують дослідження, в яких діабет збільшував смертність тільки у віковому діапазоні 65-74 роки, у той час до 65 років наявність діабету не збільшувала смертність [46]. Розвиток ЦД у похилому віці пов'язаний зі зниженням функції та якості життя [47]. З віком спостерігається підвищення частоти виявлення гіперглікемії натще. Так при п'ятирічному спостереженні відсоток осіб з гіперглікемією натще збільшився

майже на 4,6% [48]. Це призводить до збільшення поширеності порушення толерантності до вуглеводів і ЦД у похилому та старечому віці.

Зростання частоти предіабетичних порушень у похилому віці підтверджують дослідження Коркушко О. В. та ін., які демонструють зростання з віком частоти виявлення ІР з 13 % у людей 20-39 років до 30 % у 40-59 р. та 41 % у 60-79 р. [37].

1.3 Вплив гіпоксії на гомеостаз глюкози

На даний час, порушення енергетичного обміну розглядаються як один з ключових факторів, що призводять до розвитку порушень вуглеводного обміну. Неспроможність клітинних систем забезпечити необхідний рівень енергоутворення призводить до розвитку гіпоксичних змін. Зниження енергозабезпечення до критичних величин може викликати загибель клітин. При локалізації цього процесу в підшлунковій залозі пошкоджуються бета клітини та розвивається її функціональна недостатність, що, у певний момент реалізується в порушення вуглеводного обміну. Саме з гіпоксією зв'язують пошкодження бета-клітин [49].

Гіпоксія тканин також сприяє активації прозапальних цитокінів, що, своєю чергою, може викликати виникнення та прогресування порушень толерантності до вуглеводів [4]. Дані, що накопичуються, вказують на роль окисного стресу в процесах пошкодження бета-клітин. Цікаво, що утворення активних форм кисню є результатом посиленого мітохондріального дихання під час стимуляції глюкозою [50]. Хронічна гіперглікемія, зі свого боку, ініціює окисний стрес та зменшує активність антиоксидантної системи. Потім, за механізмом зворотного зв'язку, це сприяє розвитку та посиленню ІР.

Наявність зв'язку між гіпоксією та гомеостазом глюкози демонструють дослідження Catrina S.B., Zheng X.. За їх даними при діабеті розвиваються гіпоксичні зміни в тканинах організму, при цьому адаптивні реакції на гіпоксію порушені [51].

Nyengaard J. R. зі співавт. підкреслюють, що при ЦД існують загальні шляхи метаболізму, через які гіпоксія та гіперглікемія взаємодіють та посилюють негативний вплив [6].

На думку Ibrahim M.A. та ін. при ЦД знижується можливість тканин засвоювати кисень [52]. При цьому компенсація недостатці кисню здійснюється шляхом зростання місцевого кровотоку, підвищення рівня 2,3-діфосфогліцерата еритроцитів та зсуву кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо і збільшення спорідненості гемоглобіну до кисню. Але оптимізація місцевого кровотоку як реакція на гіпоксію є провідним механізмом, оскільки при ЦД збільшення рівня 2,3-діфосфогліцерата часто недостатньо [52].

Своєю чергою Mansor L. S. зі співавт. показали, що ЦД 2 типу супроводжується ускладненнями, пов'язаними з гіпоксією [12].

Вагомим доказом значущості гіпоксії в розвитку порушень вуглеводного обміну є зв'язок ЦД з ССЗ, у генезі яких лежить хронічна гіпоксія.

В той самий час, існують дані сприятливого впливу гіпоксії на метаболізм глюкози. Так, у людей, що живуть у горах в умовах зниженого вмісту кисню в повітрі, рідше зустрічаються порушення гомеостазу глюкози [53]. В експерименті було показано, що напруга кисню в тканинах пов'язана з гомеостазом глюкози, при цьому гіпоксія призводить до поліпшення гомеостазу глюкози [5]. Так, за даними Lempesis I.G. та ін. в умовах гіпоксії відбувається перемикання окиснення жирів на гліколіз та збільшується споживання глюкози жировою тканиною [5]. Це узгоджується з уявленнями, що дисфункція жирової тканини є одним з основних факторів, що сприяє розвитку порушень гомеостазу глюкози. Інші дослідники також спостерігали сприятливий вплив гіпоксії на гомеостаз глюкози [54].

Суперечливі дані щодо впливу гіпоксії на гомеостаз глюкози демонструють важливість вираженості та тривалості гіпоксичного впливу.

Таким чином, сучасні дослідження підтверджують зв'язок гіпоксії та гомеостазу глюкози.

З огляду на роль гіпоксії в процесах старіння, спільність патологічних процесів при гіпоксії та порушеннях гомеостазу глюкози стає особливою саме у людей похилого віку. Але на сьогодні досі незрозумілими залишаються питання змін гомеостазу глюкози в умовах гіпоксії при порушеній толерантності до глюкози та роль кардіореспіраторної системи в цьому процесі, зокрема, у людей похилого віку.

1.4 Методи корекції порушень гомеостазу глюкози

Результатами багатьох досліджень було показано ефективність активної корекції вуглеводного обміну ще на етапі предіабету. Це сприяє як запобіганню розвитку ЦД 2 типу, так і, навіть, нормалізації рівня глікемії [55]. Саме тому сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує проводити корекцію вуглеводного обміну ще на етапі предіабету [56].

Сьогодні існують різні підходи корекції порушень вуглеводного обміну. Серед них можна виділити медикаментозні та не медикаментозні. Не медикаментозні методи корекції вуглеводного обміну грають важливу роль у профілактиці ЦД. До них відносяться фізичні вправи, здорове харчування, засоби альтернативної медицини [57, 58].

1.4.1 Немедикаментозні методи. Гіпоксичні тренування.

Не медикаментозні методи, згідно з сучасними рекомендаціями, доцільно використовувати для корекції вуглеводного обміну на ранній стадії предіабету. За даними деяких дослідників, не медикаментозні методи корекції порушень вуглеводного обміну при предіабеті навіть більш ефективні та раціональні, ніж медикаментозні [59].

Серед немедикаментозних методів основним способом корекції вуглеводного обміну є модифікація способу життя. Бо, навіть більше. Так, згідно із сучасними настановами ADA, зниження ваги тіла на 7 % та збільшення рухової активності є ефективним методом лікування предіабету [60].

На підставі аналізу результатів 4 рандомізованих клінічних досліджень Norris S. L. зі співавт. дійшли висновку щодо ефективності зниження ваги тіла з використанням дієти, фізичної активності або поведінкових втручань у людей з предіабетом. Це призводило не лише до зниження ваги, але і значно знижувало захворюваність на ЦД [61].

Ефективність попередження ЦД за допомогою низькокалорійної дієти та помірних фізичних навантажень також була доведена в дослідженні Diabetes Prevention Program Outcomes Study [62]. За результатами проведеного метааналізу Veulens J. та ін. також дійшли висновку про ефективність модифікації способу життя запобігати розвитку ЦД при порушенні толерантності до глюкози [63].

Варто відзначити, що дієта та фізичні навантаження призводить до зниження ризику розвитку ЦД 2 типу на 34 % [64]. Водночас у хворих на ЦД 2 типу знижується ризик ангіопатій та смертності від ССЗ при зниженні ваги тіла на 10 % [64, 65].

Але збільшення фізичної активності та заняття спортом не завжди можливе через розповсюдженість серцево-судинних хвороб, патології опорно-рухового апарату та судин нижніх кінцівок серед людей похилого віку, а також ризик виникнення гіпоглікемічного стану внаслідок порушення регуляції метаболізму глюкози. Також обмеженість використання фізичних тренувань обумовлена тим, що їх позитивна дія на ІР проявляється лише при навантаженнях на рівні порогу анаеробного обміну та вище [66]. Але це не завжди вдається досягнути у людей літнього віку. Все це значно обмежує використання фізичних вправ у осіб похилого віку з порушенням вуглеводного обміну.

Тому досі важливою проблемою, яка не вирішена до теперішнього часу, є пошук ефективних не медикаментозних засобів для зменшення ІР та зумовлених нею порушень, які підвищують ризик розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинних подій.

Гіпоксичні тренування. Серед немедикаментозних методів корекції порушень вуглеводного обміну особливе місце належить періодичній гіпоксії

або інтервальним гіпоксичним тренуванням. Особливо такий метод важливий для осіб похилого віку, з огляду на поліморбідність та поліпрагмазію в цьому віці.

Використання гіпоксичних тренувань здійснюється в нормобаричних або гіпобаричних умовах дозованими гіпоксичними впливами. Інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування, тобто періодичні дозовані гіпоксичні впливи при нормальному атмосферному тиску більш безпечні. Річ у тому, що в умовах нормального атмосферного тиску унеможлиблюється баротравма.

Гіпоксичні тренування сприяють підвищенню функціональних можливостей організму, розширенню адаптаційних резервів, та покращенню якості життя [67, 68, 69]. Також дозована періодична гіпоксія підсилює загальну неспецифічну резистентність організму [70, 71, 72]. Саме тому дозовані інтервальні гіпоксичні тренування застосовуються навіть у практично здорових осіб [73].

Ефект гіпоксичних тренувань реалізується через адаптацію організму до гіпоксії [69, 70, 73]. Гіпоксичний вплив активує системи адаптації та регуляції дихальної, серцево-судинної, оксигентранспортної систем. Це призводить до підсилення функціонування всього кисневого режиму організму, оптимізації енергетичного обміну та ефективному споживанню кисню [8].

Пристосування до тривалої дії гіпоксії здійснюється механізмами, які діють на всіх рівнях функціонування організму: прискорюється трансляція і транскрипція генів синтезу еритропоетину, міогемоглобіну, білків дихальних ферментів мітохондрій, активізуються субклітинний, тканинний, органний рівні адаптації, в результаті чого відбуваються пристосувальні реакції цілісного організму [8]. Деякими дослідниками було показано, що гіпоксичні тренування активують експресію і синтез цитокіну еритропоетину без збільшення гематокриту. Так Raghuraman G. та ін. встановили, що переривчаста гіпоксія, залежно від типу тканини, тривалості та ступеня тяжкості гіпоксії та періодів реоксигенації, по-різному активує тирозин гідроксилазу – фермент, що обмежує швидкість синтезу катехоламінів шляхом збільшення фосфорилування серину.

Ефекти в першу чергу опосередковані активацією посттрансляційних механізмів і не пов'язані зі змінами в експресії білка [74].

Samaja M. та Milano G. показано, що більшість клітинних відповідей на періодичну гіпоксію модулюються гіпоксією індукованим фактором HIF, ДНК-зв'язуючими транскрипційними факторами. Це призводить до активації генів, що кодують білки, необхідні для поліпшення тканинного транспортування кисню та, відповідно, енергетичного метаболізму. Також це сприяє ефективному управлінню гіпоксія-індукованим стресом і оптимізує регуляцію апоптозу, аутофагії та клітинного циклу [75].

На думку Verges S. та ін. одним із механізмів впливу періодичної гіпоксії може бути гіпоксичне прекодиціонування. У своїх дослідженнях вони довели лікувальний вплив гіпоксичного прекодиціонування на здорових осіб (гематологія, вентиляція, серцево-судинна система та метаболічний статус) та на хворих із ССЗ, неврологічними хворобами, хворобами органів дихання та порушенням обміну речовин [76].

Важливим фактором впливу гіпоксичних тренувань є інтервальність. Саме інтервальність гіпоксичного стресорного впливу активує механізми довготривалої адаптації до кисневого та енергетичного дефіциту, внаслідок чого підвищується стійкість організму не тільки до гіпоксії, а до інших несприятливих чинників [77].

Сучасні дослідження переконливо свідчать, що гіпоксичні тренування є ефективним лікувально-профілактичним та реабілітаційним методом [78]. Слід підкреслити, що використання гіпоксичних тренувань можливо також без лікарських препаратів. Перевагою гіпоксичних тренувань є низький ризик розвитку побічних явищ або взагалі їх відсутність. Це особливо важливо для старших вікових груп з огляду на поліморбідність та поліпрагмазію в осіб цієї вікової категорії.

Літературні дані свідчать про ефективність використання гіпоксичних тренувань при бронхіальній астмі, хронічному бронхіті, гіпертонічній хворобі, ожирінні, нейроциркуляторній дистонії [28, 79, 80, 81]. У ДУ «Інститут

геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» накопичений досвід застосування гіпоксичних тренувань в осіб похилого віку при прискореному старінні, ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, хронічному обструктивному захворюванні легень [82, 83, 84, 85].

Досліджень щодо впливу гіпоксії на стан вуглеводного обміну недостатньо. Але існують спостереження, які дозволяють обґрунтовано припустити, що використання гіпоксичних тренувань може бути корисним при порушеннях вуглеводного обміну. Так, результати епідеміологічних досліджень показують, що в осіб, котрі протягом тривалого часу проживають у горах, смертність від захворювань серцево-судинної системи, інсульту та онкологічних захворювань значно нижча, порівняно з тими, які мешкають на рівні моря [86]. Разом з тим перебування на середніх висотах більш корисне, ніж на високих та дуже високих, коли розвивається «гірська хвороба» [86]. Свідченням позитивної дії гіпоксії є також дослідження щодо частоти ЦД 2 типу та ПТГ в осіб, що мешкають у гірській місцевості. Так, у населення сільської місцевості північного Чилі, що проживають на висоті значно рідше зустрічається ЦД 2 типу та ПТГ, порівняно з тими, хто мешкає на низьких висотах [52, 87].

У сучасних роботах розглядається вплив різних періодів гіпоксичного тренування на рівень глюкози в крові. Досліджувані пройшли 2-х або 4-х тижневий курс інтервальних гіпоксичних тренувань (фракція вдихуваного кисню FiO_2 15 %). Маса жирової тканини або жиру в черевній області після інтервальних гіпоксичних тренувань не змінилися. Максимальне споживання кисню збільшилося в обох групах, у той час, як рівень середнього артеріального тиску знизився. Не спостерігалось ніяких змін глікемічної кривої у відповідь на вживання глюкози, проте площа під кривою зміни концентрації інсуліну в сироватці після вживання глюкози значно зменшилася в групі, що пройшла 4-х тижневий курс інтервальних гіпоксичних тренувань ($6910 \pm 763 \mu IU ml^{-1} 120 min$ порівняно з $5812 \pm 872 \mu IU ml^{-1} 120 min$, $p \leq 0,05$). Автори також виявили, що гіпоксичні тренування знижують артеріальний тиск незалежно від тривалості тренування [9]. Разом з тим, більш тривалий період

тренування призводить до поліпшення чутливості до інсуліну порівняно з більш коротким періодом. Тому гіпоксичні програми тренування є ефективними для підвищення чутливості до інсуліну.

Деякі дослідники спостерігали покращення метаболічного профілю при змінах парціального тиску кисню [87, 88]. У клінічних дослідженнях людей з надлишковою вагою показано, що гіпоксичні тренування знижують концентрацію глюкози натще і покращують чутливість до інсуліну [89, 90]. Це, імовірно, обумовлено змінами в жировій тканині та метаболізму скелетних м'язів. Також було показано, що гострий гіпоксичний вплив стимулює транспорт глюкози в ізольованих смугастих м'язових волокнах, взятих від осіб з ІР. При цьому гіпоксія-стимульоване споживання глюкози в цих м'язових смужках було визначено в осіб без надлишкової ваги, з ожирінням без ЦД 2 типу, а також з ожирінням і ЦД 2 типу [91]. Цікаво, що здатність скелетних м'язів до гіпоксія-індукованого поглинання глюкози однаково в інсулін-чутливих та резистентних до інсуліну м'язів [92].

Таким чином, наявні літературні дані свідчать, що застосування гіпоксичних тренувань може розглядатися як перспективний засіб корекції предіабетичних порушень вуглеводного обміну. Однак клінічних досліджень робіт, присвячених вивченню впливу гіпоксичних тренувань на стан вуглеводного обміну саме у людей похилого віку, зокрема, із ПТГ, на сьогодні не має. Також поза увагою дослідників залишилися питання впливу гіпоксичних тренувань на стан кардіореспіраторної системи та стійкість до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ.

1.4.2 Медикаментозні методи. Серед медикаментозних методів корекції порушень вуглеводного обміну препаратом першої лінії є метформін. Також він є відносно недорогим, порівняно з більш новими препаратами.

Метааналіз, проведений Roberts S. та ін. показав, що метформін знижує ймовірність прогресування предіабету в діабет [93]. Winkler G. за результатами своїх спостережень дійшов висновку, що метформін не тільки ефективно

зменшує концентрацію глюкози в крові, але також знижує рівень тригліцеридів, маркерів запалення та покращує реологічні властивості крові [94]. В експерименті було встановлено позитивний вплив метформіну на частоту розвитку злоякісних новоутворень та середню і максимальну тривалість життя [95].

Серед інших медикаментозних засобів позитивний вплив на вуглеводний обмін продемонстровано для мелатоніну. Так, встановлено нормалізаційний вплив мелатоніну на ІР та ПТГ. Мелатонін також сприяє нормалізації артеріального тиску, рівня тригліцеридів в крові та покращує функцію ендотелію та агрегаційну активність тромбоцитів [96, 97, 98]. В експерименті було показано, що мелатонін збільшує середню та максимальну тривалість життя [97]. Але широке використання метформіну та мелатоніну обмежене побічними ефектами та особливостями призначення цих препаратів.

Тому продовжується пошук інших ефективних та безпечних медикаментозних засобів впливу на порушення толерантності до глюкози та глікемії натще.

Обґрунтування використання кверцетину. Одним із перспективних засобів корекції порушень вуглеводного обміну можуть бути антиоксиданти рослинного походження з ряду флавоноїдів. Досвід їх використання показав високу ефективність та відсутність побічних ефектів. В умовах оксидативного стресу ці сполуки сприяють гальмуванню та запобігати розвитку ЦД 2 типу внаслідок уповільнення деструкції β -клітин підшлункової залози [99]. Ці властивості стають особливо важливими з огляду на роль оксидативного стресу в розвитку ІР.

Дійсно, останніми роками супресивної ролі оксидативного стресу стосовно чутливості периферичних тканин до дії інсуліну приділяється особлива увага. Так, було встановлено, що порушення синтезу оксиду азоту (NO) та гальмування продукції циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP), який є вторинним месенджером дії інсуліну здійснюється вільними радикалами [100]. Також утворення вільних радикалів погіршує трансдукцію інсулінового сигналу. Це призводить до гальмування активації внутрішньоклітинної

транслокації транспортера глюкози, зокрема, в периферичних тканинах [101, 102]. При цьому активація шляхів сигнальної трансдукції, зокрема, ядерному фактору NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), при оксидативному стресі індукує розвиток дисфункції ендотелію, а також активує прозапальні та прокоагуляційні фактори. Саме с цим пов'язано підвищення ризику серцево-судинної патології при порушенні вуглеводного обміну [103].

Саме тому використання антиоксидантних препаратів для корекції порушень вуглеводного обміну є обґрунтованим та доцільним.

Серед антиоксидантів рослинного походження з ряду флавоноїдів найбільш поширеним є кверцетин. На сьогодні його розглядають як препарат, який може сприяти профілактиці ССЗ. Здатність кверцетину зв'язувати вільні радикали та здійснювати регулювання антиоксидантного захисту організму шляхом ферментативних або не ферментативних механізмів визначає його антиоксидантні властивості [104]. Крім того, кверцетин індукує інгібування активності індукцибельної синтази оксиду нітрогену та ксантиноксидази, а також продукцію фактору некрозу пухлини та експресію генів. Це також сприяє підтримці окисного балансу [105, 106]. Важливо підкреслити, що дія кверцетину активується під впливом гіпоксії та викликає збільшення продукції глутатіону [107].

Не слід забувати, що процеси окисного стресу грають важливу роль в процесах прискореного старіння. Річ у тім, що виникнення вільних радикалів призводить до пошкодження біологічних мембран та, як наслідок, до втрати цілісності або функції клітини [36]. Саме тому можна припустити, що кверцетин має і геропротекторні властивості.

Однією з найголовніших властивостей кверцетину є його здатність модулювати запалення. У доклінічних дослідженнях *in vivo* та *in vitro* кверцетин показав значне зниження рівня медіаторів запалення, шляхом зниження активності NF- κ B [108]. Так, у дослідженні на нервових клітинах, що піддавались запаленню, після застосування кверцетину спостерігали зниження інтерлейкинів (IL-6 і IL-1), фактору некрозу пухлин (TNF- β), циклооксигенази-

2 (COX-2) [109]. Разом з тим в дослідженні *in vitro* на клітинній лінії гепатоцитів людини кверцетин знижував рівень NO-синтази, циклооксигенази-2 та С-реактивного білку [110]. Про зниження рівня С-реактивного білка повідомлялось після 2-місячного вживання кверцетину здоровими чоловіками при регулярних фізичних навантаженнях [111]. Кверцетин також інгібує запальні ферменти та ліпоксигеназу, тим самим зменшуючи медіатори запалення, такі як простагландини та лейкотрієни [112].

Механізм впливу кверцетину на вуглеводний обмін полягає у його захисній дії на β -клітини острівців підшлункової залози [10], в покращенні чутливості до інсуліну [1, 113], посиленні проліферації β -клітин, збільшенні секреції інсуліну [114]. Кверцетин підвищує експресію транспортерів глюкози GLUT-1, GLUT-4, посилює поглинання глюкози міоцитами шляхом стимулювання протеїнкінази та діє на транспорт глюкози й інсулін-рецепторний сигнал подібно до розиглітазону, як агоніст PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) [115]. Крім того, кверцетин сприяє зниженню рівня глікемії шляхом інгібування α -глюкозидази, що призводить до зниження всмоктування глюкози в кишківнику [116].

Ряд експериментальних досліджень були присвячені вивченню ефективності кверцетину у тварин з ІР та метаболічним синдромом. У цих роботах показано, що пероральне застосування таблеток кверцетину в дозі 50 мг/кг протягом 8 тижнів у самців щурів з метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою, значною мірою гальмувало розвиток ІР та зменшувало прояви порушення толерантності до вуглеводів, на що вказувало суттєве підвищення коефіцієнта чутливості до інсуліну та зменшення площі під глікемічними кривими в порівнянні з показниками контрольної групи тварин, що отримувала плацебо [117].

Існують дослідження, в яких було показано, що застосування кверцетину запобігає пошкодженню панкреатичних острівців, сприяє нормалізації тону судин, пригнічує продукцію інтерлейкіну-1 α та фактору некрозу пухлин альфа [118]. У деяких дослідженнях кверцетин запобігав розвитку ЦД та його

ускладнень [119].

Але на даний час майже відсутні контрольовані клінічні дослідження щодо ефективності застосування кверцетину для корекції порушень вуглеводного обміну, кардіореспіраторної системи та зниженої стійкості до гіпоксії у людей похилого віку.

Таким чином аналіз літературних даних свідчить, що проблема стану вуглеводного обміну, функціонування кардіореспіраторної системи, стійкості до гіпоксії у людей похилого віку, зокрема, з порушеною толерантністю до глюкози є актуальною та своєчасною. Крім того, важливо розробити підходи до корекції виявлених порушень.

Напрямами подальших досліджень є з'ясування ролі гіпоксії, змін стресової реактивності кардіореспіраторної системи в порушенні толерантності до глюкози у людей похилого віку, а також вивчення комплексного впливу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань та кверцетину у людей похилого віку із ПТГ.

РОЗДІЛ 2

КОНТИНГЕНТ ОБСТЕЖЕНИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених

Дана робота базується на аналізі результатів обстеження 109 людей похилого віку, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному спостереженні в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». При проведенні дослідження суворо дотримувались законів України та принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Перед початком дослідження повна програма обстеження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди були надані в комісію з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та отримано позитивний відгук та погодження (протокол №7 від 20 квітня 2015 р.). Перед включенням в дослідження пацієнтам надавалась вичерпна інформація щодо дослідження, пацієнт з дослідником обговорювали всі аспекти дослідження, пацієнту надавались відповіді на запитання. Своїм особистим підписом форми інформованої згоди всі пацієнти надавали особисту письмову згоду на участь в дослідженні. Зі свого боку дослідник також підписував форму інформованої згоди. Один екземпляр форми інформованої згоди пацієнта на участь в дослідженні надавався пацієнту на руки. Процедура отримання інформованої згоди на участь пацієнта в дослідженні проводив дослідник.

Усі дослідження проводились у клініці ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- підписана та датована форма письмової інформованої згоди;
- жінки та чоловіки похилого віку (60-74 років);
- наявність порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або збереження толерантності до глюкози (ЗТГ) (за результатами СГТТ) за умови рівня глюкози в плазмі крові натщесерце менше ніж 5,6 ммоль/л.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- хронічні та нестабільні захворювання серцево-судинної системи, зокрема, діагностована нестабільна ІХС, гіпертонічна хвороба III стадії, гіпертонічна хвороба II стадії з другим і третім ступенем артеріальної гіпертензії, серцева недостатність II-IV функціональних класів за класифікацією NYHA, порушення серцевого ритму;
- хронічні захворювання центральної нервової системи, зокрема, порушення мозкового кровообігу;
- гострі та хронічні захворювання дихальної системи, зокрема, хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма;
- хронічні захворювання нирок та печінки, захворювання системи крові, системні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання;
- ЦД I та II типу, інша ендокринна патологія;
- гострі інфекційно-запальні захворювання.

Перед включенням в дослідження ретельно збирали анамнез, оцінювали скарги, проводили фізикальний огляд. Також всі пацієнти проходили огляд невролога, окуліста, уролога або гінеколога, ендокринолога, за потребою оториноларинголога, ортопеда. В клініці всім пацієнтам проводили загальноклінічні лабораторні дослідження крові, сечі, ЕКГ, рентгенографію органів грудної клітки, багаторазове вимірювання АТ, ультразвукове дослідження органів шлунково-кишкового тракту, нирок, щитоподібної залози.

Більшість обстежених не мали скарг. Деякі люди літнього віку скаржились на втомлюваність, особливо при значних фізичних навантаженнях (робота в саду, на городі, при пранні білизни та ін.), зниження пам'яті на поточні події, або забування місця перебування якогось предмета домашнього вжитку. Також зустрічались скарги на зниження працездатності, швидку стомлюваність, порушення сну (прокидання серед ночі й потім важко заснути), шум у голові, зниження слуху, ослаблення зору (необхідність користуватися окулярами при читанні).

Загальний стан обстежених був задовільний. Відзначалася правильна постава, ясність мислення. Шкірні покриви звичайного кольору з наростанням

зі збільшенням віку кількості пігментних плям і зморшок, сухості шкіри та зниженням тургору. При клінічному обстеженні органів дихання в осіб похилого віку виявлялося ослаблення везикулярного дихання, іноді наявність жорсткого відтінку. Це трактувалося як прояви вікової емфіземи легень, що підтверджувалося і результатами рентгенологічного дослідження грудної клітки. У деяких обстежених похилого віку були виявлені рентгенологічні ознаки прикореневого обмеженого пневмосклерозу, посилення легенево-судинного малюнку в прикорених зонах.

Клінічні дані, що характеризують ССС, у людей похилого віку виражалися в ослабленні серцевих тонів у всіх точках вислуховування. У частини осіб при аускультатії прослуховувався систолічний шум на верхівці серця. Перкуторно і при рентгенологічному дослідженні визначалося деяке збільшення ширини судинного пучка. При рентгенологічному дослідженні також виявлялося незначне і помірне ущільнення стінки аорти. Частота пульсу в період спокою коливалася, в середньому, від 60 до 80 за хвилину, артеріальний тиск був не вище 140/90 мм рт. ст.

Результати ЕКГ трактувалися як вікова норма. У частини обстежених визначались незначні дифузні зміни міокарда. В цілому, стан серцево-судинної системи можна було характеризувати як віковий фізіологічний з наявністю в осіб літнього віку проявів атеросклерозу.

З боку шлунково-кишкового тракту патологічних проявів не виявилось. Ковтання було вільним, безболісним. При пальпаторному і перкуторному обстеженні органів черевної порожнини у більшості обстежених похилого віку край печінки був на рівні реберної дуги. Селезінка при пальпації не визначалася. Пальпація кишківника була безболісною, рухливість відділів товстої кишки збережена.

Симптом Пастернацького був негативним по обидва боки. У деяких обстежених чоловіків старшого віку було відзначено деяке збільшення впродовж доби частоти сечовипускання, причому у частини з них – утруднення сечовипускання. У цих випадках урологічне обстеження виявило наявність

першого або другого ступеня гіпертрофії передміхурової залози.

Стан нервової системи характеризувався наявністю у більшості обстежених похилого віку явищ астеничного синдрому, рідкими й нерізно вираженими проявами дискоординаційних порушень.

Таким чином, при відборі пацієнтів за допомогою загально клінічних, лабораторних та інструментальних методів виключалися патологічні стани, які могли вплинути на результати дослідження.

За результатами СГТТ обстежені були розподілені на дві групи: із порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ, 74 особи) та нормальною (збереженою) толерантністю до глюкози (ЗТГ, 35 осіб). Відповідно до американських та європейських рекомендацій толерантність до глюкози вважали нормальною (збереженою), якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові натщесерце був менше ніж 5,6 ммоль/л, а через 2 години після навантаження глюкозою – менше ніж 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натщесерце був менше ніж 5,6 ммоль/л, але через 2 години стандартного глюкозотолерантного тесту перебував у межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як ПТГ [24, 25, 120].

Характеристика обстежених пацієнтів наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Характеристика обстежених осіб, М ± SD

Показники	Групи обстежених	
	Люди із ЗТГ	Люди із ПТГ
1	2	3
Вік, років	68,20 ± 4,52	68,40 ± 4,40
Кількість, людей	35	74
Стать (жін./чол.)	22/13	48/26
Зріст, см	169,80 ± 6,07	168,47 ± 6,02
Маса тіла, кг	77,06 ± 10,15	84,80 ± 9,65*
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,77 ± 3,63	29,89 ± 3,22*

Продовження таблиці 2.1

1	2	3
Обвід талії, см	84,43 ± 8,25	88,18 ± 7,46*
Кількість людей з метаболічним синдромом	7	50
Кількість людей з діагностованою артеріальною гіпертензією (АТ ≥ 130/85 мм рт. ст.)	13	46
Кількість людей з підвищеним рівнем тригліцеридів (≥ 1,7 ммоль/л)	17	52
Кількість людей зі зниженим рівнем ЛПВГ (< 1,0 ммоль/л та < 1,3 ммоль/л для чол./жін.)	14	47
Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з показниками людей із ЗТГ, p < 0,05, ЛПВГ – ліпопротеїди високої густини, АТ – артеріальний тиск.		

Згідно з рекомендаціями IDF й АНА/NHLBI при виявленні трьох або більше критеріїв визначали наявність метаболічного синдрому [121].

Пацієнтам дозволялося приймати інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту, статини та антиагреганти (ацетилсаліцилову кислоту) за умови, що пацієнт приймав їх в постійній дозі не менше ніж місяць до включення в дослідження та буде продовжувати їх приймати в стабільній дозі протягом всього дослідження.

З метою об'єктивності дослідження пацієнтам не рекомендувався прийом медикаментозних препаратів та біологічних добавок, які потенційно впливали б на динаміку показників, що вивчалися.

2.2 Методи досліджень

Для досягнення завдань та мети дослідження застосовували лабораторні методи визначення вуглеводного обміну, довжини теломер лейкоцитів та експресії мРНК HIF-1 α , а також неінвазивні методи оцінки вентиляційної функції легень, газообміну в легенях, серцево-судинної системи, тону автономної нервової системи, вазомоторної функції ендотелію, стійкості до

гіпоксії (гіпоксична проба). Також вивчали ефективність впливу ІНГТ та кверцетину на гомеостаз глюкози, стан кардіореспіраторної системи та стійкість організму до гіпоксії у людей похилого віку з ПТГ.

2.2.1 Антропометричні вимірювання

З огляду на фактори ризику розвитку ЦД проводили антропометричні вимірювання маси тіла (в кг), зросту (в см), індексу маси тіла (в кг/м²), обводу талії (в см).

Маса тіла визначалась медичними вагами РП-150МГ з точністю до 0,1 кг в осіб у легкому одязі без взуття.

Зріст вимірювався з точністю до 0,5 см в осіб без взуття.

Індекс маси тіла вираховувався як відношення маси тіла (в кілограмах) до зросту (в метрах у квадраті).

Сантиметровою стрічкою обвід талії вимірювався в обстежуваної особи у вертикальному положенні без одягу на талії після звичайного видиху – посередині між задньою частиною бічної реберної дуги та гребенем клубової кістки (стандарт ВООЗ).

2.2.2 Визначення концентрації ліпідів у сироватці крові

Дослідження проводили за стандартними біохімічними методиками за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «BM Autolab RM 4000/3» («Boehringer Mannheim», Німеччина) в лабораторії клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьов НАМН України» (зав. лабораторії Наумчук Н. С.). Рівень тригліцеридів визначали ферментативно-колориметричним методом (реагенти «BIO SYSTEMS», Іспанія), холестерин ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) – методом преципітації з фосфорно-вольфрамовою кислотою (реагенти «BIO SYSTEMS», Іспанія).

2.2.3 Дослідження показників вуглеводного обміну

Дослідження вуглеводного обміну склалися із визначення глюкози та

інсуліну в плазмі крові, проведення стандартного глюкозотолерантного тесту, а також розрахунку індексу HOMA-IR. Глюкозу в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BTS – 330» («BioSystems», Іспанія) з використанням наборів «Глюкоза» («Bio LATEST Lachema Diagnostica», Німеччина). Референтні концентрації глюкози, виміряні за допомогою цих реактивів, складають 4,2-6,2 ммоль/л. Дослідження проводились в лабораторії ендокринології ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьов НАМН України» (зав. к.б.н. Дубілей Т. О.).

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали імуноферментним методом використовуючи набори «DRG Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Germany) в лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (керівник акад. НАМНУ Бутенко Г. М.) спільно з д.мед.н. Пішель І. М. Референтні концентрації інсуліну натще у здорових людей складають від 2,0 до 25 мкОД/мл, але деякими авторами показано, що концентрація інсуліну понад 12,2 мкОД/мл свідчить про наявність гіперінсулінемії і є індикатором метаболічних змін в організмі людини. Тому, в нашому дослідженні саме така концентрація інсуліну трактувалася як гіперінсулінемія.

Для визначення ІР використовували розрахунковий метод. При цьому розраховували індекс ІР HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою:

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

Значення індексу HOMA-IR 2,77 ум. од. та більше є одним із широко застосовуваних у клінічних дослідженнях маркерів ІР [22, 23, 41, 51, 53].

Стандартний пероральний глюкозотолерантний тест проводили за методикою ВООЗ та Американської асоціації з вивчення ЦД (American Diabetes Association/ADA) [24, 25].

Тест проводили на фоні не менш ніж 3-денної звичайної (лікарняної) дієти (вміст вуглеводів близько 250-300 г, але не менш 150 г) і звичайної фізичної активності. Перший забір венозної крові для визначення базальних

рівнів глюкози та інсуліну проводили вранці натще після 10-14 годин нічного голодування. Потім обстежуваний випивав 75 г глюкози, розчиненої у 250-300 мл води, протягом 2-5 хвилин. Після вживання глюкози проводили забір крові через 120 хв, оскільки саме ці періоди найбільш показові для характеристики функціонального стану інсулярного апарату підшлункової залози. Під час проби заборонялося паління та виконання фізичних навантажень.

Відповідно до американських та європейських рекомендацій та толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові через 2 години після навантаження глюкозою був менше ніж 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натщесерце був менше ніж 5,6 ммоль/л, але через 2 години перебував у межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як ПТГ [24, 120].

Визначення рівня глюкози та інсуліну в плазмі крові в обстежених людей проводили до, відразу та через місяць після курсового застосування ІНГТ або імітованих тренувань; до та після курсового застосування кверцетину або плацебо.

Дослідження проводились у лабораторії ендокринології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України (зав. к.б.н. Дубілей Т. О.).

2.2.4 Дослідження вазомоторної функції ендотелію мікросудин.

Для оцінки стану шкірного кровотоку застосовували методику лазерної доплерівської флоуметрії, що дозволяє реєструвати зміни потоку крові в мікроциркуляторному руслі та контролювати реакцію мікросудин при функціональних пробах. Це використовується для визначення функціонального стану ендотелію судин. В основі методу лазерної доплерівської флоуметрії лежить вимірювання доплерівської компоненти в спектрі відбитого лазерного сигналу, який розсіюється на формених елементах крові (еритроцитах) в мікросудинах. Сигнал лазерної доплерівської флоуметрії кількісно характеризує кровотік у мікросудинах (артеріолах, капілярах, венулах). Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного

доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія “Transonic Systems Inc”, США). Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою, запропонованою Коркушко О. В. та Лішневською В. Ю., 2002 [122]. Спочатку вимірювали об’ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) у вихідному стані. Потім проводили функціональну пробу з перетисканням для створення реактивної гіперемії. Для цього протягом 3 хв перетискали судини плеча манжетною, у якій тиск перевищував САТ обстежуваного на 6,7 кПа. Після відновлення кровотоку (припинення перетискання) відбувається зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин оксиду нітрогену. У цей період визначали показники максимальної ОШШК при постоклюзійній гіперемії та час відновлення ОШШК до початкових значень. Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Визначення об’ємної швидкості шкірного кровотоку та вазомоторної функції ендотелію в обстежених людей проводили до, відразу та через місяць після курсового застосування ІНГТ або імітованих тренувань; до та після курсового застосування кверцетину або плацебо.

Дослідження проводили спільно з к.мед.н. Дужаком Г. В.

2.2.5 Визначення показників серцево-судинної системи

Усім пацієнтам проводилось вимірювання САТ та ДАТ згідно зі стандартним протоколом за методом Короткова стандартним сфігмоманометром. Безпосередньо перед дослідженням пацієнт відпочивав сидячи протягом 10 хвилин. Вимірювання артеріального тиску (АТ) проводили у положенні сидячі, тричі з інтервалом 1-2 хвилини. Визначали середнє з трьох вимірювань. Число серцевих скорочень (ЧСС) визначали після третього вимірювання.

Вимірювання АТ та ЧСС в обстежених пацієнтів проводили до, відразу та через місяць після курсового застосування ІНГТ або імітованих тренувань; до та після курсового застосування кверцетину або плацебо.

2.2.6 Дослідження дихальної системи

Стан вентиляційної функції легень оцінювалися за допомогою автоматизованого програмно-апаратного комплексу «Гіпотрон» (НДІ "АПРОДОС" НТТУ «КПІ ім. І. Сікорського», Україна) під час проведення гіпоксичної проби. Розраховувалися наступні показники: VT - дихальний об'єм, F – частота дихання, VE - хвилинний об'єм дихання.

Дослідження проводили до, відразу та через місяць після курсового застосування ІНГТ або імітованих тренувань.

2.2.7 Дослідження стану автономної нервової регуляції

Стан регуляції автономної нервової системи (АНС) вивчали методом аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою монітора фірми "ЮТАС" (Україна). Виконувався спектральний аналіз ВСР відповідно до міжнародних стандартів [123]. Розраховувалася потужність компонент серцевого ритму у двох діапазонах частот: 0,15-0,4 Гц (високочастотні коливання, HF), 0,04-0,15 Гц (низькочастотні коливання, LF). Відповідно до загальноприйнятих уявлень потужність HF-коливань відображає парасимпатичну активність, потужність LF-коливань – барорефлекторну активність, а відношення LF/HF є показником симпато-вагусного балансу.

Дослідження проводили до, відразу та через місяць після курсового застосування ІНГТ або імітованих тренувань; до та після курсового застосування кверцетину або плацебо.

2.2.8 Дослідження довжини теломер лейкоцитів

Визначення довжини теломер проводили в лейкоцитах за допомогою мультиплексної кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-qPCR – кПЦР-РВ) за методом Sawthon R.M., 2009 [124]. Цей метод дозволяє використовувати набагато менше ДНК і вимагає набагато менше часу для виконання, ніж традиційний метод саузерн-блотингу.

Для визначення ДНК кров збирали в пробірки, вкриті EDTA, і зберігали

при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Геномну ДНК виділяли безпосередньо зі зразків крові за стандартною методикою. Реакційна суміш для ПЛР була приготована з використанням набору реагентів «Luna® Universal-qPCR» і «RT-qPCR» (New England Biolabs, England) з додаванням бетаїну (Sigma-Aldrich) до кінцевої концентрації 1М.

Для формування калібрувальної кривої ПЛР проводили для чотирьох концентрацій еталонної ДНК (у двох екземплярах), які охоплюють діапазон 27-кратних серійних розведень.

Усі взірці ДНК були проаналізовані в триплетах. Криві ампліфікації були згенеровані програмним забезпеченням Opticon Monitor 3 Real-Time PCR System («Bio-Rad», Hercules, CA, USA).

Після цієї процедури було створено дві стандартні криві для кожної пластини, одна для сигналу теломери, а інша для сигналу однокопійного гена (scg) альбуміну. Значення відносної довжини теломер було виражено у вигляді відношення T/S, де T – число теломерних повторів, а S – число повторів гена.

Визначення довжини теломер проводили за допомогою ампліфікатора Chromo4 («BIO-RAD», США).

Дослідження проводили до та після курсового застосування кверцетину або плацебо.

Дослідження довжини теломер лейкоцитів проводили в лабораторії епігенетики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (зав. професор Вайсерман О. М.) спільно з к.мед.н. Красенковим Д. С.

2.2.9 Визначення експресії гіпоксія-індуцибельного фактору

Експресію мРНК HIF-1 α визначали в лейкоцитах циркулюючої крові за допомогою аналізу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Лейкоцити крові отримували центрифугуванням зразків крові при 1500 g протягом 1,5 хв. Після центрифугування супернатант з інтерфазною фракцією збирали та переносили в нову пробірку. Після вторинного центрифугування (3000 g протягом 3 хв) супернатант видаляли, осад використовували для виділення РНК за допомогою фенол-хлороформної екстракції після

гомогенізації гуанідинізоціанатом («Trizol RNA Prep 100 Kit», РФ). Загальну концентрацію РНК визначали за допомогою спектрофотометра ND1000 («NanoDrop Technologies Inc.», США). ПЛР проводили на апараті «Applied Biosystems 2700» («Perkin Elmer», США). Експресію генів HIF-1 α (ідентифікатор аналізу: Hs00153153_m1), визначали за допомогою «Taq Man Genes App Expression Assed» (США). Пари прямих і зворотних праймерів для вищезгаданого гена і зонди TaqMan для цільових мРНК були розроблені «Applied Biosystems» (США). Рівень експресії кожного цільового гена розраховували відносно гена господарювання (β -актин) як різницю між пороговими значеннями двох генів. При цьому кожен етап ПЛР проводили у двох примірниках. Використовували обладнання «7500 Fast Real-time PCR» та програмне забезпечення «7500 FastSystem SDS» («Applied Biosystems», США).

Дослідження проведені до, через тиждень, відразу (через три тижні) та через місяць після курсового застосування ІНГТ.

Визначення експресії мРНК HIF-1 α проводили у відділі гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України (зав. проф. Портниченко А. Г.).

2.2.10 Методика проведення гіпоксичної проби

Для визначення стійкості до гіпоксії та оцінки реакції на гіпоксію проводили гіпоксичну пробу. Гіпоксична проба проводилася на автоматизованому програмно-апаратному комплексі «Гіпотрон» (НДІ "АПРОДОС" НТТУ «КПІ ім. І. Сікорського», Україна). При цьому стан гіпоксії створювався шляхом вдиханням газової суміші зі зниженим вмістом кисню (12 % O₂ і 88 % N₂). Тривалість гіпоксичного впливу становила двадцять хвилин; тривалість вихідного і відновного періодів становила по п'ять хвилин.

Перед та під час проведення гіпоксичної проби щохвилини моніторували показники вентиляції, серцево-судинної системи, ВСР за допомогою автоматизованого програмно-апаратного комплексу «Гіпотрон» (НДІ "АПРОДОС" НТТУ «КПІ ім. І. Сікорського», Україна) та сатурації крові (SpO₂)

за допомогою монітора "ЮМ-300" фірми "ЮТАС" (Україна).

Забір венозної крові для визначення концентрації глюкози та інсуліну проводили перед проведенням гіпоксичної проби на 17-18 хвилині гіпоксичного впливу.

Дослідження проводили до, відразу та через місяць після курсового застосування ІНГТ або імітованих тренувань; до та після курсового застосування кверцетину або плацебо.

Гіпоксична проба проводилась спільно з к.мед.н. Гриб О. М.

2.2.11 Методи корекції порушеної толерантності до глюкози та зниженої стійкості організму до впливу гіпоксії

З метою корекції вуглеводного обміну, кардіореспіраторної системи та стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ застосовували ІНГТ (20 осіб). Контрольну групу склали люди похилого віку із ПТГ, які отримували імітовані ІНГТ (18 осіб) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл груп обстежених людей

Групи	Кількість
Люди похилого віку із ПТГ, які отримували реальні ІНГТ	20
Люди похилого віку із ПТГ, які отримували імітовані тренування	18
Люди похилого віку із ПТГ, які отримували кверцетин	17
Люди похилого віку із ПТГ, які отримували плацебо (контроль групи кверцетину)	17
Люди похилого віку із ПТГ, які отримували реальні ІНГТ та яким визначалась експресія мРНК HIF-1 α	11
Люди похилого віку із ЗТГ, які отримували реальні ІНГТ та яким визначалась експресія мРНК HIF-1 α	7

Також для корекції вуглеводного обміну, кардіореспіраторної системи та стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ застосовували кверцетин

(«Квертин», жувальні таблетки виробництва ПАТ «Борщагівський ХФЗ» (17 осіб). У цьому випадку контрольну групу склали люди похилого віку з ПТГ (17 осіб), які отримували спеціальні таблетки (плацебо) також виробництва ПАТ «Борщагівський ХФЗ».

Дослідження стану вуглеводного обміну, кардіореспіраторної системи та стійкості до гіпоксії проводили до, відразу та через місяць після курсового застосування ІНГТ або імітованих тренувань; до та після курсового застосування кверцетину або плацебо.

Також у групі пацієнтів, котрі отримували кверцетин або плацебо до та після лікування проводили оцінку довжини теломер лейкоцитів.

Додатково у 7 людей із ЗТГ та у 11 людей із ПТГ вивчали вплив курсового застосування ІНГТ на рівень експресії мРНК HIF-1 α (див. табл. 2.2). Визначення експресії мРНК HIF-1 α проводили до, через тиждень, відразу після (через три тижні) та через місяць після курсового застосування ІНГТ.

Схема застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань. ІНГТ проводились з використанням апарату «Гіпотрон» (НДІ «АПРОДОС» НТТУ «КПІ ім. І. Сікорського», Україна). З метою визначення стійкості до гіпоксії, реакції на гіпоксичний вплив, а також визначення тренувального рівня гіпоксичного навантаження попередньо проводилась дозована гіпоксична проба, методика якої описана вище. До тренувань допускались особи, які задовільно переносили гіпоксичну пробу. Серед усіх пацієнтів лише один погано переніс гіпоксичну пробу (головний біль, серцебиття і слабкість), який був виключений з дослідження.

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

Схема застосування імітованих гіпоксичних тренувань. Схема проведення імітованих ІНГТ була такою ж, як і реальних ІНГТ, але замість періодів дихання гіпоксичною сумішшю пацієнти дихали через маску атмосферним повітрям.

Гіпоксичні або імітовані тренування проводилась спільно з к.мед.н. Гриб О. М. та Грем'яковим А. В.

Схема застосування кверцетину або плацебо. З метою корекції порушень вуглеводного обміну, функціонування кардіореспіраторної системи та стійкості до гіпоксії також вивчався природний антиоксидант з групи біофлавоноїдів, який може запобігати деструкції панкреатичних β -клітин ("Квертин", жувальні таблетки виробництва ПАТ «Борщагівський ХФЗ») або плацебо (виробництва ПАТ «Борщагівський ХФЗ»). Препарат призначався згідно зі стандартними рекомендаціями по 2 таб. 3 рази на добу (добова доза кверцетину 240 мг) впродовж 3 місяців. Таблетки плацебо призначалися так само.

2.2.12 Методи статистичного аналізу отриманих даних

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики [125]. Обробку отриманих даних проводили за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 7.0» (StatSoft, США). Для визначення середніх показників користувалися аналізом у системі «Microsoft Excel 2010» (Microsoft, США). Перевірку нормальності розподілу отриманих даних проводили за допомогою тесту Коломогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. У випадку нормального або близького до нормального розподілу даних використовували параметричні статистичні процедури. При цьому за результатами аналізу розраховувалися середні значення показників (M), стандартне відхилення (SD) або помилку середнього (m). Відмінності середніх величин кількісних показників у вивчених групах оцінювали за критерієм Стьюдента для парних (до та після лікування) та непарних (порівняння показників у групах людей з ПТГ та ЗТГ) вибірок. Для порівняння номінальних показників використовували критерій χ^2 Пірсона. Для визначення статистичної значущості відмінностей (зміна показників у динаміці)

використовували дисперсійний однофакторний post-hoc аналіз ANOVA із застосуванням поправки Бонфероні (порівняння до та після лікування). Для аналізу впливу різних факторів на порушення толерантності до глюкози використовували факторний аналіз one-way ANOVA.

У випадку розподілу показників, відмінного від нормального, розраховували медіанне значення показника (Me) і значення першого (Q_I) і третього (Q_{III}) квантилей. При цьому оцінку статистичної значущості відмінностей проводили за допомогою критерію Вілкоксона (вплив кверцетину або плацебо на довжину теломер лейкоцитів).

З метою встановлення залежностей використовували регресійно-кореляційний аналіз.

Статистично значущим рівнем достовірності вважали $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СТІЙКІСТЬ ОРГАНІЗМУ ДО ГІПОКСІЇ ТА ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ГЛЮКОЗИ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ З РІЗНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ

Проблема порушень вуглеводного обміну останнім часом набула особливого значення. Це, перш за все, пов'язано з тим, що ці порушення є незалежними та значущими чинниками ризику розвитку ССЗ. Особливо це стосується осіб старшої вікової групи. Річ у тому, що при старінні зростає частота порушень вуглеводного обміну. З віком зростає частота виявлення не лише предіабетичних 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 ЦД 2-го типу [126]. Дані багатьох досліджень свідчать, що у людей старшого віку зростає частота виявлення порушень ІР, толерантності до глюкози, а також ЦД 2 типу [127]. Внаслідок цього значно підвищується ризик ССЗ та їх ускладнень, особливо у людей старших вікових груп [128].

Одним із важливих механізмів порушень вуглеводного обміну є гіпоксичні зміни. Саме гіпоксія тканин сприяє активації прозапальних цитокінів, що, своєю чергою може викликати виникнення та прогресування порушень толерантності до вуглеводів. За даними Nyengaard J. R. та ін. [6] при ЦД існують загальні шляхи метаболізму через які гіпоксія та гіперглікемія взаємодіють та посилюють негативний вплив, що може призводити до ускладнень ЦД. Своєю чергою дослідження Mansor L. S. et al. [12] показали, що ЦД 2 типу супроводжується ускладненнями, пов'язаними з гіпоксією, наслідком яких є негативний вплив гіпоксії на кардіоміоцити. Зв'язок між гіпоксією та порушеннями вуглеводного обміну також демонструють цікаві дані Muraki I. et al. [129], Drager L.F. et al. [130]. Проведені ними дослідження дозволили виявити негативний зв'язок між тяжкістю нічного апное та чутливістю до інсуліну. При проведенні систематичного огляду Fontaine-Delaruelle C. et al. [131], Lee J.H. et al. [132] виявили асоціацію між ЦД 2 типу та зниженням

функції легень, що також є непрямим підтвердженням ролі гіпоксії в порушенні вуглеводного обміну. Вагомим доказом значимості гіпоксії в розвитку порушень вуглеводного обміну є асоціація ЦД з ССЗ, в генезі яких лежить хронічна гіпоксія [1, 15, 18]. Таким чином, беззаперечним є зв'язок між гіпоксією та, відповідно, стійкістю до неї та порушеннями вуглеводного обміну.

Відомо, що гіпоксія є характерною ознакою старіння. Гіпоксичні зрушення організму призводять та потенціюють вікові процеси. З іншого боку, гіпоксичні зрушення, які відбуваються в організмі літньої людини, виникають внаслідок розвитку морфофункціональних змін при старінні. В процесі старіння зростає чутливість і знижується стійкість організму до нестачі кисню. При цьому, зокрема, знижується вміст вільного кисню в тканинах, підвищується вміст недоокислених продуктів, активуються реакції гліколізу [133]. Тобто, у похилому та старечому віці розвивається вікова артеріальна гіпоксемія, тканинна гіпоксія і знижується стійкість до гіпоксії.

Гіпоксичні зміни не проявляються як специфічні порушення. Разом з тим, наявність та вираженість гіпоксичних порушень проявляються у вигляді зміни стійкості до гіпоксичного навантаження. Стійкість до гіпоксії відображає не тільки здатність витримувати гіпоксичні впливи – це універсальний маркер стійкості до несприятливих чинників. Зниження стійкості до гіпоксії визначає зниження функціональних та адаптаційних можливостей організму [36, 67, 84]. Однак, досі не відомими залишаються питання стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ.

Тому було проведено вивчення особливостей стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ.

3.1 Динаміка сатурації крові за умов гіпоксії

Для виявлення особливостей стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ проводили гіпоксичну пробу із вдиханням гіпоксичної газової суміші із 12 % O_2 протягом 20 хв. При цьому ступінь зниження

SpO₂ під час гіпоксичного навантаження відображає стійкість організму до гіпоксії.

Дослідження показали, що при гіпоксичному навантаженні SpO₂ знижується в усіх групах обстежених – як у людей похилого віку із ЗТГ, так і у людей похилого віку із ПТГ. Проте, як бачимо, в табл. 3.1, у людей похилого віку із ПТГ зниження SpO₂ було більш вираженим.

Таблиця 3.1 – Показники стійкості організму до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ, M ± m

Показник	Група обстежених	
	Люди із ЗТГ (n=35)	Люди із ПТГ (n=74)
SpO ₂ при нормоксії, %	95,74 ± 0,15	95,50 ± 0,17
SpO ₂ при гіпоксії, %	80,74 ± 0,16	78,13 ± 0,14*
ΔSpO ₂ , %	-15,00 ± 0,14	-17,37 ± 0,11*
Примітка. и: вВсі зсуви достовірні, p < 0,05; * – розбіжності достовірні порівняно з показниками людей із ЗТГ, p < 0,05; Δ – зсув при гіпоксії.		

Це свідчить про те, що у людей похилого віку із ПТГ, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ, нижча стійкість до гіпоксії.

Особливу увагу також потребує аналіз динаміки SpO₂ під час гіпоксичного навантаження в обстежених людей похилого віку. На представленому рисунку 3.1 бачимо, що у людей похилого віку із ПТГ зниження SpO₂ після початку гіпоксичного впливу відбувається більш повільно, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ. Це свідчить про зниження чутливості до гіпоксичного впливу у людей похилого віку із ПТГ.

Поряд з цим, у людей похилого віку із ПТГ відновлення SpO₂ після припинення дихання гіпоксичною сумішшю також уповільнено. Це є наслідком накопичення недоокислених продуктів метаболізму, тобто кисневого боргу.

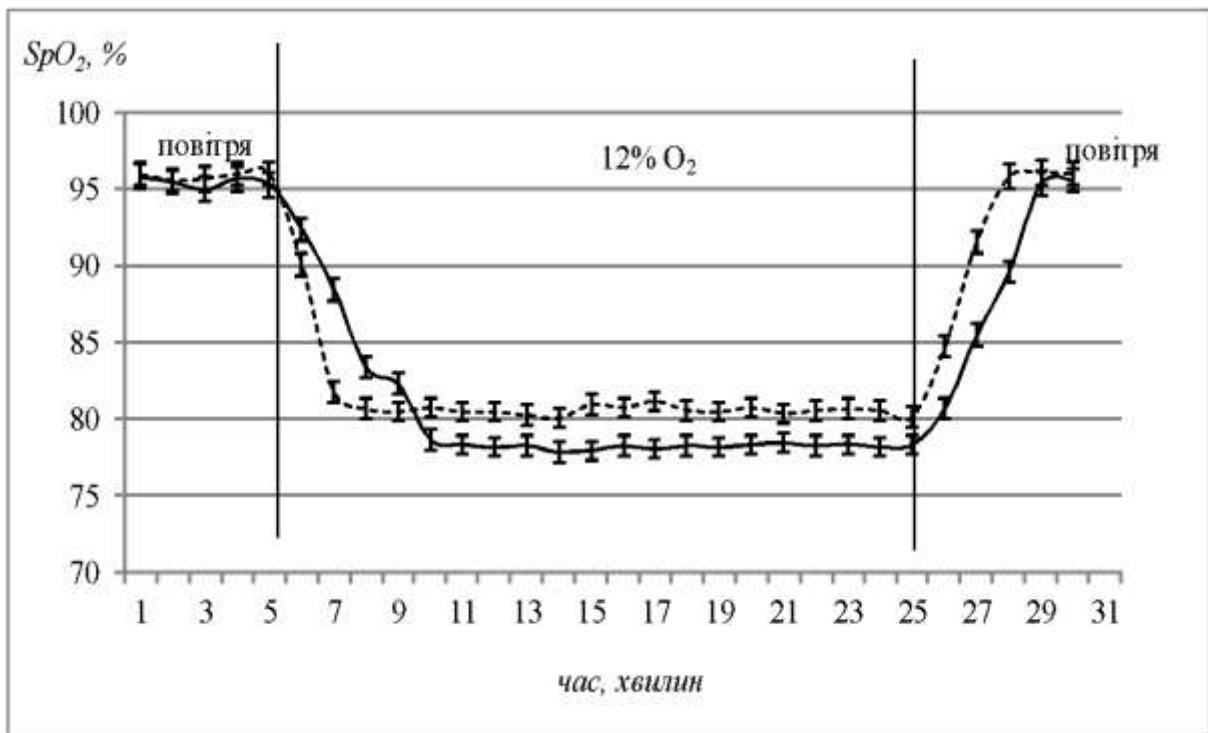


Рисунок 3.1 – Динаміка сатурації крові при диханні 12 % O₂ протягом 20 хвилин у людей похилого віку із порушеною (суцільна лінія) та зі збереженою (пунктирна лінія) толерантністю до глюкози (1-5 хв – дихання повітрям, 5-25 хв – дихання 12 % O₂)

3.2 Зв'язок між порушеннями гомеостазу глюкози та стійкістю організму до впливу гіпоксії

Важливо зазначити, що ступінь порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку із ПТГ залежав від їх стійкості до гіпоксії. Так, проведений кореляційний аналіз дозволив виявити достовірну кореляцію між зсувами SpO₂ в умовах гіпоксії та рівнем глюкози після 120 хв СГТТ у людей із ПТГ ($r = 0,40$, $p = 0,0004$). Регресійний аналіз підтвердив лінійну залежність цих показників (рис. 3.2).

Також у людей похилого віку із ПТГ була виявлена достовірна кореляція між стійкістю до гіпоксії та ІР. Свідченням цього є виявлений кореляційний зв'язок між індексом НОМА-ІР та зсувами SpO₂ при гіпоксичній пробі ($r = 0,34$, $p = 0,0033$) (рис. 3.3).

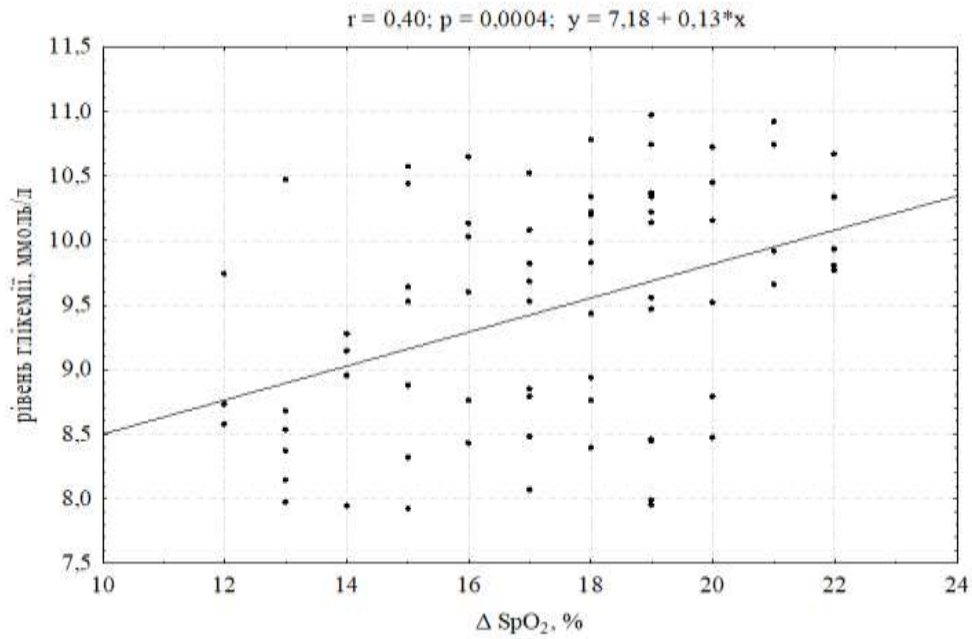


Рисунок 3.2 – Кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті та зсувами SpO_2 при гіпоксичній пробі у людей похилого віку із ПТГ (n = 74)

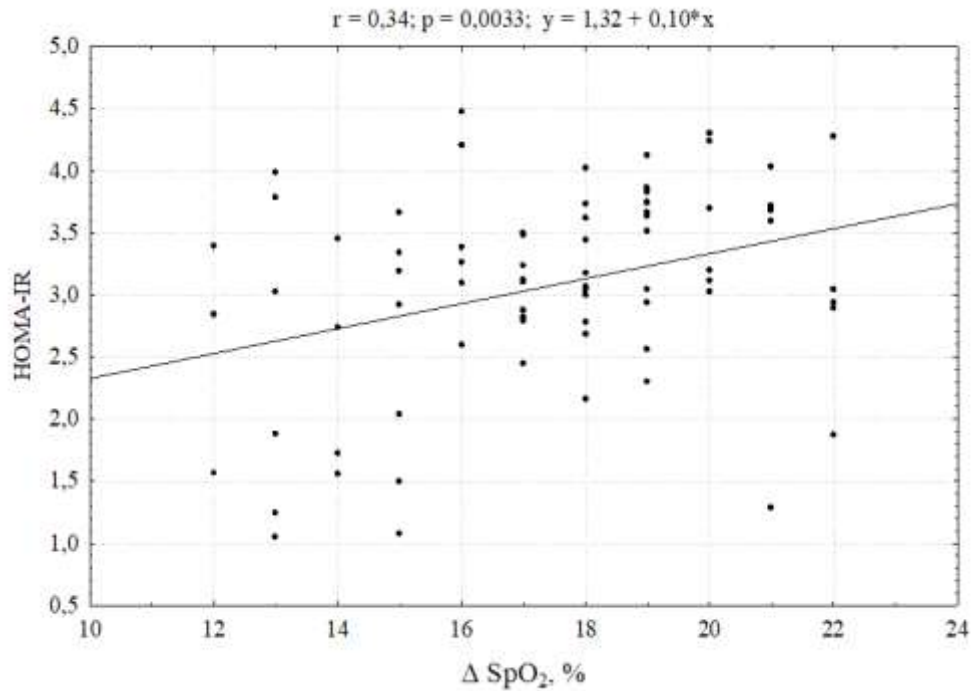


Рисунок 3.3 – Кореляційний зв'язок між індексом HOMA-IR та зсувами SpO_2 при гіпоксичній пробі у людей похилого віку із ПТГ (n = 74)

Проте, у людей похилого віку із ЗТГ стійкість до гіпоксії не впливала на стан вуглеводного обміну. Дійсно, проведений аналіз не виявив залежності рівня глюкози та індексу НОМА-IR від зсувів SpO_2 при гіпоксичній пробі (рис. 3.4 та рис. 3.5).

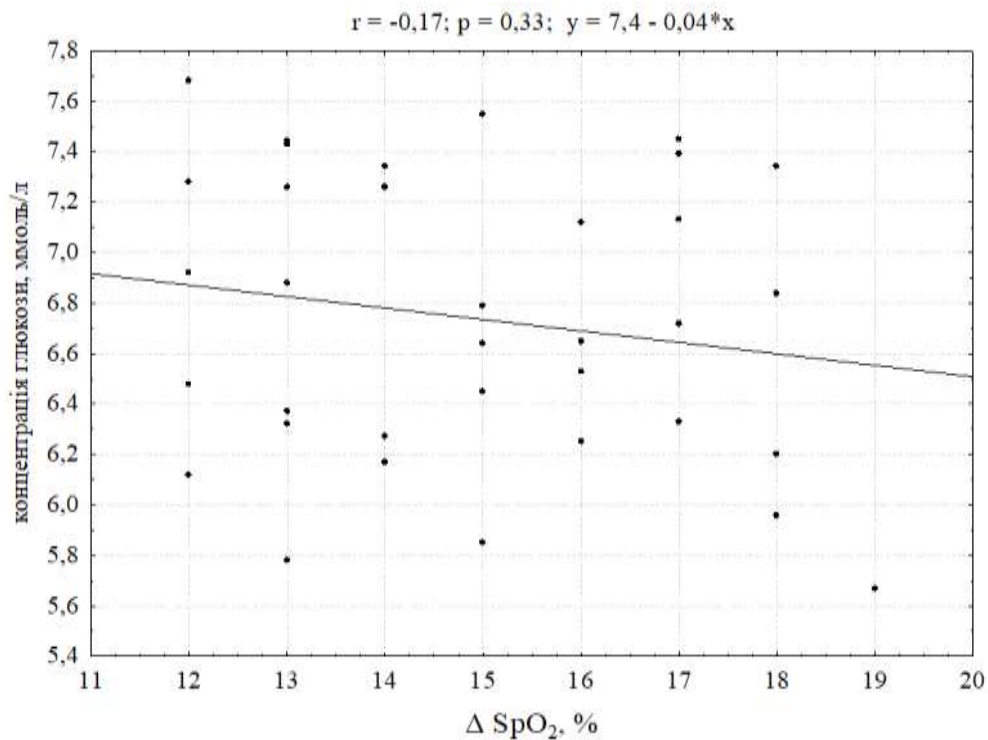
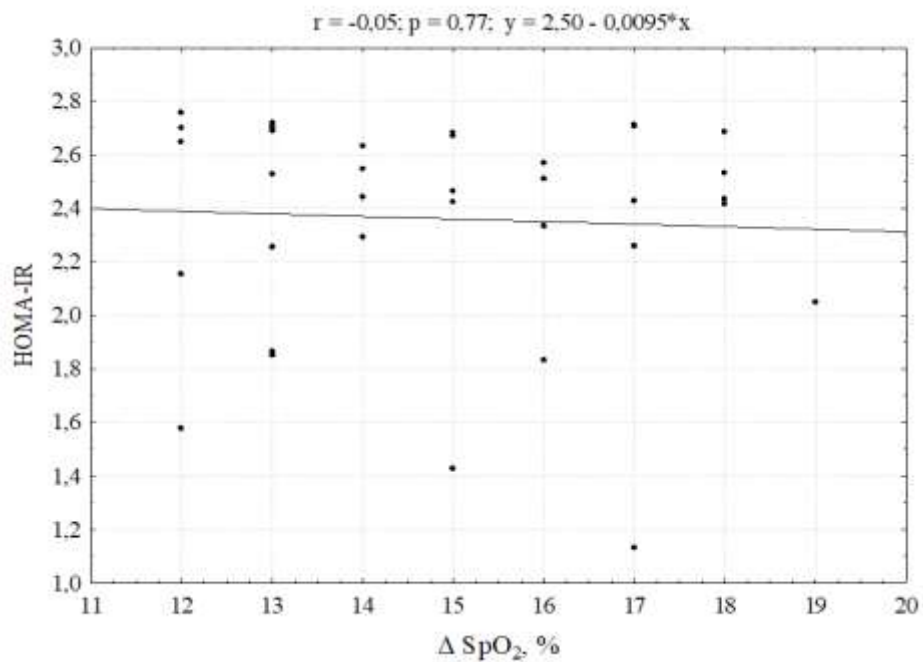


Рисунок 3.4 – Кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години СГТТ та зсувами SpO_2 при гіпоксичній пробі у людей похилого віку із ЗТГ (n = 35)

За даними дослідників, зниження напруження кисню в тканинах на рівні 42-45 мм рт. ст. призводить до пригнічення процесів тканинного дихання. Цьому рівню напруження кисню в тканинах відповідає рівень SpO_2 75-82 % [79, 80]. Тому рівень SpO_2 80 %, на думку багатьох дослідників, можна вважати таким, що визначає знижену або збережену стійкість до гіпоксії. Тобто, зниження SpO_2 при гіпоксичному навантаженні нижче 80 % свідчить про знижену стійкість до гіпоксії, а зниження SpO_2 не нижче 80 % при гіпоксичному навантаженні свідчить про збережену стійкість до гіпоксії.

Аналіз отриманих результатів показав, що за реакцією на гіпоксичний вплив як серед людей із ПТГ, так і серед людей із ЗТГ є особи зі зниженою, та зі

збереженою стійкістю до гіпоксії. Водночас проведені дослідження дозволили з'ясувати, що знижена стійкість до гіпоксії більш притаманна саме людям



похилого віку із ПТГ, на відміну від людей похилого віку із ЗТГ (рис. 3.6).

Рисунок 3.5 – Кореляційний зв'язок між індексом HOMA-IR та зсувами SpO_2 при гіпоксичній пробі у людей похилого віку із ЗТГ (n = 35)



Рисунок 3.6 – Частота виявлення зниженої стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із порушеною та збереженою толерантністю до глюкози

Примітка. Розбіжності між людьми похилого віку із порушеною та збереженою толерантністю до глюкози достовірні, $p < 0,05$.

Так, серед людей із ПТГ у 68,9 % спостерігалось зниження SpO_2 нижче 80 % при гіпоксичному навантаженні. Разом з тим, у групі людей похилого віку із ЗТГ зниження SpO_2 нижче 80 % при гіпоксичному навантаженні було лише у 42,9 % осіб ($\chi^2 = 6,757$, $p = 0,01$). Це і призводить до того, що у цілому у людей похилого віку з ПТГ визначається більш низька стійкість до гіпоксії, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ.

3.3 Показники гомеостазу глюкози за умов дозованої гіпоксії

Результати досліджень щодо впливу гіпоксії на вуглеводний обмін достатньо суперечливі. Так, за даними Mansor L. S. et al. [12] в експерименті в умовах гіпоксичного навантаження на серце у хворих на ЦД, з одного боку, підвищується рівень анаеробного гліколізу, а з другого боку, підвищуються процеси глікогенезу. При цьому у тварин з ЦД, порівняно зі здоровими тваринами, відбувається менший рівень анаеробного гліколізу та вищий рівень окисного метаболізму. Причому вплив гострого гіпоксичного стресу негативно пов'язаний з одужанням [12]. У своїх дослідженнях Чижова В.П. [134] спостерігала позитивним зв'язок між рівнем глікемії та тяжкістю артеріальної гіпоксемії у людей з порушенням вуглеводного обміну. У своїх дослідженнях Nyengaard J. R. et al. встановили адитивний ефект гіперглікемії та гострої гіпоксії на прикладі сітківки щурів. Ними був навіть запропонований термін «гіперглікемічна псевдогіпоксія» [6].

Гострий гіпоксичний вплив викликає активацію симпатичної нервової системи, системне запалення та окислювальний стрес, що може призводити до гіперглікемії. В експериментальних дослідженнях Polak J. et al. [135] було встановлено, що гостра переривчаста гіпоксія призводить до збільшення вмісту глікогену в клітинах і глюконеогенної ферментативної активності. J. Doumit and B. Prasad [136] показали, що гостра гіпоксія при апное сну призводить до ІР та гіперглікемії. Вони відмічають, що це відбувається внаслідок підвищення рівня кортизолу, системного запалення та окисного стресу.

Неоднозначність даних щодо реакції організму з боку вуглеводного обміну на гіпоксичний стрес, зокрема, при ПТГ у похилому віці, потребує проведення досліджень у цьому напрямку.

Тому даний фрагмент дослідження був присвячений цим питанням.

3.3.1 Особливості змін концентрації глюкози в плазмі крові

За результатами аналізу проведених досліджень отримані відмінності показників вуглеводного обміну при диханні гіпоксичною газовою сумішшю у людей із ПТГ та ЗТГ. Дослідження показали, що в обстежених людей як із ПТГ, так і з ЗТГ реакції з боку обміну вуглеводів були односпрямовані. При цьому після 20-хвилинного гіпоксичного навантаження в обстежених спостерігалось незначне, але статистично значуще зниження рівня глюкози в плазмі крові. Важливо, що зсуви рівня глюкози внаслідок гіпоксичного впливу у людей із ПТГ більші, ніж у людей із ЗТГ. Це можна пояснити тим, що у людей із ПТГ гіпоксичний вплив викликав більш значну артеріальну гіпоксемію (табл. 3.2).

Чому в обстежених людей відбувалося зниження рівня глюкози? З одного боку, відомою є так звана «стресова гіперглікемія». Вона реалізується шляхом викиду з наднирників кортизолу та адреналіну, які сприяють підвищенню рівня глюкози в крові, проте для цього необхідний певний час. З іншого боку, стрес, який викликаний гіпоксією, має свої особливості. При гіпоксичному впливі, перш за все, від нестачі кисню страждає головний мозок, який найбільш чутливий до гіпоксії [137].

В умовах нестачі кисню компенсування енергодефіциту відбувається шляхом активації транспорту глюкози у мозок через інсулінонезалежний механізм – підвищення рівня транспортера глюкози GLUT-3 [138]. З огляду на те, що саме головний мозок споживає більше ніж 70 % глюкози в організмі, це призводить до підвищеної утилізації глюкози та швидкого зниження її вмісту. Інші дослідники також пояснюють зниження глікемії впливом гіпоксії на жирову та м'язову тканини [7] Лише потім, як універсальна стрес-реакція на

зниження рівня глюкози, відбувається активація наднирників, викид кортизолу та адреналіну. Ці реакції спрямовані на підвищення рівня глюкози в умовах її дефіциту, проте у людей літнього віку повністю компенсувати дефіцит глюкози при гіпоксичному навантаженні не вдається. Саме цим і можна пояснити певне зниження рівня глюкози при гіпоксичному стресі в обстежених людей.

Таблиця 3.2 – Показники вуглеводного обміну за умов гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ, $M \pm m$

Показники	Групи обстежених	
	Люди із ЗТГ (n = 35)	Люди із ПТГ (n = 74)
Концентрація глюкози в плазмі крові при нормоксії, ммоль/л	4,71 ± 0,18	5,34 ± 0,12*
Концентрація глюкози в плазмі крові при гіпоксії, ммоль/л	4,62 ± 0,22	5,11 ± 0,29
Δконцентрації глюкози, ммоль/л	-0,09 ± 0,04	-0,33 ± 0,08*
Концентрація інсуліну в плазмі крові при нормоксії, мкОд/мл	12,47 ± 1,28	19,70 ± 1,21*
Концентрація інсуліну в плазмі крові при гіпоксії, мкОд/мл	4,04 ± 1,24	11,32 ± 1,27*
Δ концентрації інсуліну, мкОд/мл	-8,43 ± 4,6	-8,38 ± 3,87
Індекс НОМА-IR при нормоксії	2,61 ± 0,15	4,68 ± 0,17*
Індекс НОМА-IR при гіпоксії	0,83 ± 0,09	2,57 ± 0,19*
Δ Індекс НОМА-IR	-1,78 ± 0,11	-2,11 ± 0,16*
Δконцентрації глюкози/ΔSpO ₂	0,006 ± 0,0003	0,019 ± 0,0002*
Δконцентрації інсуліну/ΔSpO ₂	0,69 ± 0,003	0,48 ± 0,002*

Примітка. всі зсуви достовірні, $p < 0,05$; * – розбіжності достовірні порівняно з показниками людей із ЗТГ, $p < 0,05$, Δ – зсув при гіпоксії.

Простий аналіз зсувів рівня глюкози в плазмі крові не дозволяє охарактеризувати реактивність системи обміну глюкози при гіпоксичному впливі. Це

можливо оцінити за допомогою співвідношення Δ концентрації глюкози/ Δ SpO₂, яке показує зниження концентрації глюкози на одиницю зсуву SpO₂.

Проведений аналіз показав, що у людей похилого віку із ПТГ показник співвідношення Δ концентрації глюкози/ Δ SpO₂ вищий, ніж у людей із ЗТГ. Тобто концентрація глюкози в плазмі крові знижується більше на одиницю зниження SpO₂, ніж аналогічний показник у людей із ЗТГ. Інакше кажучи, у людей похилого віку із ПТГ при розвитку однакової артеріальної гіпоксемії (однакового рівня SpO₂) утилізація глюкози більша, ніж у людей із ЗТГ. Отримані дані свідчать про підвищену утилізацію глюкози за умов дозованої контрольованої гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ.

Підвищена утилізація глюкози мозком за умов гіпоксії забезпечує зростання синтезу АТФ в реакціях гліколізу, що запобігає тяжкому енергодефіциту в осіб із ПТГ. Проте, з іншого боку, в умовах нестачі кисню активація гліколізу хоч і спрямована на підтримку енергетичного метаболізму, але швидко призводить до накопичення молочної кислоти та інактивації дихальних ферментів внаслідок цього.

Більш значне зниження концентрації глюкози при гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ пояснюється, можливо, тим, що у них продовжується утилізація глюкози гепатоцитами, скелетними м'язами та жировою тканиною. Це і призводить до більш значного зниження рівня глюкози в крові у людей із ПТГ.

3.3.2 Особливості змін концентрації інсуліну в плазмі крові

З метою з'ясування змін концентрації інсуліну людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ у відповідь на гіпоксичний вплив проведено аналіз його змін.

Як показали проведені дослідження, при диханні повітрям рівень інсуліну в плазмі крові у людей із ПТГ значно вищий, ніж в осіб із ЗТГ (див. табл. 3.2). Поряд з підвищеним індексом НОМА-IR це свідчить про наявність ІР, за якої відбувається напружене функціонування інсулярного апарату, адже людям із

ПТГ необхідно більше інсуліну для підтримання нормального рівня глюкози в крові.

Проведений аналіз також показав, що при гіпоксичному стресі рівень інсуліну знижувався як у людей із ПТГ, так і у людей із ЗТГ. Це, перш за все, обумовлено зниженням концентрації глюкози, а також дією контрінсулярних гормонів (адреналіну, кортизолу), рівень яких, як відомо, підвищується у відповідь на гіпоксичний стрес [134]. Крім того, при гіпоксії активується НІФ, який теж пригнічує секрецію інсуліну [139]. Проте, всупереч розвиткові більш вираженої артеріальної гіпоксемії при гіпоксії, зсуви концентрації інсуліну при гіпоксії не розрізнялися у людей із ЗТГ та ПТГ.

Разом з тим, аналіз співвідношення Δ концентрації інсуліну/ Δ SpO₂ показав, що у людей із ПТГ воно було меншим, ніж в обстежених із ЗТГ. Тобто, у людей з ПТГ при гіпоксичному стресі концентрація інсуліну в крові знижується менше в перерахунку на одиницю зниження SpO₂, ніж у людей із ЗТГ. Це можна пояснити наявністю ІР у людей із ПТГ, що потребує відносно більшої кількості інсуліну для метаболізму глюкози за умов контрольованої гіпоксії. В умовах гіпоксичного впливу спостерігаються протилежні процеси: зниження концентрації глюкози та підвищення контрінсулярних гормонів призводить до зниження концентрації інсуліну, а ІР потребує його підвищення. У цілому це призводить до менш значної реакції зниження інсуліну на гіпоксію (зниження концентрації інсуліну в перерахунку до зсувів SpO₂) у людей із ПТГ, в порівнянні з людьми із ЗТГ.

Зокрема, при контрольованій дозованій гіпоксії, як показав аналіз проведених досліджень, індекс НОМА-ІР знижується як в осіб із ЗТГ, так і, більш значно, в осіб із ПТГ (див. табл. 3.2). Це свідчить про зменшення ІР в умовах гіпоксії.

У своїх з дослідженнями Doumit J., Prasad B. (2016), навпаки, виявили розвиток ІР в умовах неконтрольованої гострої гіпоксії при апное [136]. Проте в цих дослідженнях зниження сатурації крові було значно більшим [136]. Можна припустити, що тяжкість гіпоксії визначає її вплив на зміни ІР.

Реакція на гіпоксичний стимул показників вуглеводного обміну має достатньо складний генез. З одного боку, у відповідь на гіпоксичний стрес відбувається активація симпатичної нервової системи, викид адреналіну, процеси окислювального стресу та системного запалення, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові [140]. З іншого боку, при гіпоксичному впливі підвищується потреба в енергії та, відповідно зростає утилізація глюкози мозком внаслідок посилення процесів анаеробного гліколізу [134, 141]. За результатом цих різноспрямованих процесів в підсумку і реалізується реакція вуглеводного обміну на гіпоксичний стрес.

Висновки до розділу

1. У людей похилого віку із ПТГ, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ, знижена стійкість до гіпоксії. Динаміка зниження SpO_2 свідчить про зниження чутливості до гіпоксичного впливу та накопичення недоокислених продуктів метаболізму у людей похилого віку із ПТГ.

2. У людей похилого віку із ПТГ у відповідь на гіпоксичний вплив відбуваються більш значні зміни концентрації глюкози у перерахунку на одиницю зниження SpO_2 , що вказує на підвищену утилізацію глюкози. Це супроводжується меншими змінами концентрації інсуліну у перерахунку на одиницю зниження SpO_2 при гіпоксичному впливі.

3. Менш значне зниження інсуліну та більш значне зниження індексу інсулінорезистентності НОМА-IR при контрольованій дозованій гіпоксії свідчить про те, що зростання утилізації глюкози зумовлено підвищенням чутливості тканин до інсуліну.

4. Встановлено, що у людей похилого віку із ПТГ стійкість до гіпоксії пов'язана з ІР. Свідченням цього є виявлений кореляційний зв'язок між індексом НОМА-IR та зсувами SpO_2 при гіпоксичному впливі ($r = 0,34$, $p = 0,0033$).

5. За реакцією на гіпоксичний вплив як серед людей із ПТГ, так і серед людей із ЗТГ виявлено осіб зі зниженою та збереженою стійкістю до гіпоксії. Знижена стійкість до гіпоксії спостерігалась статистично значимо частіше серед

людей із ПТГ (68,9 %), ніж серед людей похилого віку із ЗТГ (42,9 %) ($\chi^2 = 6,757, p = 0,01$).

6. Нормалізація гомеостазу глюкози в умовах дозованої гіпоксії обґрунтовує можливість використання гіпоксичних тренувань у людей похилого віку із ПТГ.

Матеріали даного розділу опубліковано у наукових працях автора [241, 242, 246, 251].

РОЗДІЛ 4

РЕАКЦІЯ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ НА ГІПОКСІЮ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ТА ПОРУШЕНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ

Гомеостаз організму в умовах гіпоксії складний та багатогранний процес. У забезпеченні гомеостазу організму в умовах гіпоксії беруть участь дихальна система, ССС, оксигентранспортна система крові та інші. Компенсаторні реакції організму спрямовані, з одного боку, на забезпечення доставки тканинам кисню, а, з іншого боку, на підвищення його утилізації тканинами. Але не завжди ці реакції спроможні повністю компенсувати нестачу кисню. Таке буває якщо гіпоксичний вплив надмірний, або адаптаційні можливості організму обмежені. Особливо це стосується осіб похилого та старечого віку, у яких морфофункціональні зміни організму при старінні призводять до розвитку гіпоксичних зрушень гомеостазу. Досить часто організм літньої людини вже у стані спокою функціонує в умовах нестачі кисню, що може істотно посилюватися при гіпоксичному навантаженні внаслідок обмежених функціональних можливостей та компенсаторних механізмів [142, 143, 144, 145].

Серед пристосувальних механізмів реакції на гіпоксію важлива роль належить насамперед змінам функціонування дихальної системи, яка найшвидше реагує на розвиток артеріальної гіпоксемії. В умовах нестачі кисню зростають вентиляція легень та бронхіальна прохідність. Цей процес регулюється за допомогою хеморецепторного механізму, який реагує на зниження кисню в артеріальній крові.

Проте недостатньо з'ясованими залишаються особливості реакції на гіпоксію показників дихальної системи у людей похилого віку із ПТГ. Тому в рамках даної роботи були проведені дослідження, які присвячені цій проблемі.

4.1 Вентиляційна відповідь на дозовану гіпоксію

Аналіз отриманих даних показав, що за умов нормоксії показники вентиляційної функції легень не відрізнялись між групами людей похилого віку із ЗТГ та ПТГ (табл. 4.1). У відповідь на дозовану гіпоксію відбувалось зростання показників вентиляції як у людей похилого віку із ЗТГ, так і у людей похилого віку із ПТГ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники вентиляційної функції легень у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Люди із ЗТГ (n= 35)	Люди із ПТГ (n = 74)
VT при нормоксії, л	0,60 ± 0,04	0,59 ± 0,03
VT при гіпоксії, л	0,68 ± 0,05	0,63 ± 0,03
ΔVT, л	0,08 ± 0,008	0,04 ± 0,007*
F при нормоксії, хв ⁻¹	13,09 ± 0,25	12,97 ± 0,28
F при гіпоксії, хв ⁻¹	14,31 ± 0,16	14,67 ± 0,15
ΔF, хв ⁻¹	1,22 ± 0,04	1,70 ± 0,08
VE при нормоксії, л/хв	7,85 ± 0,27	7,65 ± 0,22
VE при гіпоксії, л/хв	9,73 ± 0,28	9,24 ± 0,32
ΔVE, л/хв	1,88 ± 0,17	1,59 ± 0,11
SpO ₂ при нормоксії, %	95,83 ± 0,15	95,48 ± 0,18
SpO ₂ при гіпоксії, %	80,92 ± 0,14	78,15 ± 0,15*
ΔSpO ₂ , %	14,92 ± 0,12	17,33 ± 0,10*
ΔVE/ΔSpO ₂	0,13 ± 0,003	0,09 ± 0,007*
Примітка 1.и: всі зсуви достовірні, $p < 0,05$; * – відмінності достовірні порівняно з показниками людей похилого віку із ЗТГ, $p < 0,05$. Примітка 2. ; VT – дихальний об'єм, F – частота дихання, VE – хвилинний об'єм дихання, Δ – зсув при гіпоксії.		

Поряд з цим виявлені певні відмінності реакції показників дихальної системи на дозовану гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ. У обстежених із ПТГ за умов гіпоксії приріст VT менший, ніж у людей із ЗТГ,

всупереч розвитку більш вираженої артеріальної гіпоксемії в осіб із ПТГ. Своєю чергою, співвідношення $\Delta VE/\Delta SpO_2$, яке характеризує вентиляційну відповідь на гіпоксію, у людей похилого віку із ПТГ теж менше, ніж у людей із ЗТГ.

Недостатня вентиляційна відповідь на гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ, ймовірно, є одним із факторів їх зниженої стійкості до впливу гіпоксії.

Виникає питання, чому у людей похилого віку із ПТГ знижена реакція вентиляції легень у відповідь на гіпоксію? Як відомо, до 70 % циркулюючої в крові глюкози споживається головним мозком [146]. Наші дослідження показали, що за умов гіпоксії знижується вміст глюкози в крові, особливо у людей із ПТГ (див. табл. 3.1). З метою компенсації енергозабезпечення головного мозку в умовах гіпоксії відбувається активація транспорту глюкози у мозок. Так, при цьому підвищується рівень інсулінонезалежного транспортера глюкози GLUT-3 [138]. Однак, як відомо, при IP клітини втрачають здатність відповідати на метаболічну активність інсуліну та інсулінопосередкованих процесів у головному мозку. Це обумовлено тим, що рецептори інсуліну широко експресуються в гіпоталамусі, гіпокампі та корі головного мозку [147]. В умовах дефіциту кисню, хоч посилення транспорту глюкози, дефектний інсуліновий сигналінг призводить до дефіциту енергетичної системи нейронів в головному мозку. При IP також зростає значимість активації вільнорадикальних процесів в головному мозку при гіпоксії. Це може сприяти надмірному зростанню рівня мембранних лізофосфоліпідів, які призводять до порушення функціональної активності мітохондрій та зниженню синтезу макроергічних сполук [148].

Описані процеси знижують енергетичне забезпечення головного мозку та формують інший характер активності нейронів дихального центру. Це може призводити до запізнення та недостатньої реакції на гіпоксію нейронів дихального центру у людей похилого віку із ПТГ.

З іншого боку, механізми регуляції вентиляції, її реакції на гіпоксію та вуглеводний обмін можуть взаємодіяти. На користь цього припущення говорить

зв'язок між гіперглікемією та гіпоксією. Так, на думку Nyengaard J. R., Ido Y. [6] гіперглікемія та гіпоксія можуть взаємодіяти через загальний метаболічний дисбаланс. На зв'язок гіперглікемії та гіпоксії також вказує Gardiner С.М. [50]. Тому, можливо, функціональна недостатність регуляції вентиляції сприяє порушенням вуглеводного обміну. Своєю чергою, порушення вуглеводного обміну, які, зокрема, розвиваються у людей похилого віку з ПТГ негативно впливають на метаболізм та можуть викликати зміни чутливості центральних та периферичних хеморецепторів. Це призводить до зниження чутливості хеморецепторного механізму компенсації артеріальної гіпоксемії. Внаслідок цих складних механізмів, можливо, і знижується реакція дихального центру на гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ.

Як відомо, постійна напруга кисню в тканинах є обов'язковою для оптимального клітинного метаболізму. Активація вентиляції під впливом гіпоксичного стресу спрямована на компенсацію дефіциту кисню для забезпечення метаболічних потреб організму. Активність метаболічних процесів, зокрема, вуглеводів в умовах гіпоксії прямо залежить від адекватності компенсаторних реакцій організму. Саме гіпоксія, тобто неспроможність організму забезпечити кисневі потреби метаболізму призводить до розвитку патологічних явищ при порушенні вуглеводного обміну. Так, наприклад, Ibrahim M.A. та ін. [52] доведено причинний зв'язок між гіпоксією тканин, діабетичною ретинопатією і гломерулосклерозом. Але досі не зрозумілим є питання зв'язку між вираженістю реакції дихальної системи та порушеннями вуглеводного обміну в умовах гіпоксичного навантаження у людей похилого віку із ПТГ. Водночас з'ясування цього питання вкрай важливо для розуміння механізмів ПТГ.

При дослідженні зв'язків реакції дихання на гіпоксію та ІР встановлено, що у людей похилого віку із ПТГ дихальна реакція (ΔVE) на гіпоксію була асоційована з вираженістю ІР (НОМА-ІР) ($r = -0,37$, $p = 0,0012$). Регресійний аналіз показав зворотню лінійну залежність цих показників (рис. 4.1).

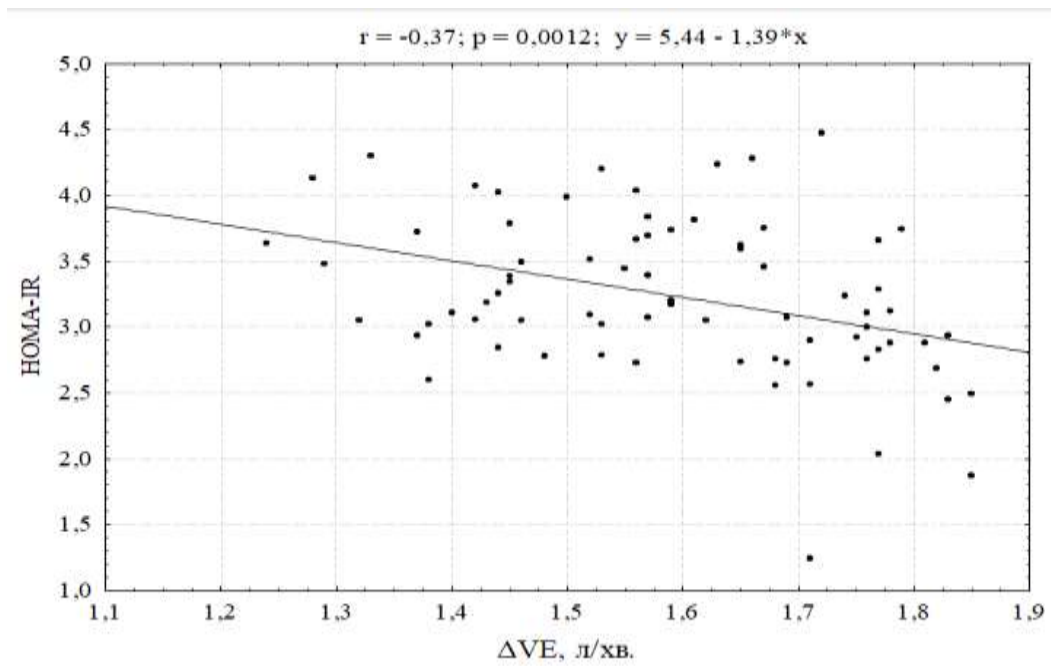


Рисунок 4.1 – Кореляційний зв'язок між індексом HOMA-IR та зсувами VE при гіпоксичній пробі у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози (n = 74)

4.2 Реакція показників серцево-судинної системи на дозовану гіпоксію

Проведений аналіз також встановив наявність зворотної кореляційної залежності ($r = -0,36, p = 0,0019$) між зсувами VE при гіпоксії, з одного боку, та змінами рівня глюкози через 2 години при СГТТ, з іншого боку, у людей похилого віку із ПТГ (рис. 4.2). Наведені дані свідчать про існування причинно-наслідкового зв'язку між ПТГ та недостатньою реакцією вентиляційної функції легень на гіпоксію у людей похилого віку.

ССС як системі, що здійснює транспортування кисню, належить важлива роль в механізмах компенсації до його нестачі. Реакція ССС у відповідь на гіпоксичний стрес проявляється у вигляді збільшення серцевого викиду, зростанні швидкості кровотоку, а також розвитку периферичного вазоспазму. При старінні ефективність цих процесів знижується [143, 149].

Розвиток порушень вуглеводного обміну тісно пов'язаний з гіпоксичними зрушеннями [3, 6, 9, 18]. З огляду на те, що для процесу старіння також характерним є гіпоксичні зрушення, стає зрозумілим зростання з віком частоти

виявлення порушень вуглеводного обміну та захворюваності на ЦД [1, 37, 41].

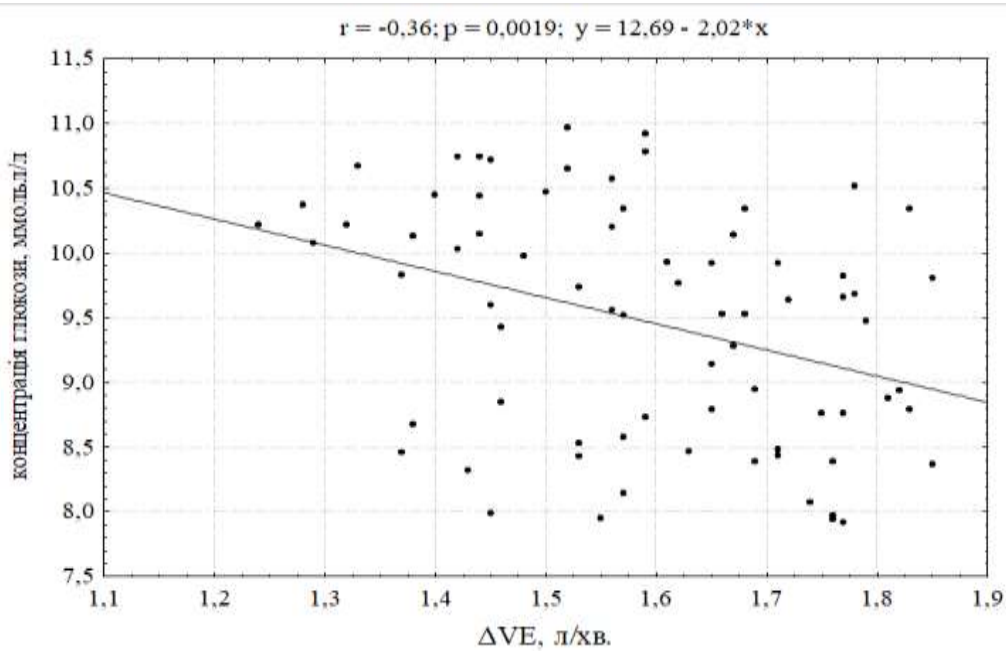


Рисунок 4.2 – Кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті та зсувами VE при гіпоксичній пробі у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози (n = 74)

Але складні взаємовідносини між порушеннями вуглеводного обміну та функціональним станом ССС і її реакцією на гіпоксію у людей похилого віку досі залишаються незрозумілим.

Зокрема, не достатньо вивчені особливості реакцій ССС на гіпоксичний вплив у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ. Тому в даній роботі були проведені дослідження щодо цього питання.

За умов нормоксії, як показали проведені дослідження, параметри функціонування ССС у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ не відрізнялися (табл. 4.2). Але в умовах стресового впливу розвиток ПТГ негативно впливає на ССС та призводить до її напруженого функціонування.

Гіпоксичний вплив, як відомо, запускає системну реакцію організму. ССС виконує у цьому процесі одну із ключових функцій. Дослідження показали, що у відповідь на гіпоксичний стрес у людей похилого віку як із ПТГ, так і із ЗТГ відбуваються односпрямована реакція з боку ССС (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Показники серцево-судинної системи при гіпоксії у людей похилого віку із порушеною та збереженою толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Люди із ЗТГ (n = 74)	Люди з ПТГ (n = 35)
САТ при нормоксії, мм рт. ст.	128,4 ± 4,6	137,2 ± 3,4
САТ при гіпоксії, мм рт. ст.	137,5 ± 4,2	156,7 ± 4,4
ΔСАТ, мм рт. ст.	9,1 ± 2,3	19,5 ± 2,6*
ДАТ при нормоксії, мм рт. ст.	78,4 ± 1,7	87,8 ± 1,8*
ДАТ при гіпоксії, мм рт. ст.	82,6 ± 2,1	96,7 ± 1,9
ΔДАТ, мм рт. ст.	4,2 ± 1,1	8,9 ± 1,2*
ЧСС при нормоксії, хв ⁻¹	71,5 ± 2,2	75,2 ± 1,9
ЧСС при гіпоксії, хв ⁻¹	75,7 ± 2,1	82,1 ± 2,0
ΔЧСС, хв ⁻¹	4,2 ± 0,8	6,9 ± 0,7
ΔСАТ/ΔSpO ₂	-0,61 ± 0,03	-1,13 ± 0,06*
ΔДАТ/ΔSpO ₂	-0,28 ± 0,03	-0,51 ± 0,04*
ΔЧСС/ΔSpO ₂	-0,28 ± 0,01	-0,40 ± 0,01*

Примітка. Всі зсуви достовірні, $p < 0,05$; * – відмінності достовірні порівняно з показниками людей із ЗТГ, $p < 0,05$, Δ – зсув при гіпоксії.

Цей факт узгоджується з численними даними про компенсаторне посилення функції ССС на гіпоксичний вплив [150-152].

Аналіз проведених досліджень виявив надмірну реакцію ССС на гіпоксію в обстежених людей похилого віку із ПТГ. Дійсно, у людей похилого віку з ПТГ приріст САТ у відповідь на гіпоксію був вищим, ніж у людей похилого віку з ЗТГ. В експериментальних дослідженнях Ординський Ю.М., Денефіль О.В. (2018) також показали більш значну реакцію з боку серцево-судинної системи у високостійких до гіпоксії щурів при іммобілізаційному стресі [153].

Шляхом чого відбуваються зміни артеріального тиску при гіпоксії? На нашу думку, це пов'язано з декількома різноспрямованими причинами. З одного боку, розширення артеріол і збільшення кровотоку при артеріальній гіпоксемії призводить до зниження артеріального тиску. З іншого боку, активація

симпатоадреналової системи, яка відбувається при гіпоксії, призводить до підвищення артеріального тиску. Інтегральний вплив цих факторів реалізується у вигляді перерозподілу кровотоку на користь життєво важливих органів. Тобто відбувається централізація кровообігу. Взагалі цей механізм має універсальний захисний характер у відповідь на стрес та спрямований на забезпечення життєдіяльності [154, 155]. Але ступінь вираженості централізації кровообігу визначає його адекватність та оптимальність. Інакше кажучи, тривала та надмірна централізація кровообігу може призводити до недостатнього забезпечення киснем периферичних органів та систем. Більш виражене зростання АТ у людей похилого віку із ПТГ свідчить про більшу активацію у них симпатоадреналової системи під час гіпоксичного впливу.

Виявлені відмінності реакції АТ на гіпоксичний стрес обумовлені, ймовірно, розвитком у людей похилого віку із ПТГ більш вираженої артеріальної гіпоксемії й, відповідно, більш значної стрес-реакції на неї. Але це не дозволяє оцінити адекватність зростання АТ у відповідь на гіпоксію. Для цього потрібно визначити ступінь зростання АТ на одиницю зниження SpO_2 . Аналіз співвідношення $\Delta CAT/\Delta SpO_2$ та $\Delta DAT/\Delta SpO_2$ показав, що у людей похилого віку із ПТГ, на відміну від людей похилого віку із ЗТГ, реакція АТ на гіпоксію збільшена (див. табл. 4.2). Тобто, можна стверджувати, що у людей похилого віку із ПТГ реакція з боку АТ на гіпоксію є надмірною.

З боку ССС у відповідь на гіпоксичне навантаження також спостерігається підвищення ЧСС у людей похилого віку як із ЗТГ, так і із ПТГ. При цьому ступінь підвищення ЧСС у відповідь на гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ була більш значною (див. табл. 4.2). З огляду на більше зниження SpO_2 під час гіпоксичного стресу зрозумілим є більше підвищення ЧСС у людей із ПТГ. При цьому поведений аналіз співвідношення $\Delta ЧСС/\Delta SpO_2$ виявив вираженішу реактивність ЧСС на гіпоксію (див. табл. 4.2).

Таким чином, отримані дані демонструють надмірну реакцію на гіпоксію з боку ЧСС у людей із ПТГ.

Виразеніша реакція ССС на гіпоксію у людей із ПТГ є менш

економічною та може бути пояснена їх нижчою стійкістю до гіпоксії. Дійсно, Gardiner С.М. (2019) у щурів з низькою стійкістю до гіпоксії спостерігав вираженішу реакцію з боку ССС [50]. Крім того, при гіперглікемії та ПТГ порушується реакція кардіоміоцитів на гіпоксію, яка пов'язана з деградацією HIF-1 α [156].

Цікавим є питання: чи є зв'язок між реакцією ЧСС на гіпоксію та ступенем ПТГ, а також ІР у людей похилого віку із ПТГ? З цією метою був проведений кореляційно-регресійний аналіз, результати якого представлено на рис. 4.3 та рис. 4.4.

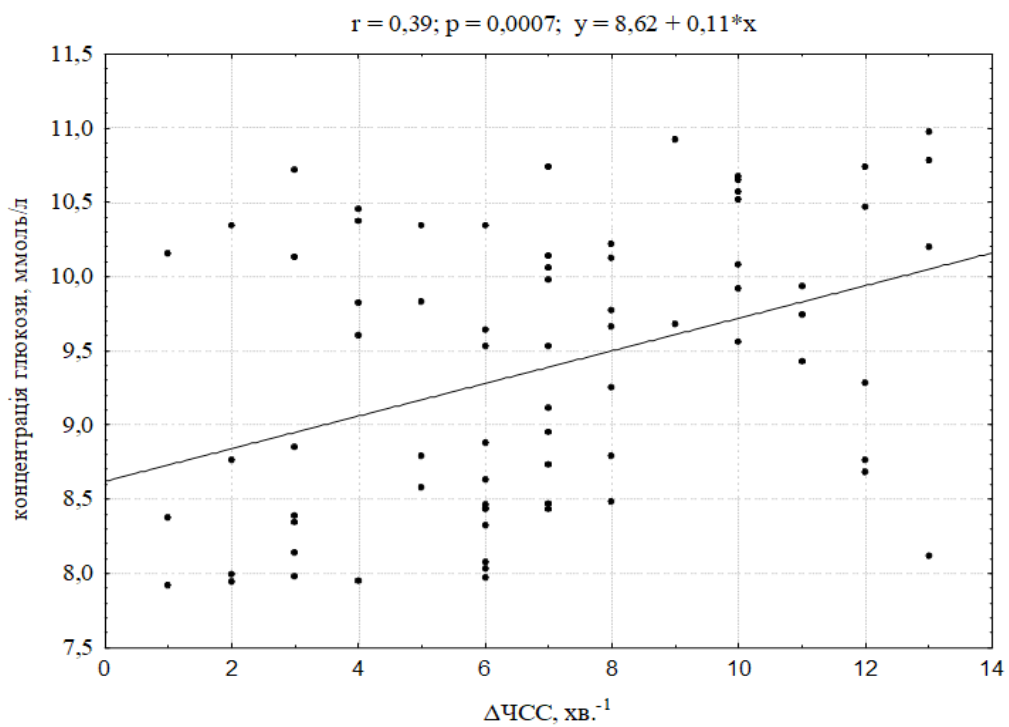


Рисунок 4.3 – Кореляційний зв'язок між зсувами ЧСС при гіпоксичній пробі та концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози (n = 63)

Як бачимо, у людей похилого віку із ПТГ встановлена слабка, але статистично значима пряма залежність між рівнем глюкози при СГТТ та зсувами ЧСС при гіпоксії ($r = 0,39; p = 0,0007$). Також у людей похилого віку із ПТГ виявлена пряма залежність між індексом НОМА-IR та зсувами ЧСС при

гіпоксії ($r = 0,40$; $p = 0,0004$).

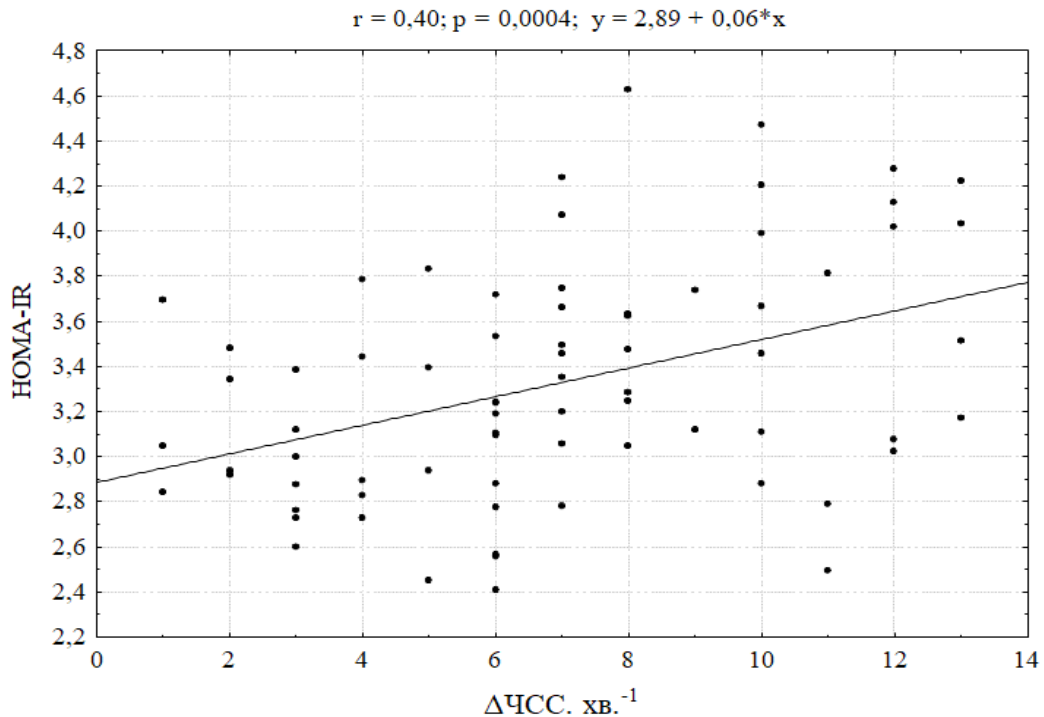


Рисунок 4.4 – Кореляційний зв'язок між зсувами ЧСС при гіпоксичній пробі та індексом HOMA-IR у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози ($n = 63$)

Однак, у людей похилого віку із ЗТГ не було виявлено таких статистично значимих кореляційних зв'язків.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що існує зв'язок між порушеннями вуглеводного обміну та реакцією гемодинаміки на гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ.

4.3 Особливості вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози

Мікросудинне русло є місцем, де реалізується транспортна функція ССС і забезпечується транскапілярний обмін кисню і вуглекислого газу, що створює необхідний для життя тканинний гомеостаз [157, 158]. Порушення судинної системи та мікроциркуляції переважають у хронічних ускладненнях ЦД.

Порушення вуглеводного обміну призводять до втрати артеріальної еластичності, зміни структури артеріального кровотоку та збільшенні пікової швидкості кровотоку в мікроциркуляторному руслі. Гіперглікемія може безпосередньо порушити утворення еластину [159]. Водночас відома провідна роль ендотелію у формуванні багатьох судинних реакцій, зокрема, мікроциркуляторних. Ендотеліальні клітини беруть участь в утворенні, секреції та метаболізмі цілого ряду біологічно активних речовин, які знаходяться між собою в складних відносинах. При пошкодженні ендотелію порушується баланс регуляторів судинного тонуусу і підвищується чутливість рецепторів стінки судин до вазоконстрикторних впливів.

За даними Kaur R. та ін. [160] при ЦД розвивається дисфункція ендотелію, яка призводить до послаблення вазодилатації та відносного переважання вазоконстрикції. Ці зміни, в основному, пов'язані з порушенням синтезу NO в ендотелії. Також відповідне значення в механізмах розвитку мікроциркуляторних змін при ЦД мають порушення синтезу брадикініну та вазоконстрикторних простагландинів, процеси оксидативного стресу та глікування [160].

З іншого боку, відомо, що реакція мікроциркуляції та функції ендотелію є одним з механізмів адаптації до гіпоксії [161]. З урахуванням причинного-наслідкового зв'язку між тканинною гіпоксією та мікроангіопатією у хворих на ЦД стає зрозумілою важливість з'ясування особливостей функціонування мікроциркуляторної судинної ланки кровообігу та стану ендотелію в умовах гіпоксії при порушеннях вуглеводного обміну [50].

Проведені дослідження показали, що у людей похилого віку із ПТГ, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ, в умовах нормоксії знижена ОШШК у стані спокою. Крім того, у них порушена судинорухова функція ендотелію мікросудин. Про це свідчать менш значимі показники максимальної ОШШК на висоті постоклюзійній гіперемії та часу відновлення ОШШК до початкового рівня, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку у людей похилого віку із порушеною та збереженою толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Люди із ЗТГ (n= 35)	Люди із ПТГ (n= 40)
ОШШК у стані спокою, мл/хв×100 г.	$1,23 \pm 0,05$	$1,07 \pm 0,07^*$
Максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії, мл/хв×100 г.	$6,57 \pm 0,21$	$5,63 \pm 0,24^*$
Час відновлення, с	$113,39 \pm 10,45$	$107,25 \pm 13,17$

Примітка. * – відмінності достовірні порівняно з показниками людей зі ЗТГ, $p < 0,05$; ОШШК – об'ємна швидкість шкірного кровотоку.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити статистично достовірний зв'язок між станом кровотоку в мікросудинах шкіри та порушеннями гомеостазу глюкози в обстежених людей похилого віку із ПТГ (рис. 4.5 і 4.6).

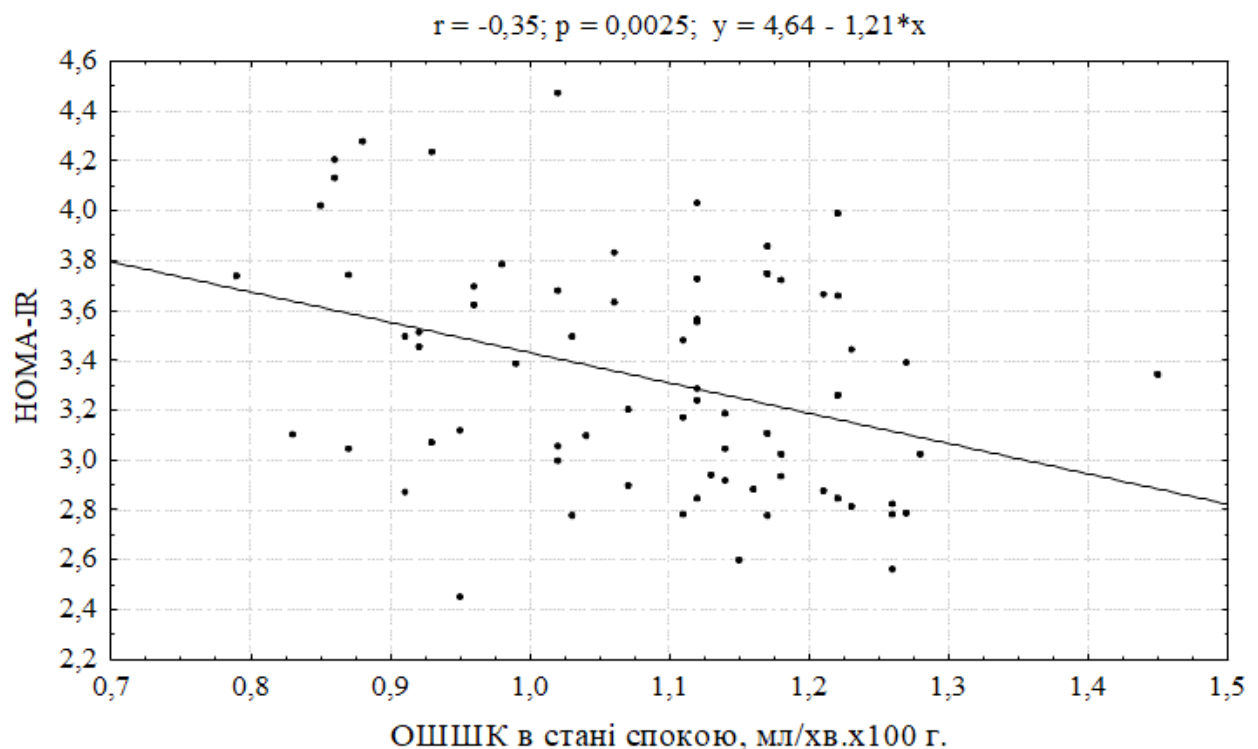


Рисунок 4.5 – Кореляційний зв'язок між індексом НОМА-ІR та об'ємною швидкістю шкірного кровотоку в стані спокою у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози ($n = 69$)

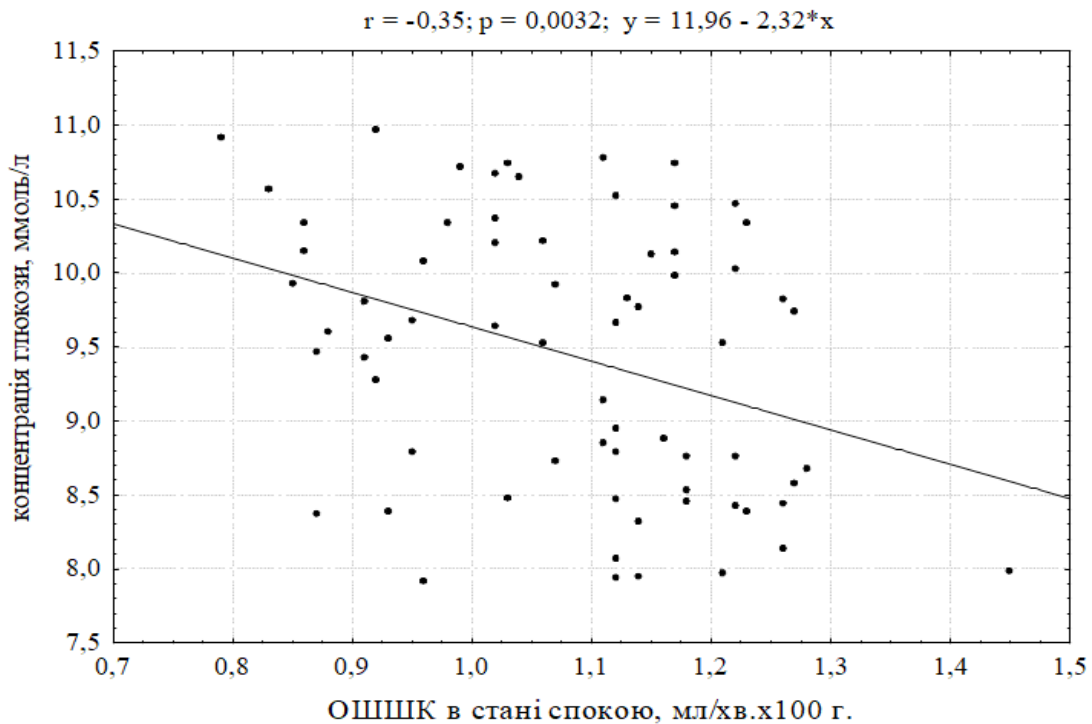


Рисунок 4.6 – Кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті та об'ємною швидкістю шкірного кровотоку у стані спокою у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози ($n = 69$)

Свідченням цьому є встановлений негативний кореляційний зв'язок між ОШШК у стані спокою та індексом НОМА-IR ($r = -0,35; p = 0,0025$), а також між ОШШК у стані спокою та концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ ($r = -0,35; p = 0,0032$) у людей похилого віку із ПТГ.

Дослідження також показали, що у людей похилого віку із ПТГ показники гомеостазу глюкози статистично значимо корелюють з показниками вазомоторної функції ендотелію мікросудин. Це підтверджується наявністю негативного кореляційного зв'язку між індексом НОМА-IR та концентрацією глюкози через 2 години при СГТТ, з одного боку, та максимальною ОШШК при постоклюзійній гіперемії, з іншого боку, відповідно, $r = -0,37$ ($p = 0,0018$) та $r = -0,34$ ($p = 0,0042$) (рис. 4.7, 4.8).

Отримані дані дозволяють стверджувати, що у людей похилого віку порушення гомеостазу глюкози пов'язані з несприятливими змінами вазомоторної функції ендотелію.

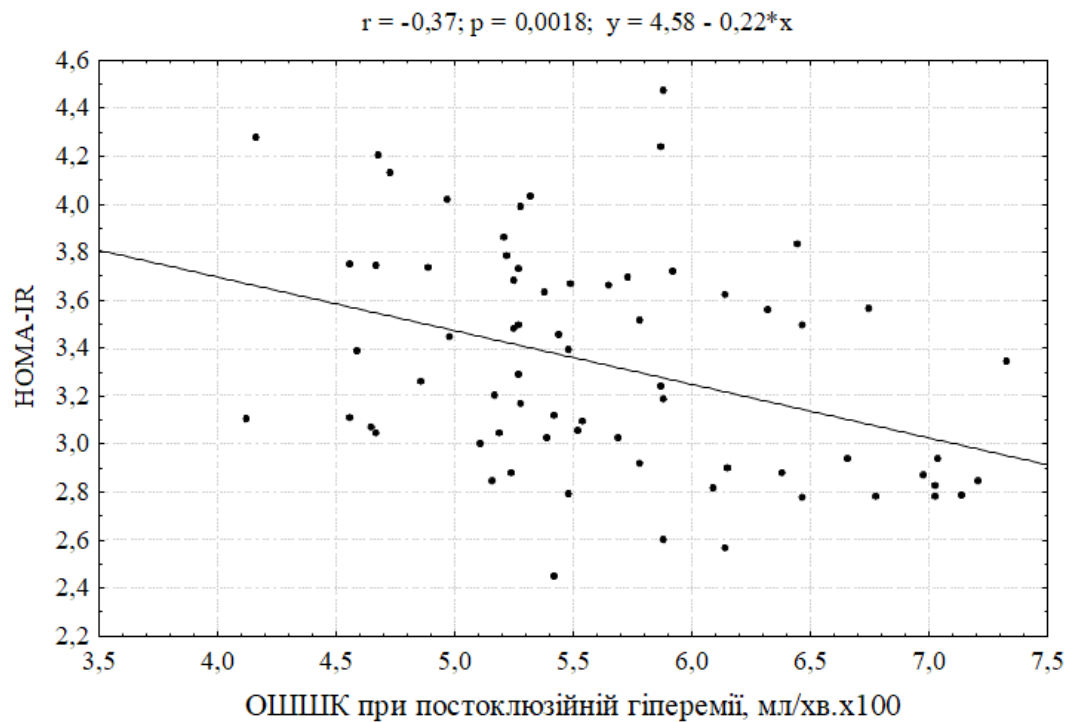


Рисунок 4.7 – Кореляційний зв'язок між індексом НОМА-ІR та максимальною об'ємною швидкістю шкірного кровотоку при постоклюзійній гіперемії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози (n = 69)

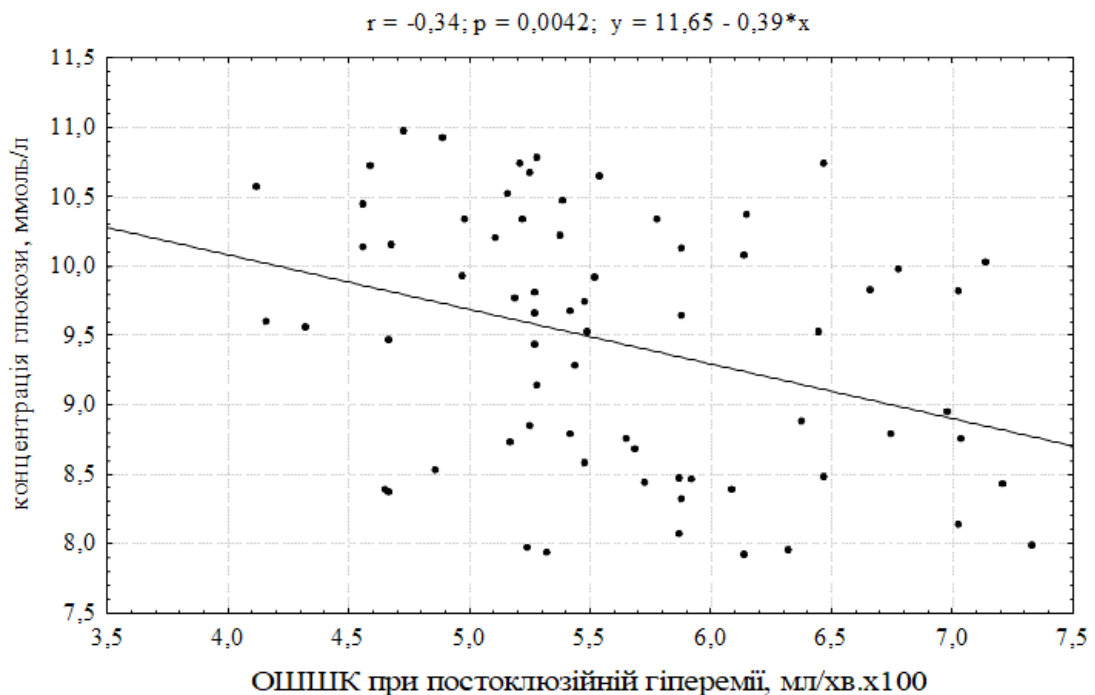


Рисунок 4.8 – Кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті та максимальною об'ємною швидкістю шкірного кровотоку при постоклюзійній гіперемії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози (n = 69)

4.4 Особливості автономної нервової регуляції у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози

Вуглеводний обмін характеризується складними взаємозалежними процесами, серед яких важлива роль належить автономній нервовій системі (АНС). Порушення вуглеводного обміну, які мають місце при ЦД, зачіпають нервові волокна симпатичної та парасимпатичної ланок АНС, що веде до порушень регуляції АНС [162]. Автономна дисфункція у хворих на ЦД може приводити до розвитку тахікардії у спокої та ортостатичної гіпотензії [163]. На думку Vahremand M. et al. (2019), автономна дисфункція, пов'язана з порушенням регуляції синусового вузла, що може викликати зниження варіабельності серцевого ритму (ВСР) [162]. Це сприяє розвитку ускладнень ЦД з боку ССС, мікроциркуляції, що може бути дуже небезпечним внаслідок можливості розвитку фатальних аритмій [162]. З іншого боку, розвиток автономної дисфункції негативно впливає на стан вуглеводного обміну. Тому з'ясування стану автономної нервової регуляції впливає на стратифікацію ризику та менеджмент терапії порушень вуглеводного обміну [162].

АНС належить важлива роль у забезпеченні захисних реакцій організму. Тонус симпатичної ланки АНС є важливим фактором адаптації до гіпоксії [123].

Як відомо, внаслідок морфофункціональних процесів, які розвиваються при старінні, стан АНС закономірно змінюється. Це призводить до порушення адаптивних процесів. Однак, досі не з'ясованими залишаються питання стану автономної нервової регуляції, її реакції на гіпоксичне навантаження та зв'язок з порушеннями гомеостазу глюкози у людей похилого віку із ПТГ. Саме це було досліджено в даному фрагменті нашої роботи.

Відомо, що ВСР є неінвазивним показником стану АНС. Тому для вивчення стану АНС використовували спектральний аналіз ВСР.

За умов нормоксії, як показали проведені дослідження, у людей похилого віку із ПТГ потужність HF дещо знижується, але не достовірно, порівняно з аналогічним показником у людей похилого віку із ЗТГ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Спектральні показники варіабельності серцевого ритму у людей похилого віку із порушеною та збереженою толерантністю до глюкози, (M ± m)

Показник	Групи обстежених	
	Люди із ЗТГ (n = 35)	Люди із ПТГ (n = 63)
LF при нормоксії, мс ²	255 ± 31	284 ± 52
LF при гіпоксії, мс ²	226 ± 45	220 ± 37
ΔLF, мс ²	-29 ± 11	-64 ± 17
HF при нормоксії, мс ²	204 ± 37	188 ± 43
HF при гіпоксії, мс ²	127 ± 26	99 ± 22
ΔHF, мс ²	-77 ± 16	-89 ± 24
VLF при нормоксії, мс ²	821 ± 59	797 ± 76
VLF при гіпоксії, мс ²	703 ± 62	677 ± 61
ΔVLF	-118 ± 34	-120 ± 43
LF/HF при нормоксії	1,25 ± 0,06	1,51 ± 0,06*
LF/HF при гіпоксії	1,78 ± 0,09	2,22 ± 0,10*
Δ(LF/HF)	0,53 ± 0,02	0,71 ± 0,02*
SpO ₂ при нормоксії, %	95,71±0,14	95,38±0,16
SpO ₂ при гіпоксії, %	80,71 ± 0,15	78,51 ± 0,15*
ΔSpO ₂ , %	-15,00 ± 0,12	-16,87 ± 0,11*
Δ(LF/HF)/ΔSpO ₂	-0,035 ± 0,001	-0,042 ± 0,002*

Примітка. Всі зсуви достовірні, p < 0,05; * – відмінності достовірні порівняно з показниками людей із ЗТГ, p < 0,05, Δ – зсув при гіпоксії.

При старінні виникає відносне переважання активності симпатичного відділу АНС [123]. При цьому у людей похилого віку знижується загальна спектральна потужність серцевого ритму [123]. Проведені дослідження дозволили виявити відносне підвищення симпатичних впливів у людей із ПТГ, порівняно з людьми із ЗТГ (див. табл. 4.4). Це знаходить відображення у відносному переважанні симпатовагального індексу у людей похилого віку із ПТГ. Отримані нами результати співставні з даними інших дослідників [123, 163].

З огляду на те, що дисбаланс АНС з підвищенням активності симпатичного та пригніченням активності парасимпатичного відділу з активацією системи гіпофіз-наднирники є одним з патогенетичних механізмів виникнення серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, виявлені особливості стану АНС у людей похилого віку із ПТГ мають несприятливе прогностичне значення [123, 164].

Активація симпатичних впливів пов'язана з глікогенолізом та підвищенням рівня глюкози в крові. За даними da Silva A.A. та ін. (2020) активація симпатичної ланки АНС супроводжується гіперглікемією та гіперінсулінемією [165]. Тому є підстави вважати, що підвищення симпатичної активності при ПТГ у людей похилого віку може сприяти розвитку гіперглікемії, компенсація якої потребує підвищення рівня інсуліну. Тобто підвищення активності симпатичних впливів опосередковано пов'язано з ІР. Дійсно, проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність хоч і слабкого, але статистично значимого кореляційного зв'язку симпатовагального індексу, з одного боку, та концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ та індексу НОМА-ІР, з іншого боку, у людей похилого віку із ПТГ (рис. 4.9, 4.10).

При цьому коефіцієнт кореляції становив $r = 0,30$ при $p = 0,02$ для індексу НОМА-ІР та $r = 0,32$ при $p = 0,01$ для концентрації глюкози через 2 години при СГТТ. Водночас у людей похилого віку із ЗТГ таких залежностей виявлено не було.

Потужність коливань серцевого ритму дуже низької частоти (VLF) істотно не змінювалася при розвитку ПТГ у людей похилого віку, порівняно з людьми із ЗТГ (див. табл. 4.4). Відносна збереженість у людей похилого віку із ПТГ VLF-коливань зумовлена, мабуть, меншими змінами при ПТГ гуморальної регуляції, порівняно з нервово-рефлекторною. Це узгоджується з даними Nara M. та ін. (2016) про провідну роль нервової системи в стимуляції інсулярного апарату в фізіологічних умовах, на відміну від гуморальної регуляції, яка проявляється при порушенні фізіологічних функцій [166].

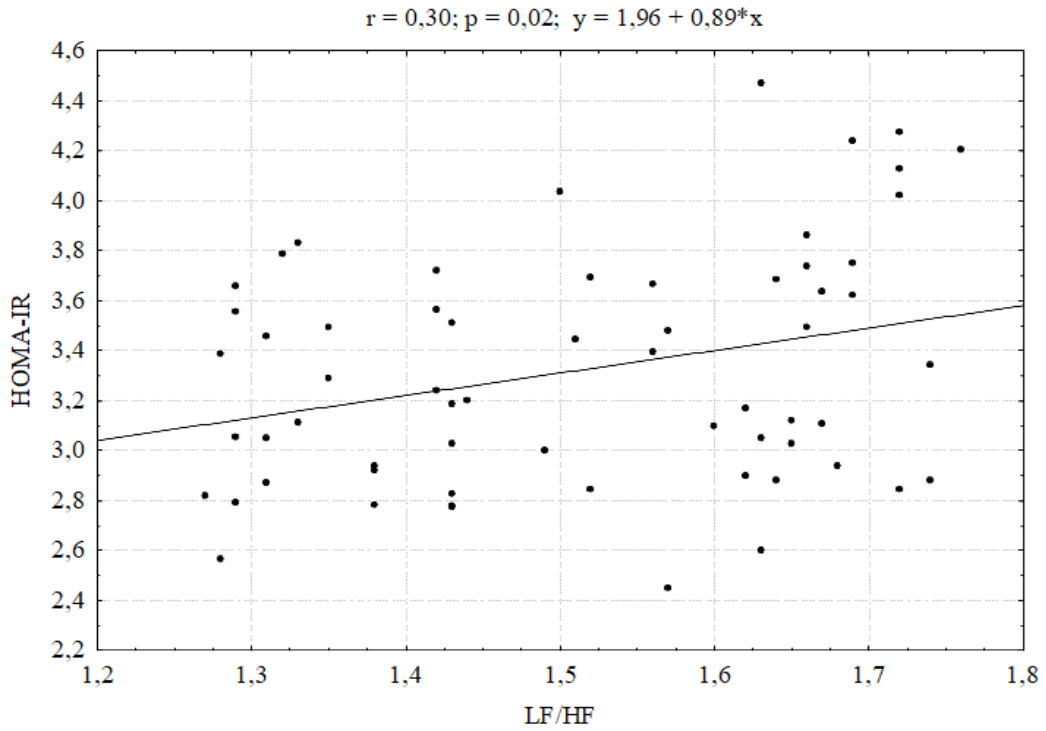


Рисунок 4.9 – Кореляційний зв'язок між індексом HOMA-IR та симпатовагальним індексом у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози (n = 63)

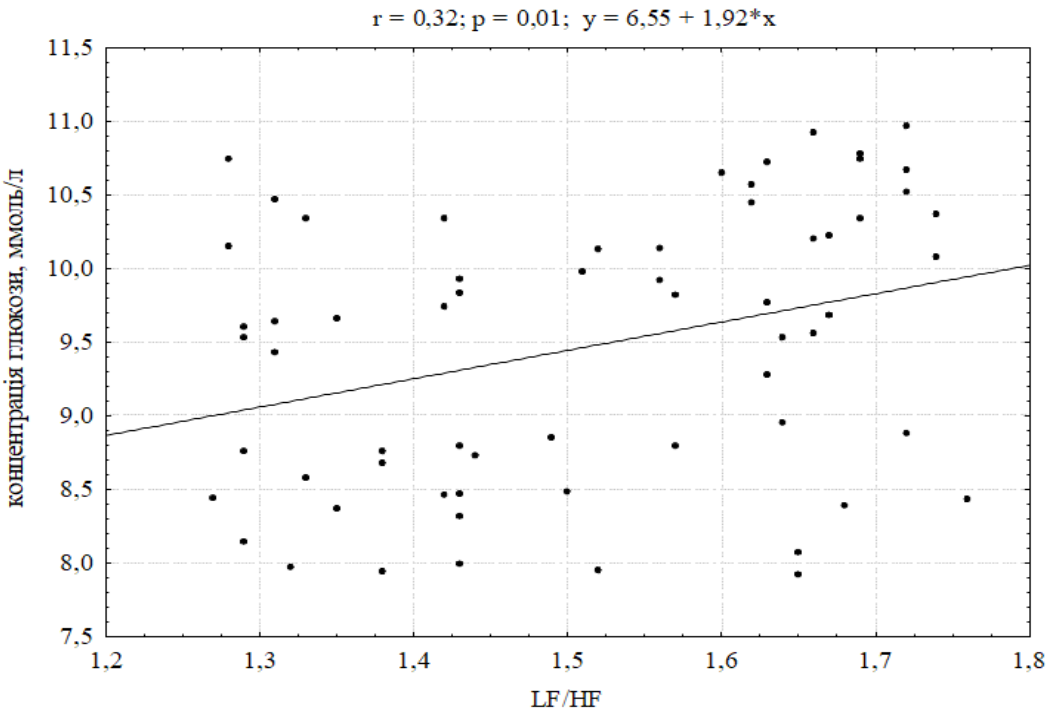


Рисунок 4.10 – Кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ та симпатовагальним індексом у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози (n = 63)

Як відомо, у відповідь на стрес, зокрема, гіпоксичний, відбувається активація симпатoadреналової ланки АНС [68, 142]. Аналіз результатів проведених досліджень змін ВСР при гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ підтверджують це положення. Внаслідок гіпоксичного стресу відбувається достовірне зниження всіх спектральних компонент ВСР як у людей із ЗТГ, так і у людей похилого віку із ПТГ (див. табл. 4.4). Але ці зміни відбуваються нерівномірно та призводять до відносного превалювання симпатичної активності (див. табл. 4.4). При цьому симптовагальний баланс зміщується у бік переважання симпатичного відділу АНС. Такі зміни ВСР є характерними для стану стресу та спрямовані на розвиток компенсаторних реакції – збільшенню ЧСС, хвилинного об'єму кровообігу, периферичної вазоконстрикції. Посилення симпатичної активності при гіпоксичному впливі є пристосувальною реакцією та викликає адаптацію організму на клітинному та органному рівні [167].

У той самий час порівняльний аналіз виявив особливості реакції ВРС на гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ. Так, з'ясовано, що у людей із ПТГ за умов гіпоксії відбувається більш значна активація симпатичної ланки АНС. З одного боку, це пов'язано з більшим зниженням сатурації крові при гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ. З іншого боку, у людей похилого віку із ПТГ більша реакція на гіпоксію симпатичного відділу АНС. Свідченням цього є аналіз співвідношення $\Delta(LF/HF)/\Delta SpO_2$, яке дозволяє оцінити ступінь зниження симптовагального індексу у перерахунку на зсуви SpO_2 (див. табл. 4.4).

Отримані дані відображають збільшену реакцію на гіпоксію з боку симпатичної відділу АНС у людей похилого віку із ПТГ. Тому можна вважати, що виявлені особливості можуть бути одним із ланок патогенезу зниження стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ.

4.5 Внесок різних факторів в порушення толерантності до глюкози

З метою оцінки впливу різних факторів на порушення толерантності до глюкози проведений факторний аналіз one-way ANOVA. При цьому було проаналізовано значимість факторів віку, статі, ІМТ, обводу талії, максимальної ОШШК при постоклюзійній гіперемії та SpO₂ при гіпоксії. Результати проведеного аналізу наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Вплив факторів віку, статі, ІМТ, обводу талії, максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку при постоклюзійній гіперемії та SpO₂ при гіпоксії на концентрацію глюкози в плазмі крові через 2 години при стандартному глюкозотолерантному тесті у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози

Фактор	Градація фактору	F	p
Вік	60-64 роки 65-70 років 70-74 роки	0,692	0,504113
Стать	чоловіки жінки	1,62	0,204654
ІМТ, кг/м ²	< 25 25-29,9 ≥ 30	13,066	0,000015
Обвід талії, см	< 94 для чол. (< 80 для жін.) 94-101,9 для чол. (80-88 для жін.) ≥ 102 для чол. (≥ 88 для жін.)	4,200	0,018888
Максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії, мл/хв*100 г.	< 4 4-5,9 ≥ 6	7,021	0,001651
SpO ₂ при гіпоксії, %	< 80 ≥ 80	11,284	0,001253

Як видно з таблиці 4.5, вік та стать достовірно не впливають на порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку. Проте, як виявилось, ІМТ, обвід талії, максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії

та SpO_2 при гіпоксії чинять достовірний вплив на рівень глікемії через 2 години при СГТТ у людей похилого віку із ПТГ. При цьому, найбільш вагомий вплив мають ІМТ та SpO_2 при гіпоксії. Фактори максимальної ОШШК при постоклюзійній гіперемії та обвід талії хоч і менше, але також достовірно впливали на порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку.

Висновки до розділу

1. За умов нормоксії показники вентиляційної функції легень в обстежених групах людей похилого віку не відрізняються. У відповідь на гіпоксичне навантаження спостерігається зростання вентиляції як у людей похилого віку із ЗТГ, так і у людей похилого віку із ПТГ. Але вентиляційна відповідь на гіпоксію ($\Delta VE/\Delta SpO_2$) у людей похилого віку із ПТГ знижена, порівняно з людьми із ЗТГ. У людей похилого віку із ПТГ зсуви вентиляції у відповідь на гіпоксію були прямо пов'язані з ІР та зворотно пов'язані з концентрацією глюкози через 2 години при СГТТ. Наведені дані вказують на існування причинно-наслідкового зв'язку між ПТГ та недостатньою реакцією вентиляційної функції легень на гіпоксію у людей похилого віку.

2. При нормоксії параметри функціонування ССС у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ не розрізнялися. У відповідь на гіпоксичний стрес у людей похилого віку із ПТГ приріст САТ у відповідь на гіпоксію був вищим, ніж у людей похилого віку із ЗТГ. Аналіз співвідношення $\Delta САТ/\Delta SpO_2$ та $\Delta ДАТ/\Delta SpO_2$ показав, що у людей похилого віку із ПТГ, на відміну від людей похилого віку із ЗТГ, реакція АТ на гіпоксію підвищена.

3. У людей похилого віку із ПТГ встановлений прямий зв'язок між концентрацією глюкози при СГТТ та зсувами ЧСС при гіпоксії, а також прямий зв'язок між індексом НОМА-ІР та зсувами ЧСС при гіпоксії.

4. У людей похилого віку з ПТГ, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ, за умов нормоксії знижена ОШШК у стані спокою та при постоклюзійній гіперемії. При цьому у людей похилого віку із ПТГ порушення судинорухової функції ендотелію пов'язані з порушеннями гомеостазу глюкози.

5. Встановлено відносне підвищення симпатичної активності у людей

похилого віку із ПТГ, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ. Встановлений зв'язок між підвищенням симпатичної активності та ІР у людей похилого віку із ПТГ. За умов гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ відбувається більш значна активація симпатичної ланки АНС. Це пов'язано як з більшим зниженням SpO_2 при гіпоксії, так і з більшою реакцією на гіпоксію симпатичного відділу АНС у людей похилого віку із ПТГ.

6. Проведений факторний аналіз one-way ANOVA показав, що ІМТ, обвід талії, максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії та SpO_2 при гіпоксії чинять достовірний вплив на рівень глікемії через 2 години при СГТТ у людей похилого віку із ПТГ. Найбільше впливають ІМТ та SpO_2 при гіпоксії. Інші фактори (максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії та обвід талії) мають дещо менший, але також достовірний вплив.

Матеріали даного розділу представлені в роботах [241, 242, 246, 248, 250, 253].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРВАЛЬНИХ НОРМОБАРИЧНИХ ГІПОКСИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ПОРУШЕНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ

На даний час доведено, що порушення гомеостазу глюкози є незалежним і значущим чинником ризику ССЗ, який можна вважати їх еквівалентом [16]. При цьому, як свідчать дослідження, частота розвитку ЦД 2 типу значно зростає при предіабетичних порушеннях, особливо у людей похилого та старечого віку [168]. На думку Ling C., Rönn T. (2019) це пов'язано зі спадковістю та ожирінням, яке часто асоційоване з порушенням вуглеводного обміну [169].

Поширеність предіабетичних порушень та цукрового діабету в осіб старшого віку обумовлює необхідність розробки методів корекції порушень вуглеводного обміну при старінні.

Для корекції порушень вуглеводного обміну використовують медикаментозні та безмедикаментозні засоби. Серед фармакологічних засобів найбільш відомими є метформін, мелатонін. Але призначення цих медикаментів потребує ретельного визначення показань, часто пов'язано з розвитком небажаних явищ та не завжди доцільно у похилому та старечому віці.

Тому актуальним є пошук і вивчення ефективності інших засобів впливу на порушення вуглеводного обміну.

Серед безмедикаментозних методів корекції порушень вуглеводного обміну та профілактики розвитку ЦД на сьогодні важливу роль приділяють фізичній активності та правильному харчуванню.

Дані літератури доводять суттєвий вплив фізичних вправ на обмін глюкози [170]. Так, Chang C.R. та ін. [171] було виявлено зв'язок між зниженою фізичною активністю і ПТГ та інсулінемією. Але використання фізичних тренувань не завжди можливо в осіб старшого віку. Це пов'язано як з частими захворюваннями опорно-рухового апарату у похилому віці, так і з необхідністю

проведення фізичних тренувань на рівні анаеробного обміну, що не завжди вдається досягти у людей старшого віку [36, 172].

Також не викликає сумнівів важлива роль харчування в корекції порушень вуглеводного обміну. Але це не завжди дозволяє досягти бажаного рівня обміну вуглеводів.

Серед безмедикаментозних методів корекції функціонального стану організму, зокрема, у похилому віці перспективними є ІНГТ. Гіпоксичні тренування, з одного боку, не володіють побічними явищами, властивими медикаментозним засобам [28, 69, 70]. З іншого боку, існують дослідження щодо сприятливого впливу на гомеостаз глюкози періодичної гіпоксії [19, 50, 51]. Наші дані, які викладені вище, також показують, що гіпоксичний вплив призводить до зниження концентрації глюкози та поліпшення чутливості до інсуліну у людей похилого віку із ПТГ.

ІНГТ – метод поліпшення функціонального стану, працездатності, життєздатності та якості життя людини шляхом дозованих гіпоксичних впливів в нормобаричних умовах [8, 77-81]. Показано їх позитивний вплив у хворих з патологією легень, захворюваннями серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та ін. В ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» доведено ефективність використання ІНГТ у похилому віці, зокрема, при прискореному старінні, у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень, ІХС [82-85].

У своїх дослідженнях на здорових людях Morishima et al. (2014) встановили, що гіпоксичні тренування призводять до підвищення чутливості до інсуліну [9].

Таким чином, аналіз літературних даних підкреслює можливість та обґрунтованість використання ІНГТ при порушеннях вуглеводного обміну, дослідження їх впливу на стан вуглеводного обміну, кардіореспіраторної системи та стійкість до гіпоксії, зокрема, в осіб похилого віку.

Тому даний фрагмент роботи був присвячений саме цим питанням.

5.1 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на вентиляційну відповідь та стійкість організму до гіпоксії

Інтегральним показником, який дозволяє оцінити ефективність лікувальних заходів можна вважати стійкість до гіпоксії. Це обумовлено тим, що стійкість організму до гіпоксії визначає не тільки здатність протидіяти саме гіпоксії, але і здатність протистояти іншим несприятливим чинникам. Завдяки цьому визначення стійкості до гіпоксії може слугувати для оцінки перебігу і прогнозу хвороби, рівня здоров'я, а також для ефективності лікувальних заходів.

Для оцінки ефективності застосування ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ визначали стійкість до гіпоксії в динаміці. Оцінку стійкості проводили за допомогою гіпоксичної проби із вдиханням 12 % O₂ протягом двадцяти хвилин.

Застосування ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ призводило до підвищення SpO₂ при диханні повітрям (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники дихальної системи у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показники	До тренувань	Після тренувань	Через місяць після тренувань
1	2	3	4
Імітовані тренування			
SpO ₂ при нормоксії, %	95,43 ± 0,18	95,52 ± 0,17	95,41 ± 0,21
SpO ₂ при гіпоксії, %	78,18 ± 0,14	78,26 ± 0,15	78,36 ± 0,18
Δ SpO ₂ , %	-17,25 ± 0,12	-17,26 ± 0,14	-17,05 ± 0,14
VE при нормоксії, л/хв	7,63 ± 0,24	7,67 ± 0,27	7,59 ± 0,25
VE гіпоксія, л/хв	9,21 ± 0,32	9,25 ± 0,27	9,18 ± 0,31
ΔVE, л/хв	1,58 ± 0,12	1,58 ± 0,14	1,58 ± 0,15
ΔVE/ΔSpO ₂	-0,09 ± 0,006	-0,09 ± 0,008	-0,09 ± 0,006

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
ІНГТ			
SpO ₂ при нормоксії, %	95,54 ± 0,19	96,62 ± 0,18*	96,49 ± 0,16*
SpO ₂ при гіпоксії, %	78,14 ± 0,15	81,34 ± 0,16*	80,68 ± 0,15*
ΔSpO ₂ , %	-17,40 ± 0,11	-15,28 ± 0,13*	-15,81 ± 0,14*
VE при нормоксії, л/хв	7,58 ± 0,23	8,86 ± 0,21*	8,58 ± 0,18*
VE гіпоксія, л/хв	9,20 ± 0,30	10,53 ± 0,28	10,18 ± 0,22
ΔVE, л/хв	1,62 ± 0,13	1,67 ± 0,14	1,60 ± 0,16
ΔVE/ΔSpO ₂	0,09 ± 0,006*	0,11 ± 0,005*	0,11 ± 0,004*
Примітка. Всі зсуви достовірні, p < 0,05; * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до тренувань, p < 0,05, Δ – зсув при гіпоксії.			

Під час гіпоксичного навантаження, як показали проведені дослідження, після курсу ІНГТ спостерігалось менш значне зниження SpO₂ (див. табл. 5.1). Такі зміни зсувів SpO₂ при диханні гіпоксичною газовою сумішшю можна розцінювати як підвищення стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ. Причому сприятливі зміни показників стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ зберігались протягом місяця після курсу ІНГТ (див. табл. 5.1).

Разом з тим використання імітованих тренувань не приводило до змін показників стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ (див. табл. 5.1).

Як було показано вище, вентиляційна відповідь на гіпоксію є одним із ключових факторів, що визначає стійкість до гіпоксії. Тому проведений аналіз змін вентиляційної відповіді на гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ під впливом ІНГТ.

Після застосування ІНГТ у людей похилого віку з ПТГ підвищувалась вентиляційна відповідь на гіпоксію ΔVE/ΔSpO₂ (див. табл. 5.1). Це є одним із факторів підвищення стійкості до гіпоксії внаслідок гіпоксичних тренувань [173, 174, 175]. Також важливими факторами, які сприяють підвищенню стійкості до гіпоксії є підвищення ефективної поверхні газообміну,

оксигентранспортної функції крові та антиоксидантна дія ІНГТ [176, 177, 178]. Позитивний вплив гіпоксичних тренувань на стійкість до гіпоксії також спостерігалось при захворюваннях легень, серцево-судинної патології та при прискореному старінні [151, 179, 180, 181].

5.2 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники гомеостазу глюкози

Аналіз результатів обстежень людей похилого віку із ПТГ виявив сприятливий вплив ІНГТ на стан вуглеводного обміну.

Під впливом ІНГТ в осіб із ПТГ відбулось статистично значуще зниження концентрації глюкози та інсуліну в плазмі натще вже при диханні повітрям, що призвело до зменшення індексу ІР (табл. 5. 2). Також під впливом ІНГТ відмічено достовірне зниження концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ. Через місяць після курсу ІНГТ сприятливі зміни вуглеводного обміну зберігались (табл. 5.2). Одним із факторів нормалізації стану вуглеводного обміну у людей похилого віку із ПТГ під впливом ІНГТ, скоріше за все, є процес адаптації до періодичної гіпоксії. За цей час відбувається підвищення чутливості тканин до інсуліну. Свідченням цього є зниження індексу ІР відразу та через місяць після курсу ІНГТ (табл. 5.2).

Отримані дані свідчать про нормалізацію толерантності до глюкози під впливом ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ (табл. 5.2).

Одночасно в обстежених людей похилого віку із ПТГ, які отримували імітовані тренування, за час спостереження достовірних змін концентрації глюкози та інсуліну не відбулося (див. табл. 5.2).

Виявлені зміни вуглеводного обміну є наслідком тренування дихального центру, підвищення сили скорочення дихальних м'язів, підвищення бронхіальної прохідності, збільшення ефективної альвеолярної вентиляції, збільшення оксигенації та поліпшення кисневого забезпечення організму, зокрема, підшлункової залози [8, 73, 182].

Таблиця 5.2 – Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань

на показники вуглеводного обміну у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показники	До тренувань	Після тренувань	Через місяць після тренувань
Імітовані тренування			
Концентрація глюкози в плазмі крові натще, ммоль/л	4,53 ± 0,12	4,42 ± 0,09	4,49 ± 0,10
Концентрація глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ, ммоль/л	9,25 ± 0,31	9,04 ± 0,33	9,22 ± 0,37
Концентрація інсуліну в плазмі крові натще, мкОд/мл	24,01 ± 1,34	22,28 ± 1,76	22,45 ± 1,43
Індекс НОМА-IR	4,83 ± 0,21	4,38 ± 0,23	4,48 ± 0,33
ІНГТ			
Концентрація глюкози в плазмі крові при натще, ммоль/л	4,65 ± 0,10	4,21 ± 0,10*	4,23 ± 0,08*
Концентрація глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ, ммоль/л	8,61 ± 0,23	7,28 ± 0,32*	6,96 ± 0,44*
Концентрація інсуліну в плазмі крові натще, мкОд/мл	22,14 ± 1,17	18,62 ± 1,06*	19,37 ± 1,25
Індекс НОМА-IR	4,58 ± 0,21	3,48 ± 0,23*	3,64 ± 0,21*
Примітка. Всі зсуви достовірні, $p < 0,05$; * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до тренувань, $p < 0,05$.			

Таким чином, ІНГТ істотно покращують стан вуглеводного обміну в осіб похилого віку із ПТГ.

5.3 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники серцево-судинної системи

Як відомо, серцево-судинній системі належить важлива роль в адаптації до нестачі кисню. Досконалість адаптаційних реакцій серцево-судинної системи, зокрема, визначає вираженість гіпоксичних порушень. Важливо також підкреслити, що гіпоксія здійснює адитивний ефект щодо порушень вуглеводного обміну [6]. Тому корекція функціонального стану серцево-

судинної системи у людей похилого віку із ПТГ дуже важлива.

Результати спостереження в динаміці представлені в таблиці 5.3. Як бачимо, в обстежених пацієнтів, які отримували ІНГТ, відмічено статистично значуще зниження САТ та ДАТ за умов нормоксії. Важливо, що ефект гіпоксичних тренувань зберігався протягом місяця (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники серцево-судинної системи у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози за умов нормоксії, $M \pm m$

Показники	До тренувань	Після тренувань	Через місяць після тренувань
Імітовані тренування			
САТ при нормоксії, мм рт. ст.	133,1 ± 3,2	130,4 ± 3,5	134,6 ± 3,8
ДАТ при нормоксії, мм рт. ст.	88,4 ± 1,7	83,6 ± 2,2	85,3 ± 2,5
ЧСС при нормоксії, хв ⁻¹	72,3 ± 1,5	75,4 ± 2,4	75,7 ± 3,2
ІНГТ			
САТ при нормоксії, мм рт. ст.	132,5 ± 1,2	127,7 ± 1,1*	126,5 ± 1,3*
ДАТ при нормоксії, мм рт. ст.	84,8 ± 1,5	77,9 ± 1,7*	77,2 ± 1,4*
ЧСС при нормоксії, хв ⁻¹	74,1 ± 1,7	70,3 ± 1,5	71,3 ± 1,3
Примітка. Всі зсуви достовірні, $p < 0,05$; * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до тренувань, $p < 0,05$.			

Підвищення функціонування ССС та зменшення АТ під впливом ІНГТ, скоріше за все, пояснюється поліпшенням вентиляції та підвищенням кисневого забезпечення організму. Поряд з цим, адаптація до гіпоксії викликає ефект «гіпоксичного прекодиціонування», розширення коронарних судин, стимуляцію синтезу NO, активацію синтезу активних метаболітів NO та підвищення утворення енергії НАД-залежним шляхом [82, 183, 184, 185].

Проте, ІНГТ не впливали на ЧСС (див. табл. 5.3). У пацієнтів, які отримували імітовані тренування, за період спостереження не відбулось істотних змін АТ та ЧСС (див. табл. 5.3). Зміни показників ЧСС та АТ у відповідь на

гіпоксичне навантаження під впливом ІНГТ представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники серцево-судинної системи у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози за умов гіпоксії, $M \pm m$

Показники	До тренувань	Після тренувань	Через місяць після тренувань
Імітовані тренування			
САД при гіпоксії, мм рт. ст.	153,3 ± 3,5	150,3 ± 3,7	155,1 ± 4,2
ΔСАТ, мм рт. ст.	20,2 ± 1,2	19,9 ± 2,2	20,5 ± 1,8
ДАТ при гіпоксії, мм рт. ст.	96,5 ± 2,1	93,4 ± 3,3	93,8 ± 2,7
ΔДАТ, мм рт. ст.	8,1 ± 1,2	9,8 ± 1,7	8,5 ± 2,0
ЧСС при гіпоксії, хв ⁻¹	79,2 ± 2,1	81,8 ± 2,7	82,4 ± 2,6
ΔЧСС, хв ⁻¹	6,9 ± 0,6	6,4 ± 0,9	6,7 ± 1,1
ΔСАТ/ΔSpO ₂	-1,17 ± 0,06	-1,15 ± 0,08	-1,20 ± 0,08
ΔДАТ/ΔSpO ₂	-0,50 ± 0,05	-0,57 ± 0,07	-0,50 ± 0,08
ΔЧСС/ΔSpO ₂	-0,40 ± 0,01	-0,37 ± 0,03	-0,39 ± 0,01
ІНГТ			
САД при гіпоксії, мм рт. ст.	151,7 ± 2,7	135,9 ± 2,0*	134,1 ± 2,1*
ΔСАТ, мм рт. ст.	19,2 ± 0,8	7,2 ± 0,8*	7,6 ± 1,1*
ДАТ, мм рт. ст.	94,9 ± 1,6	85,5 ± 1,4*	84,9 ± 1,4*
ΔДАТ, мм рт. ст.	10,1 ± 1,2	7,6 ± 1,1	7,7 ± 1,2
ЧСС при гіпоксії, хв ⁻¹	80,2 ± 2,0	74,7 ± 1,4	75,8 ± 1,4
ΔЧСС, хв ⁻¹	6,1 ± 0,3	4,4 ± 0,4*	4,5 ± 0,3*
ΔСАТ/ΔSpO ₂	-1,10 ± 0,06	-0,46 ± 0,05*	-0,48 ± 0,06*
ΔДАТ/ΔSpO ₂	-0,58 ± 0,05	-0,50 ± 0,06	-0,49 ± 0,07
ΔЧСС/ΔSpO ₂	-0,35 ± 0,01	-0,29 ± 0,01*	-0,28 ± 0,01*
Примітка. Всі зсуви достовірні, $p < 0,05$; * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до тренувань, $p < 0,05$, Δ – зсув при гіпоксії.			

Безпосередньо після завершення курсу ІНГТ стресова реакція САТ та ЧСС у відповідь на дозовану гіпоксичну пробу достовірно зменшувалась. Також зменшувалась реакція САТ та ЧСС в перерахунку до зсувів SpO₂.

Отримані результати свідчать про покращення адаптації та економізацію реакції ССС у людей похилого віку із ПТГ до впливу гіпоксії в процесі ІНГТ. Треба підкреслити, що вплив ІНГТ на показники ССС зберігався протягом місяця (див. табл. 5.4).

Сприятливий вплив ІНГТ пов'язаний зі зниженням артеріальної гіпоксемії внаслідок поліпшення вентиляції легень та підвищенням кисневого забезпечення організму [178]. Також вплив ІНГТ на функціонування ССС може бути пов'язаний з ефектом «гіпоксичного прекондиціонування», розширенням коронарних судин, стимуляції синтезу NO, більш значної екстракції кисню із крові кардіоміоцитами [82, 183, 184]. Саме це призводить до поліпшення стану ССС та підвищення ефективності її функціонування у людей похилого віку із ПТГ. Позитивний вплив гіпоксичних тренувань на функціонування ССС також спостерігали інші дослідники. Так, за даними Іщука В. О. (2007) застосування гіпоксичних тренувань сприяє поліпшенню клінічної картини, підвищенню фізичної працездатності, зменшенню споживання кисню під час фізичного навантаження, а також зниженню артеріального тиску у хворих похилого віку зі стенокардією напруги. На думку дослідника, це свідчить про економізацію функціонування ССС у хворих похилого віку зі стенокардією напруги під впливом гіпоксичних тренувань [82].

5.4 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники вазомоторної функції ендотелію

У багатьох дослідженнях доведено, що при ІР розвивається дисфункція ендотелію, яка є наслідком дії таких чинників як гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, оксидативний стрес [37, 159, 161].

Дисфункція ендотелію є однією з основних патогенетичних ланок формування багатьох ССЗ. Це обґрунтовує необхідність корекції вказаних порушень у людей похилого віку із ПТГ.

Для оцінки ефективності застосування ІНГТ досліджено стан ОШШК.

Результати проведеного дослідження показали, що у пацієнтів, які отримували ІНГТ, виявлено покращення ОШШК (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники шкірного кровотоку та вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показники	До тренувань	Після тренувань	Через місяць після тренувань
Імітовані тренування			
ОШШК в стані спокою, мл/хв×100 г.	1,05 ± 0,06	1,07 ± 0,03	1,07 ± 0,07
Максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії, мл/хв×100 г.	5,65 ± 0,22	5,68 ± 0,20	5,63 ± 0,26
Час відновлення, с	107,25 ± 4,43	115,19 ± 5,31	118,36 ± 6,18
ІНГТ			
ОШШК в стані спокою, мл/хв×100 г.	1,04± 0,03	1,33 ± 0,07*	1,30 ± 0,05*
Максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії, мл/хв×100 г.	5,58 ±0,23	6,67 ± 0,24*	6,71 ± 0,20*
Час відновлення, с	104,24± 4,16	125,51 ± 4,17*	127,34 ± 5,42*
Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до тренувань, $p < 0,05$, ОШШК – об'ємна швидкість шкірного кровотоку.			

Також під впливом застосування ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ поліпшилася вазомоторна функція ендотелію. Так, при проведенні проби з постоклюзійною гіперемією спостерігалось статистично значуще підвищення максимальної ОШШК та тривалості періоду відновлення ОШШК до початкового рівня (див. табл. 5.5). Зміни цих показників свідчать про суттєве покращення вазомоторної функції ендотелію мікросудин.

Зміни динаміки ОШШК при постоклюзійній гіперемії до і після курсу ІНГТ та імітованих тренувань представлені, відповідно, на рис. 5.1, 5.2.

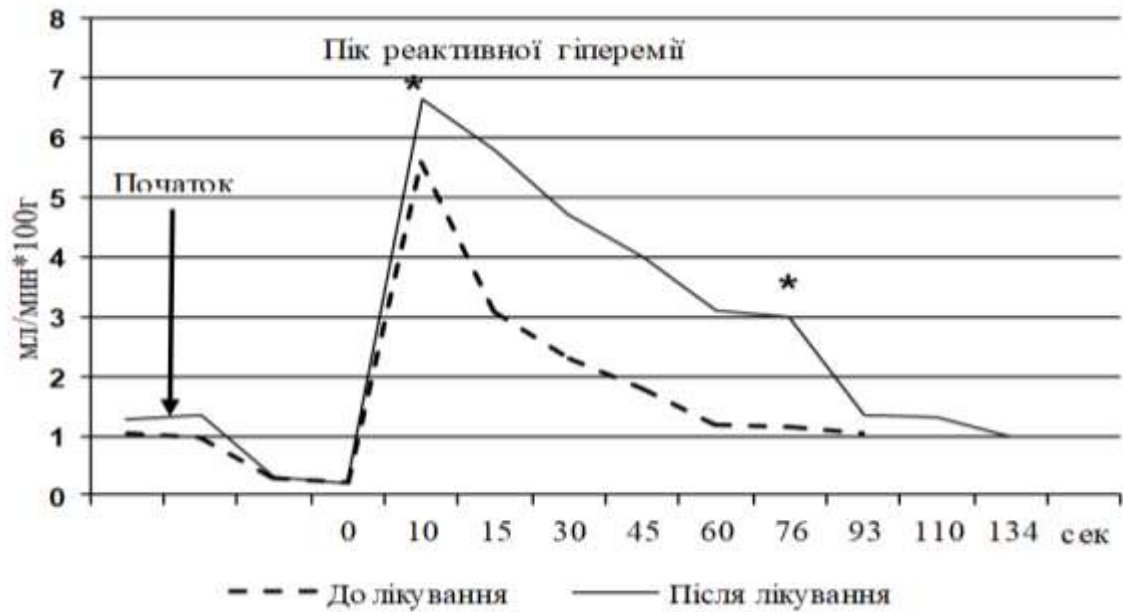


Рисунок 5.1 – Зміни об'ємної швидкості шкірного кровотоку при постоклюзійній гіперемії до і після курсового застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

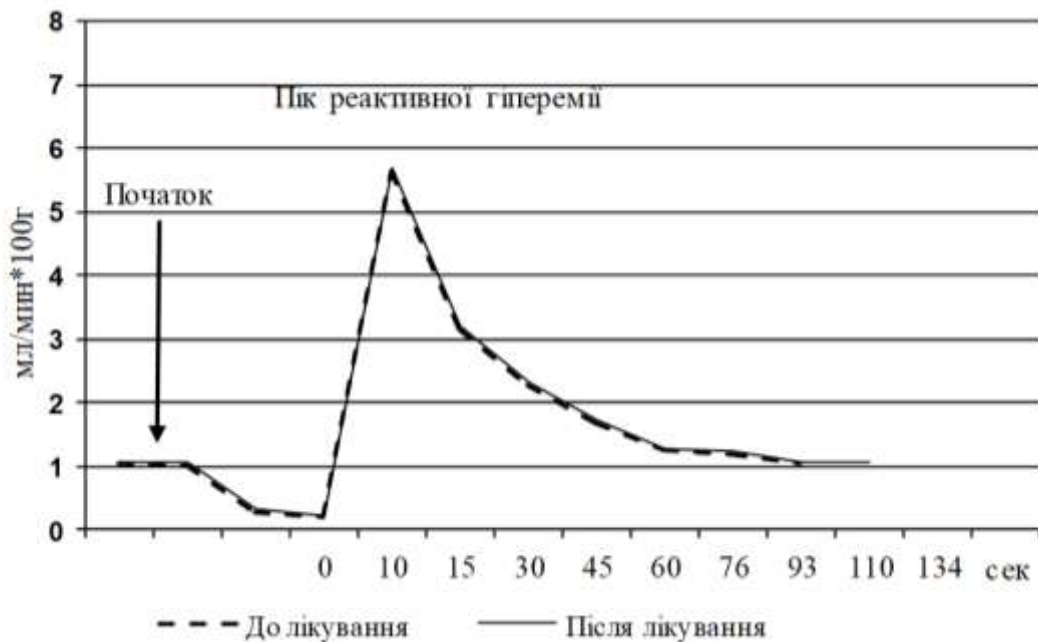


Рисунок 5.2 – Зміни об'ємної швидкості шкірного кровотоку при постоклюзійній гіперемії до і після курсового застосування імітованих тренувань у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози

Покращення шкірного кровотоку та вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із ПТГ після застосування курсу ІНГТ зберігалось протягом місяця. Разом з тим в осіб, які отримували імітовані тренування не відмічено покращення показників шкірного кровотоку та вазомоторної функції ендотелію мікросудин (див. табл. 5.5).

Як було показано вище, гіпоксичні тренування сприяють поліпшенню оксигенації у легенях. Тому поясненням позитивного впливу ІНГТ на стан мікроциркуляторного русла та функцію ендотелію у людей похилого віку із ПТГ, скоріше за все, є поліпшення забезпечення організму та ендотелію судин киснем. Важливо також те, що періодична гіпоксія стимулює вироблення NO ендотелієм мікросудин та сприяє покращенню реологічних властивостей крові. Це, зокрема, спостерігав Іщук В. О. (2007) у хворих зі стенокардією напруги похилого віку [82].

5.5 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на показники автономної нервової регуляції

Порушення автономної нервової регуляції ССС підвищує ризик розвитку серцевих подій [123]. При цьому провідна роль належить підвищенню симпатичної активності, що відображається у зниженні ВСР [123]. Нещодавно встановлений вплив автономної дисфункції на перебіг ЦД, артеріальної гіпертензії та інших захворювань серцево-судинної системи [186]. Також повідомлялось про порушення ВСР як при гіпер-, так і при гіпоглікемії [187]. Все це демонструє зв'язок між порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією АНС.

Корекція стану АНС є важливою складовою лікувальних заходів у людей похилого віку із ПТГ. Тому нами було вивчено вплив ІНГТ на стан автономної нервової регуляції у людей похилого віку із ПТГ із застосуванням спектрального аналізу ВСР. ВСР є неінвазивним показником стану АНС. За

думкою Rothberg L.J. et al. [188] динамічна фізіологічна природа ВСР може бути альтернативним засобом моніторингу рівня глюкози у крові.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що під впливом ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ знижується активність симпатичної ланки АНС, про що свідчить достовірне зниження симпатовагального індексу (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на спектральні показники варіабельності ритму серця у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози за умов нормоксії, $M \pm m$

Показник	До тренувань	Після тренувань	Через місяць після тренувань
Імітовані тренування			
LF при нормоксії, ms^2	288 ± 49	303 ± 55	295 ± 62
HF при нормоксії, ms^2	193 ± 44	211 ± 44	199 ± 57
LF/HF при нормоксії	$1,49 \pm 0,07$	$1,44 \pm 0,06$	$1,48 \pm 0,10$
ІНГТ			
LF при нормоксії, ms^2	295 ± 63	313 ± 54	321 ± 62
HF при нормоксії, ms^2	207 ± 48	261 ± 48	273 ± 55
LF/HF при нормоксії	$1,43 \pm 0,04$	$1,20 \pm 0,05^*$	$1,18 \pm 0,06^*$
Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до тренувань, $p < 0,05$.			

Під впливом застосування ІНГТ активність парасимпатичної ланки АНС мала тенденцію до підвищення, на що вказує деяке підвищення потужності високочастотної компоненти ВСР HF (див. табл. 5.6). Причому ефект курсового застосування ІНГТ зберігався протягом місяця (див. табл. 5.6).

Відомо, що активація симпатичної ланки АНС відображає стресорну готовність організму та сприяє гліколізу, глюконеогенезу, а також підвищенню АТ та зростанню ЧСС [123, 186]. З іншого боку, при старінні відбувається відносно превалювання симпатичної активності, що зумовлює зростання ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у людей старшого віку [167]. З

огляду на це, зниження активності симпатичної ланки АНС у людей похилого віку із ПТГ під впливом гіпоксичних тренувань можна розцінювати як позитивний ефект.

Сприятливі зміни автономної нервової регуляції у людей похилого віку із ПТГ зберігались протягом місяця. Поліпшення стану АНС у людей похилого віку із ПТГ після курсу ІНГТ сприяє зниженню у них АТ, покращенню функції ендотелію. Після застосування імітованих тренувань стан АНС у людей похилого віку із ПТГ залишився без змін.

Як було вказано вище, дихання гіпоксичною сумішшю призводило до достовірного зниження всіх спектральних компонентів ВСР у людей похилого віку із ПТГ. Разом з тим, під впливом курсового застосування ІНГТ відбувалися зміни ВСР не тільки за умов нормоксії, але і за умов гіпоксії. Так, аналіз отриманих даних показав, що внаслідок застосування ІНГТ при гіпоксії відбувалось менш значне зростання симпатовагального індексу LF/HF (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на спектральні показники варіабельності ритму серця у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози за умов гіпоксії, $M \pm m$

Показники	До тренувань	Після тренувань	Через місяць після тренувань
1	2	3	4
Імітовані тренування			
LF при гіпоксії, ms^2	226 ± 29	233 ± 33	228 ± 42
ΔLF , ms^2	-62 ± 13	-70 ± 17	-67 ± 23
HF при гіпоксії, ms^2	104 ± 25	106 ± 21	109 ± 21
ΔHF , ms^2	-89 ± 21	-105 ± 25	-90 ± 20
LF/HF при гіпоксії	$2,17 \pm 0,10$	$2,20 \pm 0,08$	$2,09 \pm 0,11$
$\Delta(LF/HF)$	$0,68 \pm 0,04$	$0,76 \pm 0,06$	$0,61 \pm 0,07$
$\Delta(LF/HF)/\Delta SpO_2$	$-0,039 \pm 0,002$	$-0,044 \pm 0,001$	$-0,036 \pm 0,004$

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4
ІНГТ			
LF при гіпоксії, мс ²	235 ± 43	266 ± 36	272 ± 44
ΔLF, мс ²	-60 ± 22	-47 ± 17	-49 ± 25
HF при гіпоксії, мс ²	111 ± 25	179 ± 29	190 ± 36
ΔHF, мс ²	-96 ± 27	-82 ± 34	-83 ± 25
LF/HF при гіпоксії	2,18 ± 0,09	1,49 ± 0,07*	1,43 ± 0,06*
Δ(LF/HF)	0,75 ± 0,02	0,29 ± 0,02*	0,25 ± 0,03*
Δ(LF/HF)/ΔSpO ₂	-0,043 ± 0,001	-0,019 ± 0,002*	-0,016 ± 0,001*
Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до тренувань, p < 0,05, Δ – зсув при гіпоксії.			

Можна було б припустити, що менш значне зниження симптовагального балансу при гіпоксичному навантаженні після курсу ІНГТ пов'язане з меншими зсувами SpO₂. Для з'ясування цього питання був проведений аналіз зсувів симптовагального індексу в перерахунку до зсувів SpO₂, який дозволяє провести коректну оцінку реакцію симпатичної ланки АНС на гіпоксію. Виявлено менш значне зростання симптовагального індексу за умов гіпоксії у перерахунку до зсувів сатурації крові у людей похилого віку із ПТГ після курсового застосування ІНГТ (див. табл. 5.7).

Виявлені зміни ВРС свідчать про менш значну активацію симпатичної ланки АНС при гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ після курсового використання ІНГТ. Такі зміни автономної нервової регуляції поліпшують функціонування серцево-судинної системи та мікроциркуляції в умовах гіпоксичного навантаження. Тому менш значну симпатичну активацію у відповідь на гіпоксичний вплив можна розглядати як адаптогенні сприятливі зміни автономної нервової регуляції. Причому ці зміни зберігались протягом місяця (див. табл. 5.6, 5.7).

5.6 Вплив інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань на експресію HIF-1 α

Як відомо, в умовах гіпоксії одним з ключових регуляторів кисневого гомеостазу є HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor) – оксигенчутливий протеїновий комплекс. Дія HIF-1 α реалізується через транскрипційну активацію численних генів – мішеней, що призводить до покращення доставки та використання кисню [189]. HIF-1 α також активує ген, який регулює активність енергонезалежного транспортера глюкози GLUT-1. GLUT-1 переважає у багатьох типах клітин людини і є єдиним транспортером глюкози в мозок [190-193]. Активність GLUT-1 залежить від тяжкості гіпоксії [194, 195]. Також ще одним геном-мішенню HIF-1 α є ген рецептора інсуліну INSR, який експресується під час гіпоксичного впливу [196, 197]. Варто відзначити, що рівень HIF-1 α визначається метаболічними потребами організму [198, 199]. Невідповідність рівня HIF-1 оптимальним потребам організму може призводити до розвитку гіперглікемії та діабету 2 типу. Таким чином, останні дослідження показують, що існує зв'язок між HIF-1 α та гомеостазом глюкози [200, 201, 202].

Різними дослідниками було показано, що переривчаста гіпоксія мобілізує геном та сприяє активації каскаду внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції, завдяки чому індукуються процеси гіпоксичної толерантності.

Тому цілком обґрунтованим є з'ясування впливу ІНГТ на експресію мРНК HIF-1 α у людей із ЗТГ та ПТГ.

Проведений кореляційний аналіз серед усіх обстежених людей (як із ЗТГ, так і з ПТГ) виявив прямий зв'язок між SpO₂ за умов гіпоксії та базовою (до тренувань) експресією мРНК HIF-1 α ($r = 0,67$; $p < 0,01$) (рис. 5.3).

Аналіз проведених досліджень показав, що вихідний (до тренувань) рівень експресії мРНК HIF-1 α не відрізнявся між групами людей із ПТГ та ЗТГ (рис. 5.3).

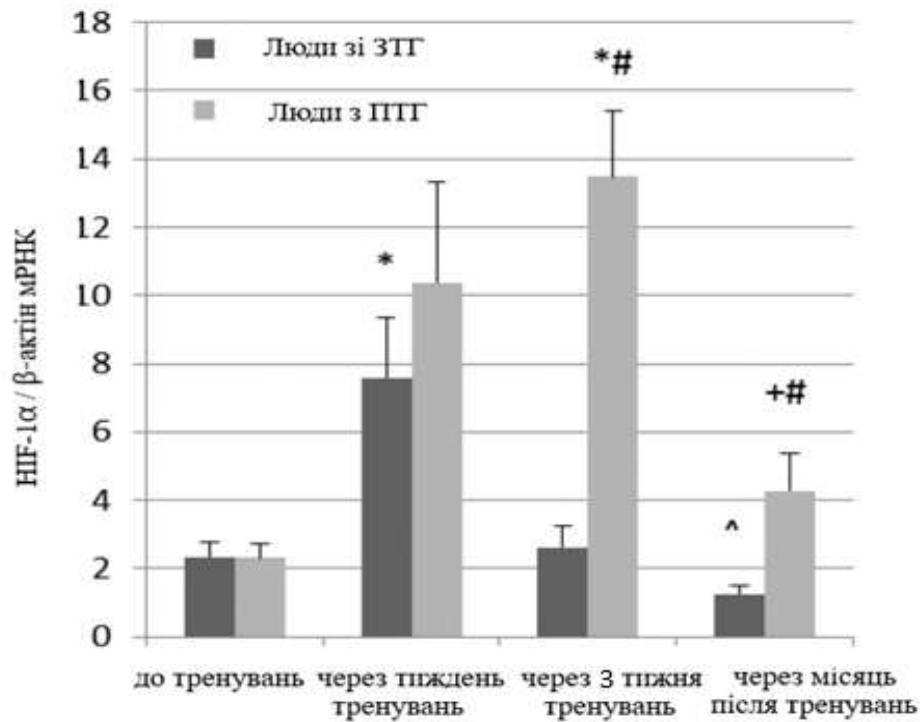


Рисунок 5.3 – Експресія мРНК HIF-1 α у людей зі збереженою та порушеною толерантністю до глюкози до і після застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань

Примітка. Дані представлені як $M \pm SD$, * – $p < 0,05$ порівняно з показниками до тренувань; # – $p < 0,05$ порівняно з показниками групи людей із ЗТГ.

Протягом першого тижня застосування ІНГТ експресія мРНК HIF-1 α збільшувалась як у людей із ПТГ (приблизно в 5 разів) та у людей із ЗТГ (приблизно в 4 рази). Але через два тижні у людей із ЗТГ експресія мРНК HIF-1 α поверталася до початкового рівня. Однак, після курсу ІНГТ у людей із ПТГ експресія мРНК HIF-1 α збільшилась у 6,5 раза (див. рис. 5.3).

При цьому більший приріст експресії мРНК HIF-1 α під час ІНГТ спостерігався у людей із більш низькою стійкістю до гіпоксії. Про це свідчить виявлена зворотна кореляція ($r = -0,42$, $p < 0,05$) між показниками SpO₂ в умовах гіпоксії та змінами (у відсотках) експресії мРНК HIF-1 α до та після курсу гіпоксичних тренувань.

Наші дані відповідають дослідженням Lukyanova L.D., Kirova Y.I. [203], які за результатами експериментів на щурах повідомляли про більш значне збільшення мРНК HIF-1 у тканині мозку у тварин з низькою стійкістю до

гіпоксії після адаптації до періодичної гіпоксії. Збільшення експресії мРНК HIF-1 α та GLUT-1 після гіпоксичних тренувань в експерименті також був показаний Ismail A. та ін. [204].

Таким чином, з урахуванням того, що HIF-1 α прискорює експресію та активацію GLUT-1 та індукує поглинання глюкози та гліколіз, вплив ІНГТ на експресію мРНК HIF-1 у людей із ПТГ можна розглядати як сприятливий ефект [195].

Висновки до розділу

1. Застосування ІНГТ призводить до підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії, а також до підвищення SpO₂ за умов нормоксії. Після застосування ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ зростає вентиляційна відповідь на гіпоксію, що свідчить про активацію компенсаторних механізмів.

2. Використання ІНГТ в осіб похилого віку із ПТГ сприятливо впливало на стан гомеостазу глюкози: знижувалась концентрація глюкози та інсуліну в плазмі крові натще, зменшувався індекс ІР, знижувалась концентрація глюкози в плазмі крові через 2 години СГТТ.

3. Застосування ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ призводило до зниження САТ та ДАТ, але не змінювало ЧСС за умов нормоксії. ІНГТ справляли адаптогенний ефект на реактивність серцево-судинної системи. Про це свідчить зменшення приросту САТ та ЧСС у відповідь на гіпоксію.

4. При курсовому використанні ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ відмічено покращення шкірного кровотоку та вазомоторної функції ендотелію мікросудин шкіри.

5. Під впливом застосування ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ знижується симпатична активність та її реакція на гіпоксію. При цьому парасимпатична активність мала тенденцію до підвищення. Такі зміни автономної нервової регуляції сприяли зниженню АТ, підвищенню об'ємної швидкості шкірного кровотоку та поліпшенню вазомоторної функції ендотелію.

6. Використання ІНГТ у людей із ПТГ призводить до збільшення експресії мРНК HIF-1 α . Більший приріст експресії мРНК HIF-1 α під час ІНГТ спостерігався у людей із більш низькою стійкістю до гіпоксії.

7. Позитивний вплив ІНГТ на гомеостаз глюкози, стан кардіореспіраторної системи та стійкість до гіпоксії свідчить про важливу роль гіпоксії в порушенні толерантності до глюкози у людей похилого віку.

Матеріали даного розділу опубліковано в наукових працях автора [245, 249, 254, 256].

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ПОРУШЕНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ

У деяких випадках проведення гіпоксичних тренувань обмежено або неможливо. Це пов'язано насамперед з відсутністю обладнання. Також, хоч і дуже рідко, зустрічається непереносимість або підвищена чутливість до гіпоксії. У цьому випадку проводити гіпоксичні тренування треба вкрай обережно з урахуванням можливого розвитку несприятливих подій.

При неможливості проведення гіпоксичних тренувань корекцію порушень вуглеводного обміну, стану кардіореспіраторної системи у людей похилого віку доцільно проводити із застосуванням медикаментозних засобів.

Одним із перспективних фармакологічних засобів корекції вуглеводного обміну може бути застосування сполук з ряду флавоноїдів, які можуть запобігати деструкції панкреатичних β -клітин за умов оксидативного стресу та гальмувати або попереджати клінічну маніфестацію ЦД 2 типу [99, 116]. Вони також поєднують високу ефективність з безпечністю [113, 114]. До числа цих флавоноїдів належить кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонол). Серед ефектів кверцетину необхідно визначити протидіабетичний, серцево-судинний захист, протизапальний, антигіпертензивний [113, 114]. Також на моделі експериментального діабету було показано, що застосування кверцетину в малих дозах зменшує ступінь пошкодження панкреатичних острівців та чинить сприятливий вплив на тонус судин [118].

Але клінічних досліджень щодо ефективності кверцетину при ПТГ в осіб старшого віку не проводилось.

6.1 Вплив кверцетину на стійкість організму до гіпоксії

Для оцінки неспецифічної резистентності організму визначають стійкість організму до гіпоксії.

Аналіз отриманих даних показав, що застосування кверцетину у людей похилого віку із ПТГ призводило до підвищення SpO_2 за умов нормоксії (табл. 6.1). Під час дозованої гіпоксичної проби після курсового застосування кверцетину зниження SpO_2 було менш значним (див. табл. 6.1). Це свідчить про підвищення стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ.

Таблиця 6.1 – Вплив курсового застосування кверцетину або плацебо на показник сатурації крові у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показники	До застосування	Після застосування
Плацебо (контроль)		
SpO_2 при нормоксії, %	$95,48 \pm 0,17$	$95,50 \pm 0,19$
SpO_2 при гіпоксії, %	$78,22 \pm 0,15$	$78,28 \pm 0,15$
ΔSpO_2 , %	$-17,26 \pm 0,14$	$-17,22 \pm 0,16$
Кверцетин		
SpO_2 при нормоксії, %	$95,49 \pm 0,17$	$96,31 \pm 0,16^*$
SpO_2 при гіпоксії, %	$78,15 \pm 0,13$	$79,57 \pm 0,12$
ΔSpO_2 , %	$-17,34 \pm 0,12$	$-16,74 \pm 0,13^*$
Примітка. Всі зсуви достовірні, $p < 0,05$; * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до застосування кверцетину, $p < 0,05$, Δ – зсув при гіпоксії.		

6.2 Вплив кверцетину на показники гомеостазу глюкози

Аналіз результатів досліджень показав, що під впливом кверцетину в осіб із ПТГ відбулось статистично значуще зниження концентрації глюкози та інсуліну в плазмі натще вже за умов нормоксії, що призвело до зменшення індексу IP (табл. 6.2). Також під впливом кверцетину відмічено достовірне

зниження концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ. Отримані дані відображають позитивний вплив кверцетину, на відміну від плацебо, на стан вуглеводного обміну у людей похилого віку із ПТГ.

Таблиця 6.2 – Вплив курсового застосування кверцетину або плацебо на показники вуглеводного обміну у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показники	До застосування	Після застосування
Плацебо (контроль)		
Концентрація глюкози в плазмі крові натще, ммоль/л	$4,55 \pm 0,13$	$4,45 \pm 0,11$
Концентрація глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ, ммоль/л	$9,18 \pm 0,28$	$9,11 \pm 0,29$
Концентрація інсуліну в плазмі крові натще, мкОд/мл	$22,34 \pm 1,42$	$22,26 \pm 1,58$
Індекс НОМА-IR	$4,52 \pm 0,25$	$4,40 \pm 0,28$
Кверцетин		
Концентрація глюкози в плазмі крові натще, ммоль/л	$4,56 \pm 0,11$	$4,12 \pm 0,08^*$
Концентрація глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ, ммоль/л	$9,03 \pm 0,27$	$7,34 \pm 0,29^*$
Концентрація інсуліну в плазмі крові натще, мкОд/мл	$23,48 \pm 1,21$	$18,62 \pm 1,13^*$
Індекс НОМА-IR	$4,46 \pm 0,26$	$3,41 \pm 0,23^*$
Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до застосування кверцетину, $p < 0,05$.		

Як відомо, зниження спроможності до адаптації пов'язане з окислювальним стресом та деградацією антиоксидантної системи [205]. Це, зокрема, характерно для процесу старіння [206]. Тому позитивний вплив кверцетину на стан вуглеводного обміну пояснюється, перш за все, його

антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями [104, 105]. Завдяки цьому кверцетин може запобігати деструкції панкреатичних β -клітин [11]. Також позитивний вплив кверцетину на вуглеводний обмін у людей з ПТГ пов'язаний з антигіпоксичним ефектом. Так, антигіпоксична дія кверцетину реалізується шляхом гальмування деградації мембранних фосфоліпідів і накопичення вільних жирних кислот у ділянці ішемії міокарда, гальмування акумуляції нейтрофілів та прооксидантних процесів у зоні ішемії міокарда, сприяння збереженню оксиду нітрогену (NO, eNOS) у ділянці ішемії, гальмування активності протеасоми, зменшення перевантаження мітохондрій кальцієм та їх набухання, зменшення кількості некротичних та апоптичних клітин в культурі неонатальних кардіоміоцитів тощо [105].

Таким чином, проведені дослідження дозволяють стверджувати, що кверцетин істотно покращує стан вуглеводного обміну в осіб похилого віку з ПТГ.

6.3 Вплив кверцетину на показники серцево-судинної системи

Результати спостереження впливу кверцетину на показники функціонування ССС продемонстрували статистично значуще зниження САТ та ДАТ у людей похилого віку із ПТГ (табл. 6.3).

Поліпшення функціонування ССС у людей похилого віку із ПТГ після застосування кверцетину, скоріше за все, пов'язано з його антиоксидантними властивостями та зменшенням енергетичних потреб організму [99, 100]. Завдяки своїм вазопротекторним властивостям, зниженню запального процесу в ендотелії та підвищенню рівня NO в ендотеліальних клітинах кверцетин потенційно здатний зменшувати рівень артеріального тиску.

У той самий час не було відмічено впливу кверцетину на ЧСС (табл. 6.3).

Треба підкреслити, що в групі плацебо не спостерігалось змін АТ і ЧСС (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Вплив курсового застосування кверцетину або плацебо на показники серцево-судинної системи у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показники	До застосування	Після застосування
Плацебо (контроль)		
САТ, мм рт. ст.	136,4 ± 3,7	128,7 ± 3,1
ДАТ, мм рт. ст.	86,2 ± 1,9	80,5 ± 2,2
ЧСС, хв ⁻¹	75,6 ± 1,3	70,5 ± 1,7
Кверцетин		
САТ, мм рт. ст.	129,8 ± 1,1	122,4 ± 1,3*
ДАТ, мм рт. ст.	87,4 ± 1,2	75,6 ± 1,3*
ЧСС, хв ⁻¹	74,5 ± 2,1	68,8 ± 2,3
Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до застосування кверцетину, $p < 0,05$.		

6.4 Вплив кверцетину на показники вазомоторної функції ендотелію

Відомо, що порушення мікроциркуляції та дисфункція ендотелію, які є однією з основних патогенетичних ланок формування багатьох ССЗ, також мають зв'язок з ІР [36, 163].

З огляду на це, вивчали ефективність впливу кверцетину на стан шкірного кровотоку та вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із ПТГ.

В результаті застосування кверцетину в обстежених із ПТГ спостерігалось підвищення об'ємної швидкості шкірного кровотоку (табл. 6.4).

Аналіз отриманих даних також показав, що застосування кверцетину призводило до покращення вазомоторної функції ендотелію. Свідченням цього є статистично значуще зростання максимальної ОШШК та тривалості періоду відновлення ОШШК до початкового рівня (табл. 6.4, рис. 6.1).

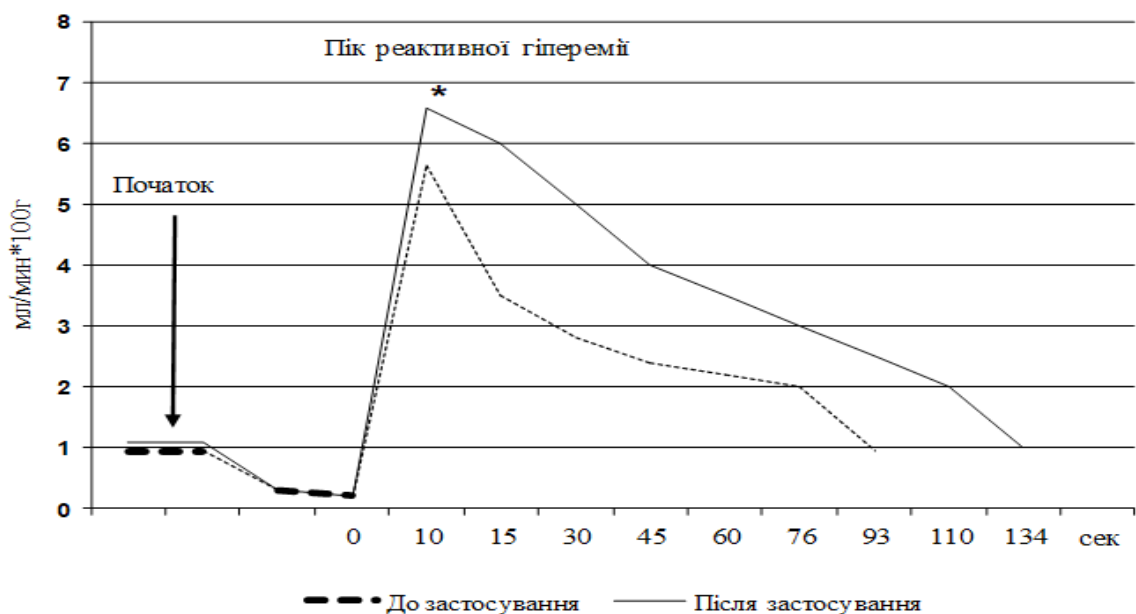
Разом з тим в обстежених контрольної групи не спостерігалось змін показників шкірного кровотоку та вазомоторної функції ендотелію (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Вплив курсового застосування кверцетину або плацебо на показники шкірного кровотоку та вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показники	До застосування	Після застосування
Плацебо (контроль)		
ОШШК у стані спокою, мл/хв×100 г	1,11 ± 0,05	1,12 ± 0,05
Максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії, мл/хв×100 г	5,68 ± 0,20	5,72 ± 0,19
Час відновлення, с	112,14 ± 4,57	118,27 ± 4,77
Кверцетин		
ОШШК у стані спокою, мл/хв×100 г	1,02 ± 0,02	1,17 ± 0,02*
Максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії, мл/хв×100 г	5,63 ± 0,21	6,68 ± 0,23*
Час відновлення, с	105,36 ± 5,09	127,11 ± 4,25*

Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до застосування кверцетину, $p < 0,05$, ОШШК – об'ємна швидкість шкірного кровотоку.

Рисунок 6.1 – Зміни об'ємної швидкості шкірного кровотоку при



постоклюзійній гіперемії під впливом курсового застосування кверцетину у пацієнтів похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показниками до застосування кверцетину.

Кверцетин знижує рівень агрегації тромбоцитів та тромбоксану, і завдяки

модуляції активності ферментів, які беруть участь в деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), чинить вплив на процеси біосинтезу оксиду нітрогену [207, 208, 209]. Саме цим, скоріше за все, обумовлено поліпшення функціонального стану ендотелію у людей похилого віку із ПТГ.

6.5 Вплив кверцетину на показники автономної нервової регуляції

З урахуванням зв'язку між порушеннями вуглеводного обміну та автономною дисфункцією, а також її ролі в перебігу ЦД, артеріальної гіпертензії та інших захворювань ССС, стає зрозумілим важливість корекції стану АНС при порушеннях вуглеводного обміну [186, 187].

Після курсового застосування кверцетину у людей похилого віку із ПТГ знижувалась активність симпатичної ланки АНС. Підтвердженням цього є достовірне зниження симпатовагального індексу (табл. 6.5). Однак, активність парасимпатичної ланки АНС не змінювалась, хоча і була деяка тенденція до її підвищення (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Вплив курсового застосування кверцетину або плацебо на спектральні показники варіабельності ритму серця у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози, $M \pm m$

Показники	До застосування	Після застосування
1	2	3
Плацебо (контроль)		
LF, мс ²	269 ± 54	293 ± 51
HF, мс ²	179 ± 51	207 ± 53
LF/HF	1,50 ± 0,10	1,42 ± 0,07

Продовження таблиці 6.5

1	2	3
Кверцетин		
LF, мс ²	284 ± 55	301 ± 43
HF, мс ²	192 ± 44	274 ± 35
LF/HF	1,48 ± 0,05	1,10 ± 0,06*
Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з показниками до застосування кверцетину, p < 0,05.		

Активация симпатичної ланки АНС призводить до гліколізу, глюконеогенезу, підвищення АТ та ЧСС, що сприяє розвитку серцево-судинних подій у людей старшого віку [187]. Тому зниження симпатичного тону у людей похилого віку із ПТГ під впливом кверцетину можна розцінювати як позитивні зміни автономної нервової регуляції.

Такі сприятливі зміни АНС не спостерігались у людей похилого віку із ПТГ після застосування плацебо (див. табл. 6.5).

6.6 Вплив кверцетину на довжину теломер лейкоцитів

Відомо, що одним із ключових маркерів старіння є довжина теломер. Це пов'язано насамперед з тим, що запалення та окислювальний стрес – характерні прояви старіння – впливають на довжину теломер [210]. Крім впливу на тривалість життя, довжина теломер пов'язана з регуляцією клітинних процесів [211]. Останні дослідження свідчать про зв'язок довжини теломер та ІР [212]. Так, за даними Fyhrquist F., Saijonmaa O. (2012) та De Meyer T. та ін. (2018) ІР сприяє скороченню довжини теломер в стовбурових клітинах та зниженню їх функціональної активності [213, 214]. З іншого боку, AlDehaini DMB та ін., (2020) підкреслюють, що ІР розвивається внаслідок зниження довжини теломер [215].

Виходячи з вищенаведеного були проведені дослідження впливу кверцетину на довжину теломер у людей похилого віку із ПТГ.

Нами встановлено, що в групі обстежених, котрі приймали кверцетин, відбулось статистично значуще зростання довжини теломер лейкоцитів від 0,71 (0,63-0,82) до 0,78 (0,68-0,85), $p = 0,02$. В групі людей, які отримували плацебо, довжина теломер не змінювалась: до лікування 0,77 (0,67-0,98), після лікування 0,77 (0,67-0,84), $p = 0,35$ (рис. 6.2). Враховуючи невеликий розмір вибірки (по 17 осіб в основній і контрольній групах) та значну дисперсію довжини теломер, отриманий результат можна вважати клінічно значимим.

Наразі єдиним відомим препаратом для подовження теломер є ТА-65, для нього була показана ефективність лише для вузького діапазону доз, що робить отриманні результати ще більш значущими [216].

Довжина теломер в лейкоцитах може зростати шляхом кількох факторів:

- виходу нових лейкоцитів із пулу стовбурових клітин;
- зменшення запалення та оксидативного стресу;
- елімінації сенесцентних клітин;
- активації теломерази (ферменту, який подовжує теломери).

Враховуючи, що довжина теломер пов'язана з тривалістю життя, подовження довжини теломер у людей похилого віку із ПТГ свідчить про геропротекторну дію кверцетину.

Висновки до розділу

1. Курсове використання кверцетину сприяє підвищенню сатурації крові за умов нормоксії та призводить до підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ.

2. Після курсового застосування кверцетину у людей похилого віку із ПТГ відбувались сприятливі зміни показників вуглеводного обміну. Про це свідчить зниження концентрації глюкози та інсуліну в плазмі крові натще, зменшення індексу ІР та зниження концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ.

3. Під впливом курсового застосування кверцетину відбувається зниження САТ та ДАТ. Використання кверцетину сприяє покращенню вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із ПТГ. Курсовий

прийом кверцетину у людей похилого віку з ПТГ призводить до покращення функціонального стану АНС, що проявлялося зниженням симпатичної активності.

4. Застосування кверцетину призводить до зростання довжини теломер лейкоцитів у людей похилого віку із ПТГ. Це свідчить про геропротекторну дію кверцетину.

Матеріали даного розділу опубліковано в наукових працях автора [244, 247, 255].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасний світ характеризується епідемією неінфекційних захворювань. Серед них найбільш вагомими є ССЗ, на долю яких, за даними ВООЗ, припадає близько 16 % всіх смертей у світі [217]. Близько 17 млн людей у світі кожен рік помирає від серцево-судинної патології [218]. Важливішим фактором ризику ССЗ є ЦД [219]. Діабет тісно пов'язаний із серцево-судинною захворюваністю та смертністю. Велика кількість популяційних досліджень підтверджує наявність зв'язку між ЦД та ССЗ. Саме ССЗ є основною причиною смертності при ЦД. Близько 50 % всіх дорослих із діабетом помирають від ССЗ, а у пацієнтів з діабетом у два-чотири рази більше шансів померти від ССЗ, ніж у людей, які не страждають на діабет [19, 219].

Провідним патогенетичним механізмом ЦД є порушення гомеостазу глюкози. Саме це при ЦД приводить до розвитку ускладнень, зокрема, мікро- та макроангіопатій. Тому сучасні наукові дослідження сфокусовані на з'ясуванні механізмів та особливостей порушень гомеостазу глюкози. На даний час порушення вуглеводного обміну є важливою медико-соціальною проблемою у світі. Це пов'язано насамперед з їх високою поширеністю, розвитком ускладнень та економічними втратами. У 2015 році у світі нараховувалось близько 415 мільйонів осіб з порушеннями регуляції глюкозного гомеостазу (гіперглікемії натще та порушення толерантності до глюкози) і за прогнозами їх чисельність збільшиться до 642 мільйонів людей до 2040 року [220]. Порушення метаболізму глюкози розглядаються як найважливіший фактор ризику розвитку ССЗ та ЦД 2-го типу [25]. Епідеміологічні дослідження показують, що в рік від 3,6 % до 8,7 % осіб з дизглікемією розвивається ЦД 2 типу [221]. Існують дослідження, які демонструють трансформацію порушень метаболізму глюкози в ЦД навіть у 30,7 % осіб [222]. На даний час порушення толерантності до глюкози розглядається як проміжна стадія перед розвитком діабету, тобто предіабет [222].

Серед порушень гомеостазу глюкози виділяють гіперглікемію натще та порушення толерантності до глюкози [23]. Порушену толерантність до глюкози деякі дослідники відносять до початкової стадії ЦД [223].

Сучасні наукові дослідження свідчать про значне збільшення поширеності порушення гомеостазу глюкози в старшому віці. Але з віком зростає частота виявлення не лише предіабетичних 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 ЦД 2-го типу [126]. У своїх дослідженнях LeRoith D. та ін. (2019) також показують підвищення частоти порушення толерантності до глюкози з віком [224]. Сьогодні немає сумнівів щодо зв'язку між віком та порушеннями вуглеводного обміну. Проте досі не зрозумілими залишаються механізми порушення толерантності до глюкози при старінні. Так, Chow H.M. та ін. [225] зазначали, що причинами порушення вуглеводного обміну при старінні можуть бути погане харчування, знижена фізична активність, знижена м'язова маса, знижена секреція інсуліну та резистентність до нього. На думку авторів найважливішим серед причин порушення толерантності до вуглеводів з віком є розвиток ІР [225]. Але не всі дослідники згодні з цим. Так, LeRoith D. та ін. [224] вважають, що зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну не є важливим при старінні.

Слід зазначити, що негативний вплив ЦД пов'язаний не лише з порушеннями гомеостазу глюкози. Підтвердженням цьому є дослідження, які демонструють підвищену смертність пацієнтів з діабетом від ССЗ навіть при контрольованому рівні глікемії [18]. Важлива роль в розвитку ускладнень цукрового діабету належить гіпоксії. Так, за даними Ramalho A. R. та ін. [156] ускладнення ЦД пов'язані не лише з гіперглікемією, а й із гіпоксією. Гіпоксія контролює активацію HIF-1 α - фактору транскрипції, що індукується гіпоксією, а через нього VEGF – фактору росту ендотелію судин [19]. Дослідження показали, що в присутності підвищених концентрацій глюкози клітини й тканини піддаються впливу підвищеного рівня кінцевих продуктів глікування, які, як відомо, пригнічують функцію HIF-1 α [226]. Це призводить до

збільшення деградація HIF-1 α в умовах гіпоксії при діабеті [156]. Наслідком цього є зниження виживання та адаптаційних можливостей клітин [156, 227]. Наведені дані свідчать про зв'язок між гіпоксією та порушеннями вуглеводного обміну. З цим згодні Nyengaard J. R. та ін. [6], які допускають можливість наявності загальних метаболічних шляхів взаємодії гіперглікемії та гіпоксії, що призводить до ініціації та посилення ускладнень при діабеті. Гіпоксія тканин сприяє активації прозапальних цитокінів, що може викликати виникнення та прогресування порушень толерантності до вуглеводів. Своєю чергою Mansor L. S. та ін. [12] показали, що ЦД 2 типу супроводжується ускладненнями, пов'язаними з гіпоксією [12].

Також добре відома роль гіпоксії в процесах старіння. На сьогодні загальновідомою є зв'язок гіпоксії та процесів старіння. Саме гіпоксія та гіпоксичні зрушення є причиною або характерною рисою вікового зниження функціональних можливостей та адаптаційної здатності організму [36, 228]. При старінні знижується постачання кисню тканинам та зниження його напруги в тканинах [227, 228, 229]. Численні дослідження показали, що у процесі старіння стійкість організму до дії гіпоксичного стимулу знижується [84, 133, 228]. Серед молекулярних механізмів зниження стійкості до гіпоксії при старінні найбільш вивченим є механізм, який реалізується через HIF-1 α . Сучасні дослідження показують, що знижена здатність індукувати експресію HIF-1 α може сприяти процесам старіння [133]. Іншим механізмом прискорення процесів старіння є кисневі радикали, які утворюються в клітинах внаслідок впливу гіпоксії [36, 133].

Таким чином, сучасні дослідження демонструють тісний зв'язок між зниженням стійкості до гіпоксії при старінні, з одного боку, та порушеннями вуглеводного обміну, з іншого.

Актуальним також є питання ефективної корекції порушень толерантності до глюкози у людей похилого віку. У цьому аспекті привертають увагу інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування – дихання повітрям зі зниженою концентрацією кисню за нормального атмосферного тиску.

Механізм дії гіпоксичних тренувань обумовлений розвитком адаптаційних реакцій у відповідь на періодичну гіпоксію [8, 76-82]. Дослідження науковців ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», а також інших дослідників свідчать про позитивний вплив гіпоксичних тренувань на систему транспорту кисню, стійкість до гіпоксії у людей похилого віку з прискореним старінням, хворих з серцево-судинними та легневими захворюваннями [68, 82, 83, 84, 85].

Існують передумови, які припускають доцільність використання гіпоксичних тренувань при порушеннях вуглеводного обміну. Так, доведено, що ЦД 2 типу та порушена толерантність до глюкози рідко зустрічаються в осіб, що проживають на висоті. Наприклад, у населення сільської місцевості північного Чилі у порівнянні з тими, хто мешкає на низьких висотах [52].

Але у людей з непереносимістю гіпоксії використання гіпоксичних тренувань може викликати несприятливі зміни. Таким особам небажано проводити корекцію порушень із застосуванням гіпоксичних тренувань. Також не завжди є в наявності обладнання для проведення гіпоксичних тренувань.

Іншим методом корекції порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку може бути використання кверцетину – природного антиоксиданту з ряду флавоноїдів. Відомо, що флавоноїди можуть запобігати деструкції панкреатичних β -клітин за умов оксидативного стресу, та гальмувати або попереджати клінічну маніфестацію цукрового діабету 2 типу [99]. Результати експериментальних досліджень кверцетину виявилися досить обнадійливими. Було встановлено, що кверцетин проявляє мембраностабілізуючі властивості при ішемії-реперфузії міокарду, знижує активність ліпоксигенази та володіє протизапальною дією кверцетину [230, 231]. Встановлений також кардіопротекторний ефект кверцетину [232, 233, 234, 235]. Проте клінічних досліджень щодо впливу кверцетину на стан гомеостазу глюкози, стійкість до гіпоксії та кардіореспіраторну систему при порушенні толерантності до глюкози в похилому віці немає.

Таким чином, з одного боку, не з'ясована роль гіпоксії в порушенні толерантності до глюкози та змінах стресової реактивності кардіореспіраторної системи у людей похилого віку. З іншого боку, досі не розроблені ефективні та безпечні методи корекції порушень гомеостазу глюкози, зниженої стійкості до гіпоксії, стану кардіореспіраторної системи та її реакції на гіпоксію у людей похилого віку з ПТГ. Розв'язання цих питань є актуальним для клінічної медицини. Це спонукало проведенню даного дослідження.

Метою проведеної роботи було з'ясувати роль гіпоксії в порушенні гомеостазу глюкози та визначити особливості стану кардіореспіраторної системи у людей похилого віку з порушенням толерантності до глюкози, розробити методи корекції виявлених порушень.

Напрямки дослідження склалися із:

- дослідження зв'язку між стійкістю до гіпоксії та показниками гомеостазу глюкози у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози;
- визначення особливостей вазомоторної функції ендотелію та автономної нервової регуляції серцево-судинної системи у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози;
- з'ясування змін гомеостазу глюкози, легеневої вентиляції, газообміну та гемодинаміки при дозованій нормобаричній гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози;
- дослідження рівень експресії мРНК HIF-1 α у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози;
- розробки підходів до корекції порушень гомеостазу глюкози та стресової реакції організму на гіпоксію у людей похилого віку із використанням інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань і кверцетину.

У дослідження було включено 109 людей похилого віку (60-74 років), які знаходилися на амбулаторному та стаціонарному спостереженні в ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». На підставі обстеження, з урахуванням критеріїв включення та виключення, було сформовано дві групи обстежених: 74 людей похилого віку із ПТГ та 35 людей

похилого віку із ЗТГ. Визначення порушення толерантності до глюкози проводили згідно з національними та міжнародними стандартами за результатами оцінки СГТТ.

З метою корекції порушень гомеостазу глюкози, стану кардіореспіраторної системи та стійкості до гіпоксії у людей похилого віку з ПТГ використовували ІНГТ (20 осіб) та імітовані гіпоксичні тренування (18 осіб).

Серед обстежених осіб у 7 людей із ЗТГ та 11 людей з ПТГ визначали рівень експресії мРНК HIF-1 α до, через тиждень та після курсового застосування ІНГТ.

Також для корекції порушень гомеостазу глюкози, стану кардіореспіраторної системи та стійкості до гіпоксії у людей похилого віку з ПТГ окремо застосовували курсовий прийом кверцетину (17 осіб) порівняно з курсовим прийомом плацебо (17 осіб).

Перед включенням у дослідження всім пацієнтам була надана детальна інформація щодо протоколу та дизайну дослідження. За результатами обговорення та отриманих відповідей всі пацієнти підписали інформовану згоду. Протокол та усі процедури дослідження, а також інформація для пацієнта та форма інформованої згоди були погоджені комісією з питань етики клінічного сектора ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 7 від 20 квітня 2015 р.).

Аналіз проведених досліджень дозволив встановити, що у людей похилого віку з ПТГ, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ, знижена стійкість до гіпоксії. Свідченням цього є більш значні зсуви SpO₂ у людей із ПТГ під час гіпоксичного навантаження (Δ SpO₂ = (-17,37 \pm 0,11) % та (-15,00 \pm 0,14) % у людей із ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$).

За реакцією на гіпоксичний вплив як серед людей із ПТГ, так і серед людей з ЗТГ виявлено осіб зі зниженою та збереженою стійкістю до гіпоксії. При цьому знижена стійкість до гіпоксії (зниження SpO₂ під час гіпоксичного

навантаження нижче 80 %) спостерігалась у 68,9 % людей із ПТГ та у 42,9 % людей похилого віку із ЗТГ ($\chi^2 = 6,757$, $p = 0,01$).

Виявлення зниження стійкості до гіпоксії у людей похилого віку при ПТГ має велике клінічне значення. Це обумовлено тим, стійкість до гіпоксії відображає функціональні можливості організму. Саме тому визначення стійкості до гіпоксії може використовуватися для оцінки рівня здоров'я та ефективності лікувально-профілактичних заходів.

Цікаві дані отримані за результатами аналізу динаміки змін SpO_2 під впливом гіпоксії. Показано, що у людей із ПТГ зниження SpO_2 при початку та її відновлення після закінчення гіпоксичного впливу уповільнено, в порівнянні з людьми із ЗТГ. Це свідчить про зниження чутливості до гіпоксичного впливу та накопичення недоокислювальних продуктів метаболізму у людей похилого віку із ПТГ.

Аналіз літератури виявив недостатність досліджень щодо змін гомеостазу глюкози в умовах гіпоксії. При цьому клінічних досліджень у віковому аспекті не має.

Проведені дослідження у цьому напрямку довели, що у людей похилого віку у відповідь на гіпоксичний вплив відбувається зниження концентрації глюкози в плазмі крові. У той самий час, у людей із ПТГ спостерігалися більш значні, ніж у людей із ЗТГ, зміни концентрації глюкози при гіпоксії (Δ концентрації глюкози = $(-0,33 \pm 0,08)$ ммоль/л та $(-0,09 \pm 0,04)$ ммоль/л у людей з ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$). Відмінності щодо змін концентрації глюкози в крові при гіпоксії, з одного боку, пояснюються розвитком більш вираженої артеріальної гіпоксемії у людей із ПТГ. З іншого боку, виявлено, що у людей похилого віку із ПТГ концентрація глюкози в плазмі крові знижується більше на одиницю зниження SpO_2 , ніж аналогічний показник у людей із ЗТГ (Δ концентрації глюкози/ $\Delta SpO_2 = (0,019 \pm 0,0002)$ та $(0,006 \pm 0,0003)$ у людей із ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про підвищену утилізацію глюкози за умов гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ.

Зниження концентрації глюкози в умовах гіпоксичного навантаження можна пояснити підвищенням транспорту глюкози у мозок через інсулінонезалежний механізм – підвищення рівня транспортера глюкози GLUT-3 [137, 138]. Річ у тому, що саме головний мозок, як відомо, найбільш чутливий до нестачі кисню. В умовах нестачі кисню нирки, печінка та скелетні м'язи спроможні досить довго зберігати функціональну активність. Водночас головний мозок повинен споживати багато глюкози для зберігання енергетичного балансу та підтримання функціонування навіть при гіпоксії. В цих умовах компенсування енергетичного дефіциту в головному мозку при стресовому гіпоксичному навантаженні реалізується шляхом підвищення споживання глюкози. При порушенні вуглеводного обміну утилізація глюкози мозком підвищується, зокрема, за умов гіпоксії, що забезпечує зростання синтезу АТФ в реакціях гліколізу та запобігає тяжкому енергетичному дефіциту у людей похилого віку із ПТГ. На користь цього свідчить те, що посилене споживання глюкози тканиною мозку при порушеннях вуглеводного обміну відбувається навіть у звичайних умовах, при диханні повітрям [236].

Варто підкреслити, що в умовах нестачі кисню активація гліколізу хоч і спрямована на підтримку енергетичного метаболізму, швидко призводить до накопичення молочної кислоти та інактивації дихальних ферментів внаслідок цього. Але деякі автори накопичення лактату в тканинах при гіпоксії розглядають як компенсаторну реакцію, яка спрямована на пом'якшення пошкодження клітин [237]. Проте клінічні дослідження інших дослідників демонструють негативний вплив лактату, який створюється при гіпоксії на функціонування організму, зокрема, при старінні [142, 143].

Більш значне зниження концентрації глюкози при гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ пояснюється, можливо, тим, що у них продовжується утилізація глюкози гепатоцитами, скелетними м'язами та жировою тканиною [238]. Це і призводить до більш значного зниження рівня глюкози в крові у людей із ПТГ.

Щодо концентрації інсуліну в плазмі крові, проведені дослідження виявили значно більший його рівень у людей із ПТГ вже при нормоксії (концентрація інсуліну = $(19,70 \pm 1,21)$ мкОд/мл та $(12,47 \pm 1,28)$ мкОд/мл у людей із ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$). Це (поряд з підвищеним індексом НОМА-IR) свідчить про наявність ІР, за якої відбувається напружене функціонування інсулярного апарату у людей із ПТГ.

Обмін глюкози, як відомо, прямо пов'язаний з обміном інсуліну. Тому гіпоксичне навантаження викликало також зміни концентрації інсуліну в плазмі крові в обстежених людей похилого віку. Проведений аналіз показав, що при дозованому гіпоксичному впливі рівень інсуліну знижується як у людей із ПТГ, так і у людей із ЗТГ. Поясненням цього є підвищення рівня контрінсулярних гормонів (адреналіну, кортизолу), зниження концентрації глюкози та активація NIF-1 α при гіпоксичному стресі [239, 240]. Також слід зазначити, що зсуви концентрації інсуліну у відповідь на гіпоксію не розрізнялися у людей із ЗТГ та ПТГ. Але аналіз реакції змін інсуліну у відповідь на гіпоксію (Δ концентрації інсуліну/ Δ SpO₂ = $(0,48 \pm 0,002)$ та $(0,69 \pm 0,003)$ у людей із ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$) виявив її зниження у людей із ПТГ, порівняно з людьми із ЗТГ. Менше зниження концентрації інсуліну у відповідь на гіпоксичне навантаження у людей із ПТГ, можливо, пояснюється наявністю ІР. Відповідно, це потребує більшої кількості інсуліну для метаболізму глюкози. Тому, з одного боку, в умовах гіпоксичного впливу, зниження концентрації глюкози призводить до зниження концентрації інсуліну, а, з іншого боку, ІР потребує його більшої кількості. У цілому, у людей із ПТГ відбувається менше зниження концентрації інсуліну в перерахунку до зсувів SpO₂ (реакція змін інсуліну на гіпоксію), ніж у людей із ЗТГ.

В умовах гіпоксії, як показав аналіз проведених досліджень, рівень індексу НОМА-IR знижується як при ЗТГ, так і при ПТГ. Це свідчить про зменшення ІР в умовах гіпоксії. Сприятливий вплив гіпоксії на гомеостаз глюкози обґрунтовує використання гіпоксичних тренувань.

Подальший аналіз показав, що рівень порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку залежав від їх стійкості до гіпоксії: встановлена залежність між зсувами SpO_2 в умовах гіпоксії та концентрацією глюкози через 2 години при СГГТ у людей із ПТГ ($r = 0,40$, $p = 0,0004$). Також у людей похилого віку із ПТГ виявлений прямий кореляційний зв'язок між індексом НОМА-IR та зсувами SpO_2 при гіпоксичному впливі ($r = 0,34$, $p = 0,0033$). Це свідчить про те, що у людей похилого віку із ПТГ стійкість до гіпоксії пов'язана з IP. Разом з тим у людей похилого віку із ЗТГ таких залежностей не було виявлено.

За умов нормоксії, як показав проведений аналіз, показники вентиляційної функції легень у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ не розрізнялися ($VE = (7,65 \pm 0,22)$ л/хв та $(7,85 \pm 0,27)$ л/хв у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ відповідно, ns). За умов гіпоксії відбувалось зростання вентиляції як у людей похилого віку із ЗТГ, так і у людей похилого віку із ПТГ. Ця реакція спрямована на компенсацію артеріальної гіпоксемії. З огляду на більше зниження SpO_2 можна було б очікувати, що ступінь зростання вентиляції в умовах гіпоксичного впливу у людей із ПТГ вища. Але цього не спостерігалось ($\Delta VE = (1,59 \pm 0,11)$ л/хв та $(1,88 \pm 0,17)$ л/хв у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ відповідно, ns). Можна припустити, що у людей із ПТГ знижена вентиляційна реакція на гіпоксію, в порівнянні з людьми із ЗТГ. Проведений аналіз це підтвердив ($\Delta VE/\Delta SpO_2 = (0,09 \pm 0,007)$ та $(0,13 \pm 0,003)$ у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$). Виявлена недостатність реакції на гіпоксію з боку вентиляції може бути одним із факторів зниження стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ, порівняно з людьми із ЗТГ.

Функціональна недостатність вентиляційної функції легень, її реакції на гіпоксію негативно відображається на вуглеводному обміні у людей похилого віку із ПТГ. Підтвердженням цього є встановлений зв'язок між станом вентиляційної функції легень та порушеннями вуглеводного обміну при проведенні кореляційного аналізу. Так, у людей похилого віку із ПТГ

зсуви вентиляції при гіпоксії (ΔVE) були зворотно асоційовані з IP (НОМА-IR) ($r = -0,37$, $p = 0,0012$). Також у них встановлена зворотна кореляційна залежність ($r = -0,36$, $p = 0,0019$) між ΔVE при гіпоксії та концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ.

Відомо, що метаболічні порушення, зокрема, порушення вуглеводного обміну негативно впливають на функціональний стан ССС. Деякі автори навіть розглядають ЦД як ендокринний еквівалент ІХС, підкреслюючи метаболічний зв'язок порушень вуглеводного обміну та ССЗ [15]. Це ще більш висвітлюється з огляду на роль гіпоксії в патогенезі як ССЗ, так і ЦД. Саме тому з'ясування особливостей функціонування ССС за умов гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ дуже важливо.

За умов нормоксії, як показав аналіз отриманих даних, параметри функціонування ССС у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ не розрізняються. Але в умовах стресового гіпоксичного впливу розвиток порушення толерантності до глюкози у людей похилого віку негативно впливав на ССС та призводив до її напруженого функціонування. У відповідь на гіпоксичний стрес у людей похилого віку із ПТГ спостерігається більш значний приріст САТ, ніж у людей похилого віку з ЗТГ ($\Delta САТ = (19,5 \pm 2,6)$ мм рт. ст. та $(9,1 \pm 2,3)$ мм рт. ст. у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз співвідношення $\Delta САТ/\Delta SpO_2$ та $\Delta ДАТ/\Delta SpO_2$ показав, що у людей похилого віку із ПТГ, на відміну від людей похилого віку із ЗТГ, збільшена реакція АТ на гіпоксію. Підвищення АТ у відповідь на гіпоксію відображає централізацію кровообігу. Фізіологічний сенс цього процесу спрямований на забезпечення кровообігу життєво важливих органів (головний мозок, серце). Але надмірне зростання АТ (та периферичний вазоспазм внаслідок цього) може призвести до різкого зниження кровообігу периферичних органів та розвитку тканинної гіпоксії. Тому більшу реакцію на гіпоксію з боку АТ у людей похилого віку із ПТГ можна розцінювати як несприятливу.

Разом з тим виявлена більше збільшення ЧСС при гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ, про що свідчить аналіз співвідношення $\Delta\text{ЧСС}/\Delta\text{SpO}_2$. Це відображає більшу реактивність ЧСС на гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ.

Відомо, що порушення вуглеводного обміну у хворих на ЦД призводять до ССЗ. Але зв'язок між станом вуглеводного обміну та функціонуванням СС при гіпоксичному впливі у людей із ПТГ в похилому віці залишився досі не зрозумілим.

Встановлено, що порушення вуглеводного обміну пов'язані з реакцією гемодинаміки на гіпоксію у людей похилого віку із ПТГ. Про це свідчить виявлена пряма залежність між концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ та зсувами ЧСС при гіпоксії ($r = 0,39$; $p = 0,0007$), а також пряма залежність між індексом НОМА-IR та зсувами ЧСС при гіпоксії ($r = 0,40$; $p = 0,0004$) у людей похилого віку із ПТГ.

Важлива роль в розвитку ускладнень при порушеннях вуглеводного обміну, особливо в осіб старшого віку, належить мікроциркуляції та функції ендотелію. З іншого боку, газообмін в тканинах визначається станом мікроциркуляторного русла. Тому визначення особливостей вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із ПТГ має важливе значення.

Проведені дослідження показали, що у людей похилого віку із ПТГ, порівняно з людьми похилого віку із ЗТГ знижений шкірний кровотік та вазомоторна функція ендотелію. Так, ОШШК в стані спокою склала $(1,07, \pm, 0,07)$ мл/хв \times 100 г та $(1,23 \pm 0,05)$ мл/хв \times 100 г у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ відповідно ($p < 0,05$), а максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії склала $(5,63 \pm 0,24)$ мл/хв \times 100 г та $(6,57 \pm 0,21)$ мл/хв \times 100 г у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ відповідно ($p < 0,05$).

Встановлена негативна кореляційна залежність між, з одного боку, ОШШК у стані спокою та, з іншого боку, індексом НОМА-IR ($r = -0,35$; $p = 0,0025$) і концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ ($r = -0,35$; $p = 0,0032$). Також виявлений негативний кореляційний зв'язок між індексом НОМА-IR та максимальною ОШШК при постоклюзійній

гіперемії ($r = -0,37$; $p = 0,0018$) та концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ та максимальною ОШШК при постоклюзійній гіперемії ($r = -0,34$; $p = 0,0042$). Отримані дані дозволяють стверджувати, що у людей похилого віку порушення гомеостазу глюкози здійснюють несприятливий вплив на вазомоторну функцію ендотелію.

Регуляція реакціями ССС, мікроциркуляції, вентиляції здійснюється АНС. Тому визначали зміни автономної нервової регуляції при гіпоксичному впливі у людей похилого віку із ПТГ. За результатами проведених досліджень встановлено відносно підвищення симпатичних впливів у людей із ПТГ, порівняно з людьми із ЗТГ ($LF/HF = (1,51 \pm 0,06)$ та $(1,25 \pm 0,06)$ у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$). Активація симпатичних впливів підвищує глікогеноліз та глікемію. Тому підвищення симпатичної активності при ПТГ у людей похилого віку може сприяти розвитку гіперглікемії, компенсація якої потребує підвищення рівня інсуліну. Тобто підвищення симпатичних впливів опосередковано пов'язано з ІР. Це підтвердив проведений кореляційний аналіз, який виявив у людей похилого віку із ПТГ залежність між симпатовагальним індексом, з одного боку, та концентрацією глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ ($r = 0,32$ при $p = 0,01$) та індексом НОМА-ІР ($r = 0,30$ при $p = 0,02$), з іншого боку. Гіпоксичний стрес призводив до зниження всіх спектральних компонент ВСП в обстежених людей із ЗТГ та ПТГ. Але зниження спектральних показників відбувалося нерівномірно. Це викликало зміщення симпатичної компоненти у бік переважання симпатичного відділу АНС. Проте у людей із ПТГ за умов гіпоксії спостерігалася більша активація симпатичної ланки АНС. З одного боку, це пов'язано з більшим зниженням SpO_2 при гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ. З іншого боку, у людей похилого віку із ПТГ більша реакція на гіпоксію з боку симпатичного відділу АНС. Свідченням цього є аналіз співвідношення $\Delta(LF/HF)/\Delta SpO_2$ ($\Delta(LF/HF)/\Delta SpO_2 = (-0,042 \pm 0,002)$ та $(-0,035 \pm 0,001)$ у людей похилого віку із ПТГ та ЗТГ відповідно, $p < 0,05$). Отримані дані відображають

підвищену реакцію на гіпоксію з боку симпатичної ланки АНС у людей похилого віку із ПТГ.

Проведений факторний аналіз one-way ANOVA показав, що ІМТ, обвід талії, максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії та SpO_2 при гіпоксії достовірно впливають на рівень глікемії через 2 години при СГТТ у людей похилого віку із ПТГ. При цьому найбільше впливають ІМТ та SpO_2 при гіпоксії. Інші фактори (максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії та обвід талії) надають дещо менший, але також достовірний вплив.

Одним з основних завдань цієї роботи було розробка методів корекції порушень вуглеводного обміну, стану кардіореспіраторної системи та стійкості до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ. З цією метою було вивчено ефективність ІНГТ. Обґрунтуванням використання гіпоксичних тренувань слугували дані проведених раніше багатьох досліджень. В попередніх роботах було доведено, що періодична гіпоксія підсилює загальну неспецифічну резистентність організму і підвищує фізіологічні можливості організму [75, 76, 79, 80, 81, 175]. Метод ІНГТ успішно застосовується з профілактичною, лікувальною та реабілітаційною метою, у тому числі у практично здорових осіб [28]. Але у людей похилого віку із ПТГ вивчення ефективності використання ІНГТ не проводилось.

Результати проведених досліджень довели, що застосування ІНГТ підвищує стійкість організму до гіпоксії ($\Delta SpO_2 = (-17,40 \pm 0,11) \%$ та $(-15,28 \pm 0,13) \%$ до та після застосування ІНГТ, $p < 0,05$). Це відбувалось шляхом збільшення ефективності легеневого газообміну, на що вказує підвищення SpO_2 після лікування ($SpO_2 = (95,54 \pm 0,19) \%$ та $(96,62 \pm 0,18) \%$ до та після курсового застосування ІНГТ, $p < 0,05$). Проведені дослідження дозволили встановити, що після курсового застосування ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ підвищується вентиляційна відповідь на гіпоксію, що також сприяє підвищенню стійкості організму до гіпоксії ($\Delta VE/\Delta SpO_2 = (0,09 \pm 0,007)$ та $(0,11 \pm 0,005)$, до та після застосування ІНГТ, $p < 0,05$).

Використання ІНГТ в осіб похилого віку із ПТГ сприяє поліпшенню стану вуглеводного обміну. Це проявлялося у зниженні концентрації глюкози ((4,65 ± 0,10) ммоль/л та (4,21 ± 0,10) ммоль/л до та після застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$) та інсуліну ((12,45 ± 1,24) мкОд/мл та (16,95 ± 1,32) мкОд/мл до та після застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$) в плазмі крові натще, зменшенні НОМА-IR ((4,58 ± 0,21) та (3,48 ± 0,23) до та після застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$) та зниженні концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ ((8,61 ± 0,23) ммоль/л та (7,28 ± 0,32) ммоль/л до та після застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$). Разом з цим у людей похилого віку із ПТГ, які отримували імітовані тренування достовірних змін вуглеводного обміну не відбулося. Отримані дані свідчать про нормалізацію гомеостазу глюкози у людей похилого віку із ПТГ під впливом ІНГТ. Адаптогенний вплив ІНГТ на стан вуглеводного обміну у людей похилого віку із ПТГ, скоріше за все, пов'язаний зі збільшенням оксигенації крові та поліпшенням кисневого забезпечення організму, зокрема, підшлункової залози.

Дослідження показали, що ІНГТ були однаково ефективними щодо зниження САТ ((132,5 ± 1,2) мм рт. ст. та (127,7 ± 1,1) мм рт. ст. до та після курсового застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$) та ДАТ ((84,8 ± 1,5) мм рт. ст. та (77,9 ± 1,7) мм рт. ст. до та після курсового застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$), але не впливали на ЧСС у людей похилого віку із ПТГ. В умовах гіпоксичного навантаження ІНГТ виявляли адаптогенний ефект на стресову реакцію ССС в умовах гіпоксії. Про це свідчить зменшення реакції САТ та ЧСС на гіпоксію. Позитивний вплив ІНГТ на ССС у людей похилого віку із ПТГ пов'язаний зі зменшенням артеріальної гіпоксемії внаслідок поліпшення вентиляції легень та підвищенням забезпечення організму киснем. Також гіпоксичні тренування активують синтез активних метаболітів оксиду нітрогену, що також сприяє зниженню артеріального тиску [82].

Використання ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ покращує шкірний кровотік (ОШШК у стані спокою = (1,04 ± 0,03) мл/хв×100 г та (1,33 ± 0,07) мл/хв×100 г до та після курсового застосування ІНГТ відповідно,

$p < 0,05$) та вазомоторну функцію ендотелію (максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії = $(5,58 \pm 0,23)$ мл/хв \times 100 г та $(6,67 \pm 0,24)$ мл/хв \times 100 г до та після курсового застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$). Поясненням позитивного впливу ІНГТ на стан мікроциркуляторного русла та вазомоторну функцію ендотелію у людей похилого віку із ПТГ, скоріше за все, є поліпшення кисневого забезпечення організму та, зокрема, судин. Також за даними Іщука В. О. [82] періодична гіпоксія стимулює вироблення оксиду нітрогену ендотелієм мікросудин та сприяє покращенню реологічних властивостей крові.

Ефекти ІНГТ багато в чому пов'язані з їх впливом на автономну нервову регуляцію. Дійсно, аналіз проведених досліджень показав, що після курсового використання ІНГТ у людей похилого віку із ПТГ знижується симпатична активність ($LF/HF = (1,43 \pm 0,04)$ та $(1,20 \pm 0,05)$ до та після курсового застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$). Разом з тим спостерігалась тенденція до збільшення активності парасимпатичного відділу АНС після використання ІНГТ. Саме це сприяло зниженню АТ та покращенню вазомоторної функції ендотелію у людей похилого віку із ПТГ.

Виявлений позитивний вплив курсового застосування ІНГТ на зміни автономної нервової регуляції у людей похилого віку із ПТГ за умов гіпоксії. Аналіз отриманих даних показав, що після застосування ІНГТ за умов гіпоксії виявлялося менше зростання симпатичної активності ($\Delta(LF/HF) = (0,75 \pm 0,02)$ та $(0,29 \pm 0,02)$ до та після застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$). Аналіз зсувів симпатовагального індексу в перерахунку до зсувів SpO_2 також виявив менше зростання симпатовагального індексу при гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ після курсового застосування ІНГТ ($\Delta(LF/HF)/\Delta SpO_2 = (-0,043 \pm 0,001)$ та $(-0,019 \pm 0,002)$ до та після застосування ІНГТ відповідно, $p < 0,05$). Це свідчить про зниження реакції з боку симпатичного відділу АНС на гіпоксичний вплив, що може розцінюватися як адаптогенний ефект ІНГТ. Ці зміни регуляції АНС поліпшують функціонування ССС та вазомоторної функції ендотелію за умов гіпоксії.

Сприятливий вплив курсового застосування ІНГТ на стан вуглеводного обміну, стійкість до гіпоксії та функціонування кардіореспіраторної системи зберігався протягом місяця. Водночас застосування імітованих тренувань ані відразу, ані через місяць не було ефективним у людей похилого віку із ПТГ.

Відомо, що в процесах реакції на гіпоксичний вплив важливе значення має HIF-1 α – оксигенчутливий протеїновий комплекс, який виявляє транскрипційну активність в умовах гіпоксії, що призводить до покращення доставки та використання кисню [189]. Тому були проведені дослідження щодо впливу ІНГТ на експресію мРНК HIF-1 α у людей із ЗТГ та ПТГ.

Протягом першого тижня застосування ІНГТ експресія мРНК HIF-1 α збільшувалась як у людей із ПТГ (приблизно в 5 разів), так і у людей із ЗТГ (приблизно в 4 рази). Але через два тижні у людей із ЗТГ експресія мРНК HIF-1 α поверталася до початкового рівня. В той самий час, після курсу ІНГТ у людей із ПТГ експресія мРНК HIF-1 α збільшилась у 6,5 разів. При цьому більший приріст експресії мРНК HIF-1 α під час ІНГТ спостерігався у людей із більш низькою стійкістю до гіпоксії. Свідченням цього є встановлений зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,42$, $p < 0,05$) між показниками SpO₂ в умовах гіпоксії та змінами (у відсотках) експресії мРНК HIF-1 α до та після курсу гіпоксичних тренувань.

Проведений кореляційний аналіз серед усіх обстежених людей (як із ЗТГ, так і з ПТГ) виявив прямий зв'язок між сатурацією крові за умов гіпоксичного навантаження та базовою (до тренувань) експресією мРНК HIF-1 α ($r = 0,67$; $p < 0,01$). З огляду на роль HIF-1 α в механізмах підвищення стійкості до гіпоксії, отримані дані можна розцінювати як сприятливі.

Позитивний вплив ІНГТ на гомеостаз глюкози, стан кардіореспіраторної системи та стійкість до гіпоксії свідчить про важливу роль гіпоксії в порушенні толерантності до глюкози у людей похилого віку.

З урахуванням обмеження використання гіпоксичних тренувань, зокрема, при непереносимості гіпоксії або відсутності апарату “Гіпотрон”, для корекції порушень вуглеводного обміну, стану кардіореспіраторної системи та стійкості

до гіпоксії у людей похилого віку із ПТГ також застосовували курсовий прийом кверцетину.

За результатами застосування кверцетину у людей похилого віку із ПТГ виявлено підвищення SpO_2 ($SpO_2 = (95,49 \pm 0,17) \%$ та $(96,31 \pm 0,16) \%$ до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$) та зсувів SpO_2 крові під час гіпоксичного впливу ($\Delta SpO_2 = (-17,34 \pm 0,12) \%$ та $(-16,74 \pm 0,13) \%$ до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$). Це свідчить про підвищення стійкості організму до гіпоксії після курсового застосування кверцетину у людей похилого віку із ПТГ.

Аналіз проведених досліджень дозволив з'ясувати, що курсовий прийом кверцетину призводив до зниження концентрації глюкози ($(4,56 \pm 0,11)$ ммоль/л та $(4,12 \pm 0,08)$ ммоль/л до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$), інсуліну ($(23,48 \pm 1,21)$ мкОд/мл та $(18,62 \pm 1,13)$ мкОд/мл до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$) в плазмі крові натще, зменшенню індексу НОМА-IR ($(4,46 \pm 0,26)$ та $(3,41 \pm 0,23)$ до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$) та зниженню концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години при СГТТ ($(9,03 \pm 0,27)$ ммоль/л та $(7,34 \pm 0,29)$ ммоль/л до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$). Це демонструє сприятливий вплив кверцетину на стан вуглеводного обміну у людей похилого віку із ПТГ. Це пояснюється його антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, зокрема, панкреатичних β -клітин, а також антигіпоксичним ефектом [232, 233, 234].

Курсовий прийом кверцетину сприяв зниженню САТ ($(129,8 \pm 1,1)$ мм рт. ст. та $(122,4 \pm 1,3)$ мм рт. ст. до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$) та ДАТ ($(87,4 \pm 1,2)$ мм рт. ст. та $(75,6 \pm 1,3)$ мм рт. ст. до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$), але не впливав на ЧСС у людей похилого віку із ПТГ. Поліпшення функціонування ССС у людей похилого віку за результатами використання

кверцетину може бути пояснено його антиоксидантними та метаболічними властивостями [232, 233, 234].

Використання кверцетину у людей похилого віку із ПТГ приводило до підвищення шкірного кровотоку (ОШШК у стані спокою = $(1,02 \pm 0,02)$ мл/хв \times 100 г та $(1,17 \pm 0,02)$ мл/хв \times 100 г до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$) та покращення вазомоторної функції ендотелію (максимальна ОШШК при постоклюзійній гіперемії = $(5,63 \pm 0,21)$ мл/хв \times 100 г та $(6,68 \pm 0,23)$ мл/хв \times 100 г до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$). Ефект кверцетину щодо шкірного кровотоку та судинорухової функції ендотелію у людей похилого віку з ПТГ пояснюється його впливом на процеси біосинтезу оксиду нітрогену [116, 234].

Аналіз проведених досліджень також виявив сприятливий вплив кверцетину на стан автономної нервової регуляції у людей похилого віку із ПТГ. Так, після курсового використання кверцетину у людей похилого віку з ПТГ знижувалась симпатична активність (LF/HF = $(1,48 \pm 0,05)$ та $(1,10 \pm 0,06)$ до та після курсового застосування кверцетину відповідно, $p < 0,05$). При цьому спостерігалась тенденція до збільшення тонуусу парасимпатичного відділу АНС.

Було цікаво оцінити вплив кверцетину на процес старіння у людей похилого віку із ПТГ. Для цього були проведені дослідження щодо впливу курсового застосування кверцетину на довжину теломер – ключового маркера старіння [214]. За результатами отриманих даних було встановлено, що застосування кверцетину сприяє зростанню довжини теломер лейкоцитів у людей похилого віку із ПТГ від $0,71$ ($0,63-0,82$) до $0,78$ ($0,68-0,85$), $p = 0,02$. Це свідчить про геропротекторну дію кверцетину. Разом з тим, після використання плацебо, довжина теломер у людей похилого віку із ПТГ не змінювалась: до лікування $0,77$ ($0,67-0,98$), після лікування $0,77$ ($0,67-0,84$), $p = 0,35$.

Проведені дослідження дозволили виявити різнобічні ефекти впливу кверцетину на людей похилого віку з ПТГ. Механізми його впливу можна подати у вигляді наступної схеми (рис. 7.1).

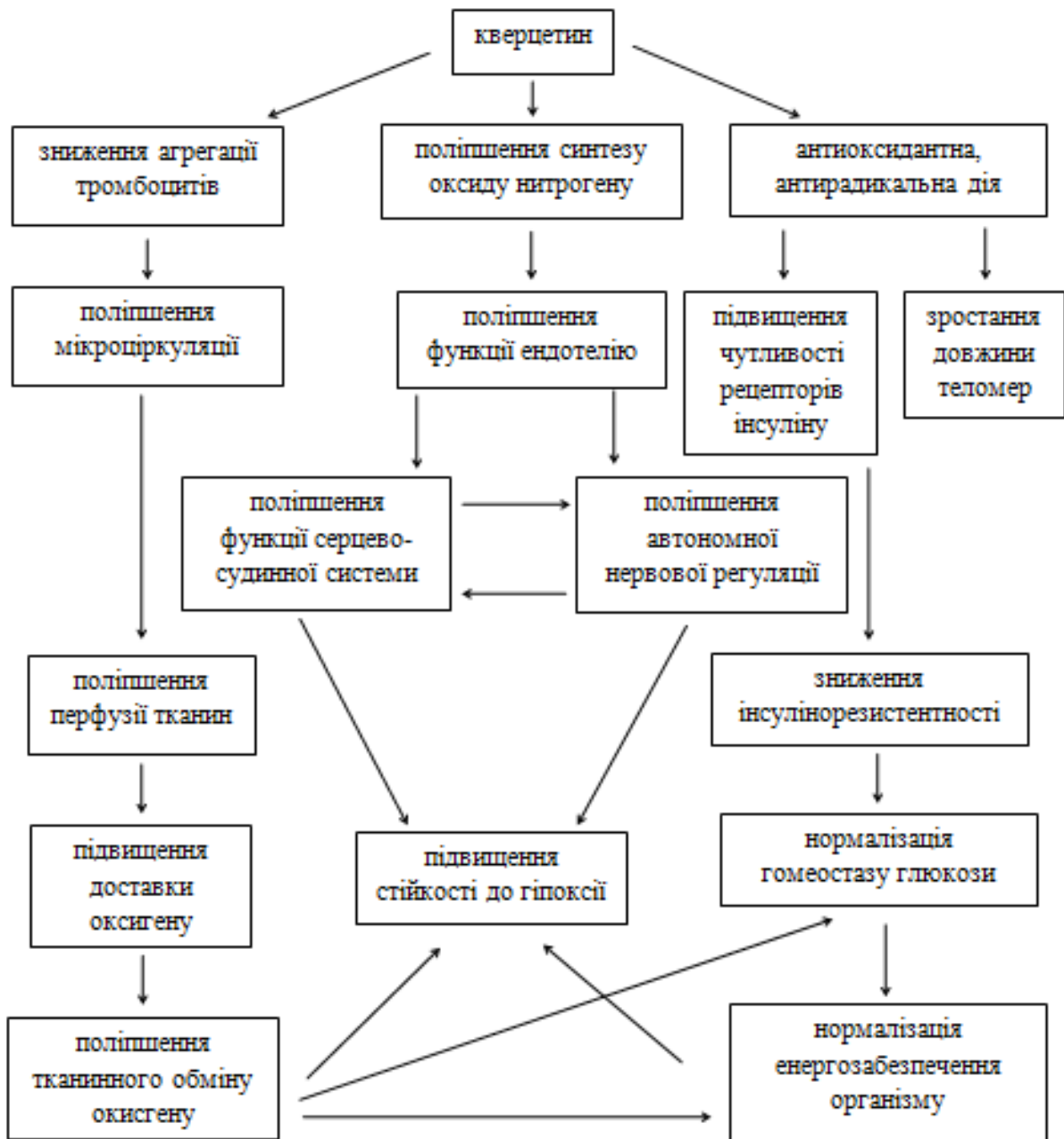


Рисунок 7.1 – Патогенетична схема впливу кверцетину при застосуванні у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози

Таким чином, проведені дослідження дозволили з'ясувати роль гіпоксії в порушенні гомеостазу глюкози та визначити особливості стану кардіореспіраторної системи у людей похилого віку із ПТГ. Також розроблено методи корекції порушень гомеостазу глюкози, стійкості організму до гіпоксії та стану кардіореспіраторної системи за допомогою ІНГТ і кверцетину у людей похилого віку із ПТГ. Крім того, встановлено вплив ІНГТ на генетичні оксигенчутливі маркери та з'ясовані геропротекторні властивості кверцетину у людей похилого віку із ПТГ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання - з'ясування механізмів впливу гіпоксії в порушенні гомеостазу глюкози при інсулінорезистентності на показники кардіореспіраторної системи у людей похилого віку із порушенням толерантності до глюкози, обґрунтування доцільності застосування та визначення ефективності інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань або кверцетину в корекції виявлених порушень.

1. У людей похилого віку із інсулінорезистентністю знижується стійкість організму до впливу гіпоксії, про що свідчить більш значне зниження сатурації крові киснем за умов дозованої гіпоксії ($\Delta SpO_2 = (-17,37 \pm 0,11) \%$ проти $(-15,00 \pm 0,14) \%$, $p < 0,05$). При цьому підвищений рівень глікемії корелює зі зниженням стійкості організму до впливу гіпоксії ($r = 0,42$, $p < 0,01$). Водночас зниження стійкості до гіпоксії значно частіше спостерігається при порушенні толерантності до глюкози у людей похилого віку ($68,9 \%$ проти $42,9 \%$, $p = 0,01$).

2. У людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози спостерігаються нижчі показники вазомоторної функції ендотелію мікросудин і підвищена активність симпатичної ланки автономної нервової системи в порівнянні із групою із збереженою толерантністю до глюкози.

3. За умов дозованої нормобаричної гіпоксії у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози відбуваються сприятливі зміни гомеостазу глюкози, які проявляються у вираженому зниженні концентрації глюкози (Δ концентрації глюкози/ $\Delta SpO_2 = 0,019 \pm 0,0002$) проти $(0,006 \pm 0,0003)$, $p < 0,05$) та у менш значному зниженні концентрації інсуліну (Δ концентрації інсуліну/ $\Delta SpO_2 = (0,48 \pm 0,002)$ проти $(0,69 \pm 0,003)$, $p < 0,05$) в плазмі крові по відношенню до зсувів сатурації крові киснем, зменшенні індексу інсулінорезистентності. За умов дозованої нормобаричної гіпоксії у них

знижується компенсаторна вентиляційна реакція, але зростає стресова реакція з боку симпатичної ланки автономної нервової та серцево-судинної систем. Вираженість цих змін при гіпоксії корелює із підвищенням рівня глікемії.

4. Одним із факторів зниження стійкості організму до впливу гіпоксії у людей похилого віку незалежно від толерантності до глюкози є низький рівень експресії мРНК HIF-1 α . Про це свідчить наявність кореляційного зв'язку між базовою експресією мРНК HIF-1 α та сатурацією крові киснем під час гіпоксії ($r = 0,67$; $p < 0,01$) у людей похилого віку із порушеною та збереженою толерантністю до глюкози.

5. Курсове застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань призводить до підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії, відновлення гомеостазу глюкози, покращення порушеної вазомоторної функції ендотелію мікросудин, а також нормалізації компенсаторних реакцій на гіпоксію з боку серцево-судинної системи, вентиляції, автономної нервової регуляції. Також у людей похилого віку, незалежно від стану толерантності до глюкози, застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань призводить до зростання експресії мРНК HIF-1 α . При цьому у людей з порушеною толерантністю до глюкози зростання експресії мРНК HIF-1 α є більшим і зберігається протягом місяця.

6. Курсове застосування кверцетину у людей похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози призводить до покращення гомеостазу глюкози, підвищення стійкості організму до впливу гіпоксії, покращення функціонування серцево-судинної системи, вазомоторної функції ендотелію мікросудин, автономної нервової регуляції та проявляє геропротекторний ефект, що проявляється подовженням довжини теломер лейкоцитів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для корекції порушень гомеостазу глюкози та кардіореспіраторної системи, підвищення стійкості організму до гіпоксії людям похилого віку доцільно рекомендувати курсове застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань. Курс інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань повинен становити 10 сеансів, які слід проводити 1 раз на дві доби. Сеанс кожного тренування складається із 5 циклів, кожний цикл включає 5-хвилинний період дихання гіпоксичною сумішшю (12 % кисню, 88 % азоту) і 5-хвилинний період дихання атмосферним повітрям.

2. У випадках, коли неможливо застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (відсутність апарату “Гіпотрон”, незадовільна переносимість гіпоксії, протипоказання до проведення гіпоксичних тренувань) для корекції порушень гомеостазу глюкози та кардіореспіраторної системи, підвищення стійкості організму до гіпоксії людям похилого віку із порушеною толерантністю до глюкози доцільно пероральне застосування кверцетину в дозі 240 мг на добу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circ Res.* 2018 Sep 14;123(7):886-904. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806.
2. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019 Apr 27;6(2):19. doi: 10.3390/jcdd6020019.
3. Gonzalez FJ, Xie C, Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Dec;15(1):21-32. doi: 10.1038/s41574-018-0096-z.
4. Eik WF, Marcon SS, Krupek T, Previdelli IT, Pereira OC, Silva MA, Bazotte RB. Blood levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines during an oral glucose tolerance test in patients with symptoms suggesting reactive hypoglycemia. *Braz J Med Biol Res.* 2016 Jul 11;49(8):e5195. doi: 10.1590/1414-431X20165195.
5. Lempesis IG, van Meijel RL, Manolopoulos KN, Goossens GH. Oxygenation of adipose tissue: a human perspective. *Acta Physiol.* 2020;228(1):e13298.
6. Nyengaard JR, Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Interactions between hyperglycemia and hypoxia: implications for diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2004 Nov;53(11):2931-8. doi: 10.2337/diabetes.53.11.2931.
7. Vogel M, Blaak E, Goossens G. Moderate hypoxia exposure: a novel strategy to improve glucose metabolism in humans? *EMJ Diabet.* 2015;3(1):73-79.
8. Kolchynska A. Mechanisms of action of traditional and non-traditional means for improving aerobic performance of athletes. *Science in Olympic Sport.* 2019;3:145-150.
9. Morishima T, Kurihara T, Hamaoka T, Goto K. Whole body, regional fat accumulation, and appetite-related hormonal response after hypoxic training. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014 Mar;34(2):90-7. doi: 10.1111/cpf.12069.

10. Choi NH, Jeong SM, Hun GH, Kim JI. Quercetin ameliorates insulin sensitivity and liver steatosis partly by increasing adiponectin expression in ob/ob mice. *Food Sci Biotechnol*. 2015 Feb;24(1):273-9.

11. Srinivasan P, Vijayakumar S, Kothandaraman S, Palani M. Anti-diabetic activity of quercetin extracted from *Phyllanthus emblica* L. fruit: In silico and in vivo approaches. *J Pharm Anal*. 2018 Apr;8(2):109-18. doi: 10.1016/j.jpha.2017.10.005.

12. Mansor LS, Mehta K, Aksentijevic D, Carr CA, Lund T, Cole MA, et al. Increased oxidative metabolism following hypoxia in the type 2 diabetic heart, despite normal hypoxia signalling and metabolic adaptation. *J Physiol*. 2016 Jan 15;594(2):307-20. doi: 10.1113/JP271242.

13. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження Глобального тягача хвороб у 2019 році [Інтернет]. 2021 Січ 04 [цитовано 2022 Квіт 20]. Доступно: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainsiv-visnovki-z-doslidzhennya>

14. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

15. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014 Dec;46(8):684-92. doi: 10.3109/07853890.2014.955051.

16. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimaki M, Tabak A, Jørgensen ME, et al. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II Study. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4):899-906. doi: 10.2337/dc17-2530.

17. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101. doi:10.1155/2017/7839101.

18. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(31):2444-52. doi: 10.1093/eurheartj/eh142.
19. Ferreira JV. Diabetes, hypoxia and cardiovascular disease: From molecular mechanism to treatment. *Rev Port Cardiol*. 2017 May;36(5):375-6. doi: 10.1016/j.repc.2017.03.003.
20. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Can J Cardiol*. 2021 May;37(5):733-743. doi: 10.1016/j.cjca.2021.02.009.
21. Gruden G, Giunti S, Barutta F, Chaturvedi N, Witte DR, Tricarico M, Fuller JH, Cavallo Perin P, Bruno G. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):125-7. doi: 10.2337/dc11-1739.
22. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 May;10(5):293-302. doi: 10.1038/nrendo.
23. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec;127(S 01):S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078.
24. Prystupa K, Renklint R, Chninou Y, Otten J, Fritsche L, Hoerber S, Peter A, Birkenfeld AL, Fritsche A, Heni M, Wagner R. Comprehensive validation of fasting-based and oral glucose tolerance test-based indices of insulin secretion against gold standard measures. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Sep;10(5):e002909. doi: 10.1136/bmjdr-2022-002909.
25. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.

26. Kim JY, Bacha F, Tfayli H, Michaliszyn SF, Yousuf S, Arslanian S. Adipose Tissue Insulin Resistance in Youth on the Spectrum From Normal Weight to Obese and From Normal Glucose Tolerance to Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Feb;42(2):265-272. doi: 10.2337/dc18-1178.

27. Liu L, Wang F, Gracely EJ, Moore K, Melly S, Zhang F, Sato PY, Eisen HJ. Burden of Uncontrolled Hyperglycemia and Its Association with Patients Characteristics and Socioeconomic Status in Philadelphia, USA. *Health Equity*. 2020 Dec 30;4(1):525-532. doi: 10.1089/heq.2020.0076.

28. Chin JA, Sumpio BE. Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: diagnosis and management. *Clin Podiatr Med Surg*. 2014 Jan;31(1):11-26. doi: 10.1016/j.cpm.2013.09.001.

29. Succurro E, Miceli S, Fiorentino TV, Sciacqua A, Perticone M, Andreozzi F, Sesti G. Sex-specific differences in left ventricular mass and myocardial energetic efficiency in non-diabetic, pre-diabetic and newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Mar 6;20(1):60. doi: 10.1186/s12933-021-01248-z.

30. Salabei JK, Lorkiewicz PK, Mehra P, Gibb AA, Haberzettl P, Hong KU, Wei X, Zhang X, Li Q, Wysoczynski M, Bolli R, Bhatnagar A, Hill BG. Type 2 Diabetes Dysregulates Glucose Metabolism in Cardiac Progenitor Cells. *J Biol Chem*. 2016 Jun 24;291(26):13634-48. doi: 10.1074/jbc.M116.722496.

31. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019 May 9;5:5. doi: 10.1186/s40842-019-0080-0.

32. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. . Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* (2019) 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.

33. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* [Internet]. 10th ed. 2021 [cited 2022 Apr 20]. 135 p. Available from:

https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf

34. Le S, Zhang Y, Voutilainen A, Tan X, Laukkanen J, Wang C, Cheng S. Differences in cardiometabolic risk profiles between Chinese and Finnish older adults with glucose impairment and central obesity. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jul;45(7):1427-1437. doi: 10.1007/s40618-022-01777-8.

35. Malone JJ, Hansen BC. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? *Pediatr Diabetes*. 2019 Feb;20(1):5-9. doi: 10.1111/pedi.12787.

36. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Mar-Apr;13(2):1165-1172. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.040.

37. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Ищук ВА, Чиждова ВП, Антонюк-Щеглова ИА, Бондаренко ЕВ, и др. Инсулинорезистентность как фактор ускоренного старения организма. *Проблемы старения и долголетия*. 2012;21(3):357-67.

38. Johansson P, Svensson E, Alehagen U, Jaarsma T, Broström A. The contribution of hypoxia to the association between sleep apnoea, insomnia, and cardiovascular mortality in community-dwelling elderly with and without cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015;14(3):222-231. doi:10.1177/1474515114524072.

39. Shekhar S, Wang S, Mims PN, Gonzalez-Fernandez E, Zhang C, He X, et al. Impaired cerebral autoregulation-A common neurovascular pathway in diabetes may play a critical role in diabetes-related Alzheimer's disease. *Curr Res Diabetes Obes J*. 2017 Jun;2(3):555587.

40. Simm A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease. *J Proteomics*. 2013 Oct 30;92:248-59. doi: 10.1016/j.jprot.2013.05.012.

41. Bucala R. Diabetes, aging, and their tissue complications. *J Clin Invest*. 2014 May;124(5):1887-8. doi: 10.1172/JCI75224.

42. Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, Santibañez JF. Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies 2016. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4310469. doi: 10.1155/2017/4310469.
43. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Dec;70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.01.
44. Scheen AJ, Paquot N, Bauduceau B. Le diabète du sujet âgé: du défi épidémiologique á une approche personnalisée [Diabetes mellitus in the elderly: from the epidemiological challenge to a personalized approach]. *Rev Med Liege*. 2014 May-Jun;69(5-6):323-8.
45. Su X, Li JH, Gao Y, Chen K, Gao Y, Guo JJ, Shi M, Zou X, Xu W, Zhao LB, Wang H, Wang Y, Liu J, Xu H, Kong X, Lin J, Qian X, Han J, Liu L. Impact of obstructive sleep apnea complicated with type 2 diabetes on long-term cardiovascular risks and all-cause mortality in elderly patients. *BMC Geriatr*. 2021 Sep 25;21(1):508. doi: 10.1186/s12877-021-02461-x. PMID: 34563134; PMCID: PMC8466658.
46. Zhuang Y, Ma QH, Pan CW, Lu J. Health-related quality of life in older Chinese patients with diabetes. *PLoS One*. 2020 Feb 27;15(2):e0229652. doi: 10.1371/journal.pone.0229652.
47. Zeyfang A, Wernecke J, Bahrmann A. Diabetes Mellitus at an Elderly Age. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021 Aug;129(S 01):S20-S26. doi: 10.1055/a-1284-6023.
48. Pazos-Couselo M, Portos-Regueiro C, González-Rodríguez M, Manuel García-Lopez J, Alonso-Sampredro M, Rodríguez-González R, Fernández-Merino C, Gude F. Aging of glucose profiles in an adult population without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jun;188:109929. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109929.
49. Gerber PA, Rutter GA. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Apr 1;26(10):501-18. doi: 10.1089/ars.2016.6755.
50. Gardiner CM. NK cell metabolism. *J Leukoc Biol*. 2019 Jun;105(6):1235-1242. doi: 10.1002/JLB.MR0718-260R.

51. Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021 Apr;64(4):709-716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z.
52. Ibrahim MA, Annam RE, Sepah YJ, Luu L, Bittencourt MG, Jang HS, Lemaillet P, Munoz B, Duncan DD, West S, Nguyen QD, Ramella-Roman JC. Assessment of oxygen saturation in retinal vessels of normal subjects and diabetic patients with and without retinopathy using Flow Oximetry System. *Quant Imaging Med Surg*. 2015 Feb;5(1):86-96. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2014.11.26.
53. Peng W, Li K, Yan AF, Shi Z, Zhang J, Cheskin LJ, Hussain A, Wang Y. Prevalence, Management, and Associated Factors of Obesity, Hypertension, and Diabetes in Tibetan Population Compared with China Overall. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 19;19(14):8787. doi: 10.3390/ijerph19148787.
54. Lecoultre V, Peterson CM, Covington JD, Ebenezer PJ, Frost EA, Schwarz J-M, et al. Ten nights of moderate hypoxia improves insulin sensitivity in obese humans. *Diabetes Care*. 2013;36(12):e197–8.
55. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 29;55(9):546. doi: 10.3390/medicina55090546.
56. WHO. Global report on diabetes [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/909883/retrieve>
57. Sussman JB, Kent DM, Nelson JP, Hayward RA. Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program. *BMJ*. 2015 Feb 19;350:h454. doi: 10.1136/bmj.h454.
58. Wei JP, Wang QH, Zheng HJ, Wei F. Research Progress on Non-Drug Treatment for Blood Glucose Control of Type 2 Diabetes Mellitus. *Chin J Integr Med*. 2018 Oct;24(10):723-727. doi: 10.1007/s11655-018-2844-2.
59. Yin Y, Tu Y, Zhao M, Tang W. Effectiveness and cost-effectiveness of non-pharmacological interventions among chinese adults with prediabetes: a protocol for network meta-analysis and CHIME-modeled cost-effectiveness analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 31;19(3):1622. doi: 10.3390/ijerph19031622.

60. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, et al. Effects of exercise training alone vs a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(10):2088-2098. doi:10.1007/s00125-016-4051-z

61. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD005270. doi: 10.1002/14651858.CD005270.

62. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2012;379(9833):2243-2251. doi:10.1016/S0140-6736(12)60525-X .

63. Beulens J, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, Vos RC. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Dec;26(2_suppl):47-54. doi: 10.1177/2047487319880041.

64. Sarwer DB, Lavery M, Spitzer JC. A review of the relationships between extreme obesity, quality of life, and sexual function. *Obes Surg*. 2012 Apr;22(4):668-76. doi: 10.1007/s11695-012-0588-1.

65. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov;4(11):913-921. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.

66. Mackenzie R, Elliott B, Maxwell N, Brickley G, Watt P. The effect of hypoxia and work intensity on insulin resistance in type 2 diabetes. *JClinEndocrinolMetab*. 2012 Jan;97(1):155-62. doi: 10.1210/jc.2011-1843.

67. Baillieul S, Brugniaux J. Into thin air – Entraînement en altitude et conditionnement hypoxique: du sportif au malade [Into thin air - Altitude training and hypoxic conditioning: From athlete to patient]. *Rev Mal Respir*. 2021 Apr;38(4):404-417. French. doi: 10.1016/j.rmr.2021.02.066.

68. Faiss R, Girard O, Millet GP. Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. *Br J Sports Med.* 2013 Dec;47 Suppl 1(Suppl 1):i45-50. doi: 10.1136/bjsports-2013-092741.

69. Robach P, Bonne T, Flück D, Bürgi S, Toigo M, Jacobs RA, Lundby C. Hypoxic training: effect on mitochondrial function and aerobic performance in hypoxia. *Med Sci Sports Exerc.* 2014 Oct;46(10):1936-45. doi: 10.1249/MSS.0000000000000321.

70. Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Burtscher M, Martínez-Guardado I, Timon R, Brazo-Sayavera J, Olcina G. High-Intensity Interval Training in Normobaric Hypoxia Leads to Greater Body Fat Loss in Overweight/Obese Women than High-Intensity Interval Training in Normoxia. *Front Physiol.* 2018 Feb 7;9:60. doi: 10.3389/fphys.2018.00060.

71. Jung WS, Kim SW, Park HY. Interval Hypoxic Training Enhances Athletic Performance and Does Not Adversely Affect Immune Function in Middle- and Long-Distance Runners. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 16;17(6):1934. doi: 10.3390/ijerph17061934.

72. Асанов ЕО, Сліпченко ВГ, Полягушко ЛГ, Діба ІА., Осмак ЄД, укладачі. Застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у хворих похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень: метод. рек. Київ: КПІ ім. І. Сікорського: Політехніка; 2017. 25 с.

73. Faiss R, Leger B, Vesin JM, Fournier PE, Egge IY, Deriaz O, et al. Significant molecular and systemic adaptations after repeated sprint training in hypoxia. *PLoS One.* 2013;8(2):e56522. doi: 10.1371/journal.pone.0056522.

74. Raghuraman G, Prabhakar NR, Kumar GK. Differential regulation of tyrosine hydroxylase by continuous and intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 2012;758:381-5. doi: 10.1007/978-94-007-4584-1_51.

75. Samaja M, Milano G. Editorial – hypoxia and reoxygenation: from basic science to bedside. *Front Pediatr.* 2015 Oct 19;3:86. doi: 10.3389/fped.2015.00086.

76. Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieul S. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *FrontPediatr*. 2015 Jun 22;3:58. doi: 10.3389/fped.2015.00058.

77. Березовский В.А. Цветок Гильгамеша. Природная и инструментальная оротерапия (очерки о горах и их влиянии на организм человека) / В.А.Березовский. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2012. – 304 с.

78. Сосновський ВВ, Пастухова ВА. Адаптація організму людини до гіпоксії. *Вісник Черкаського університету. Серія «Біологічні науки»*. 2017;1:97-106.

79. Tekin D, Chou E, Xi L. Intermittent hypoxia and atherosclerosis. *Intermittent hypoxia and human diseases*. Springer, UK; 2012. p. 29-45. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4471-2906-6>

80. Raffay TM, Martin RJ. Intermittent hypoxia and bronchial hyperreactivity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Apr;25(2):101073. doi: 10.1016/j.siny.2019.101073.

81. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Nov 15;307(10):R1181-97. doi: 10.1152/ajpregu.00208.2014.

82. Іщук ВО. Безпечність та ефективність інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань при лікуванні літніх хворих на ішемічну хворобу серця. *Журнал АМН України*. 2007;13(2):374-384.

83. Осьмак ЕД, Асанов ЭО. Вегетативная регуляция при психоэмоциональном стрессе в условиях гипоксии у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением: влияние гипоксических тренировок. *Лікарська справа*. 2014;5-6:100-105.

84. Asanov EO, Dyba IA, Asanova SO, Holubova JI, Belikova MV. Hypoxia resistance among the aged patients with chronic obstructive lung disease: possibilities of using hypoxic trains. *Ageing & Longevity*. 2020;1:11-17.

85. Asanov EO, Duzhak GV, Golubova YI, Dyba IA, Asanova SO. Application of hypoxic training in elderly patients with COPD: impact on the state of microcirculation. *GMN*. 2021;9:81-86.
86. Burtscher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review. *Aging Dis*. 2013 Dec 5;5(4):274-80. doi: 10.14336/AD.2014.0500274.
87. Verges S, Chambellan A. L'altitude: un modèle unique de compréhension des effets de l'hypoxie [Altitude: A unique model for understanding the effects of hypoxia]. *Rev Mal Respir*. 2021;38(4):331-333. doi:10.1016/j.rmr.2021.03.009
88. Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Elliott B, Brickley G, Watt P. Intermittent exercise with and without hypoxia improves insulin sensitivity in individuals with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):E546-55. doi: 10.1210/jc.2011-2829.
89. Brinkmann C, Bloch W, Brixius K. Exercise during short-term exposure to hypoxia or hyperoxia - novel treatment strategies for type 2 diabetic patients?! *Scand J Med Sci Sports*. 2018 Feb;28(2):549-564. doi: 10.1111/sms.12937.
90. Mekjavic IB, Amon M, Kölegård R, et al. The Effect of Normobaric Hypoxic Confinement on Metabolism, Gut Hormones, and Body Composition. *Front Physiol*. 2016;7:202. Published 2016 Jun 2. doi:10.3389/fphys.2016.00202
91. De Groote E, Deldicque L. Is Physical Exercise in Hypoxia an Interesting Strategy to Prevent the Development of Type 2 Diabetes? A Narrative Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Aug 11;14:3603-3616. doi: 10.2147/DMSO.S322249.
92. Zheng X, Qi Y, Bi L, Shi W, Zhang Y, Zhao D, Hu S, Li M, Li Q. Effects of Exercise on Blood Glucose and Glycemic Variability in Type 2 Diabetic Patients with Dawn Phenomenon. *Biomed Res Int*. 2020 Feb 21;2020:6408724. doi: 10.1155/2020/6408724.
93. Roberts S, Barry E, Craig D, Airoidi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open*. 2017 Nov 15;7(11):e017184. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017184.

94. Winkler G. [Metformin – new data for an “old”, but efficient, safe and reliable antidiabetic drug]. *OrvHetil.* 2016 Jun 5;157(23):882-91. Hungarian. doi: 10.1556/650.2016.30485.
95. Jones GR, Molloy MP. Metformin, Microbiome and Protection Against Colorectal Cancer. *Dig Dis Sci.* 2021 May;66(5):1409-1414. doi: 10.1007/s10620-020-06390-4.
96. Шатилю ВБ, Антонюк-Щеглова ІА, Бодак ЕМ, Іщук ВО, Бондаренко ОВ, Наскалова СС. Комплексний коригувальний вплив мелатоніну на прояви метаболічного синдрому у хворих похилого віку. *Кровообіг та гемостаз.* 2013;(1):5-12.
97. Karadas O, Ozpinar N, Bilgic E, Ozcelik F, Karadas S. The physiological and lifespan alterations in *Caenorhabditis elegans* exposed to different dosages of melatonin. *Pak J Pharm Sci.* 2019 Mar;32(2):625-630.
98. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018 Aug;45(8):755-766. doi: 10.1111/1440-1681.12942.
99. Eid HM, Haddad PS. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms. *Curr Med Chem.* 2017;24(4):355-64. doi: 10.2174/0929867323666160909153707.
100. Malavolta M, Pierpaoli E, Giacconi R, Costarelli L, Piacenza F, Basso A, et al. Pleiotropic effects of tocotrienols and quercetin on cellular senescence: introducing the perspective of senolytic effects of phytochemicals. *Curr Drug Targets.* 2016;17(4):447-59. doi: 10.2174/1389450116666150907105104.
101. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J.* 2016 Dec 15;473(24):4527-4550. doi: 10.1042/BCJ20160503C.
102. Rueggsegger GN, Creo AL, Cortes TM, Dasari S, Nair KS. Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states. *J Clin Invest.* 2018 Aug 31;128(9):3671-3681. doi: 10.1172/JCI120843.

103. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018 Jan;100:1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.

104. Jasenovc T, Radosinska D, Kollarova M, Balis P, Ferenczyova K, Kalocayova B, et al. Beneficial effect of quercetin on erythrocyte properties in type 2 diabetic rats. *Molecules*. 2021 Aug 11;26(16):4868. doi: 10.3390/molecules26164868.

105. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*. 2019 Mar 21;24(6):1123. doi: 10.3390/molecules24061123.

106. Baghel SS, Shrivastava N, Baghel RS, Agrawal P, Rajput S. A review of quercetin: antioxidant and anticancer properties. *World J Pharm Pharm Sci*. 2012 Jan;1(1):146-60.

107. Granado-Serrano AB, Martin MA, Bravo L, Goya L, Ramos S. Quercetin modulates Nrf2 and glutathione-related defenses in HepG2 cells: Involvement of p38. *Chem Biol Interact*. 2012 Jan 25;195(2):154-64. doi: 10.1016/j.cbi.2011.12.005.

108. Cheng SC, Huang WC, S Pang JH, Wu YH, Cheng CY. Quercetin Inhibits the Production of IL-1 β -Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines in ARPE-19 Cells via the MAPK and NF- κ B Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 17;20(12):2957. doi: 10.3390/ijms20122957.

109. Spagnuolo C, Moccia S, Russo GL. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *Eur J Med Chem*. 2018 Jun 10;153:105-15. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.001.

110. Septembre-Malaterre A, Boumendjel A, Seteyen AS, Boina C, Gasque P, Guiraud P, Sélambarom J. Focus on the high therapeutic potentials of quercetin and its derivatives. *Phytomed Plus*. 2022 Feb;2(1):100220. doi: 10.1016/j.phyplu.2022.100220.

111. Itou H, Toyota R, Takeda M. Phytochemical quercetin alleviates hyperexcitability of trigeminal nociceptive neurons associated with inflammatory

hyperalgesia comparable to NSAIDs. *Mol Pain*. 2022 Apr;18:17448069221108971. doi: 10.1177/17448069221108971.

112. Marefati N, Ghorani V, Shakeri F, Boskabady M, Kianian F, Rezaee R, Boskabady MH. A review of anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Allium cepa* and its main constituents. *Pharm Biol*. 2021 Dec;59(1):287-302. doi: 10.1080/13880209.2021.1874028.

113. Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2021 Oct;35(10):5352-5364. doi: 10.1002/ptr.7144.

114. Hamilton KE, Rekman JF, Gunnink LK, Busscher BM, Scott JL, Tidball AM, et al. Quercetin inhibits glucose transport by binding to an exofacial site on GLUT1. *Biochimie*. 2018 Aug;151:107-14. doi: 10.1016/j.biochi.2018.05.012.

115. Dhanya R, Arya AD, Nisha P, Jayamurthy P. Quercetin, a lead compound against type 2 diabetes ameliorates glucose uptake via AMPK pathway in skeletal muscle cell line. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 8;8:336. doi: 10.3389/fphar.2017.00336.

116. Soltesova-Prnova M, Milackova I, Stefek M. 3'-O-(3-Chloropivaloyl)quercetin, α -glucosidase inhibitor with multi-targeted therapeutic potential in relation to diabetic complications. *Chem Papers*. 2016;70(11):1439-44.

117. Er F, Zorba E, Günay M, Koz M, Yılmaz C, Paşaoğlu ÖT, Türközkan N. Effect of Exercise and Quercetin in Rats with Metabolic Syndrome Induced with Fructose. *Metab Syndr Relat Disord*. 2022 Feb;20(1):57-66. doi: 10.1089/met.2021.0010.

118. Ansari P, Choudhury ST, Seidel V, Rahman AB, Aziz MA, Richi AE, Rahman A, Jafrin UH, Hannan JMA, Abdel-Wahab YHA. Therapeutic Potential of Quercetin in the Management of Type-2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022 Jul 28;12(8):1146. doi: 10.3390/life12081146.

119. Shi GJ, Li Y, Cao QH, Wu HX, Tang XY, Gao XH, et al. In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jan;109:1085-99. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.130.

120. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317.

121. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.

122. Коркушко ОВ, Лішневська ВЮ, Дужак ГВ, винахідники; Інститут геронтології АМНУ, патентовласник. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку. Патент України № 46415 А. 2002 Трав 15.

123. Botsva N, Naishtetik I, Khimion L, Chernetchenko D. Predictors of aging based on the analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 Nov;40(11):1269-1278. doi: 10.1111/pace.13180.

124. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009 Feb;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027.

125. Москаленко ВФ. Біостатистика. К.: КНИГА ПЛЮС; 2009. 184 с

126. Ikram MA, Brusselle G, Ghanbari M, Goedegebure A, Ikram MK, Kavousi M, Kieboom BCT, Klaver CCW, de Kneegt RJ, Luik AI, Nijsten TEC, Peeters RP, van Rooij FJA, Stricker BH, Uitterlinden AG, Vernooij MW, Voortman T. Objectives, design and main findings until 2020 from the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2020 May;35(5):483-517. doi: 10.1007/s10654-020-00640-5.

127. Shakeri H, Lemmens K, Gevaert AB, De Meyer GRY, Segers VFM. Cellular senescence links aging and diabetes in cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Sep 1;315(3):H448-H462. doi: 10.1152/ajpheart.00287.2018.
128. Bloomgarden Z, Ning G. Diabetes and aging. *J Diabetes*. 2013 Dec;5(4):369-71. doi: 10.1111/1753-0407.12086.
129. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018 Sep;9(5):991-997. doi: 10.1111/jdi.12823.
130. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045.
131. Fontaine-Delaruelle C, Viart-Ferber C, Luyton C, Couraud S. Fonction pulmonaire du patient diabétique [Lung function in patients with diabetes mellitus]. *Rev Pneumol Clin*. 2016 Feb;72(1):10-6. French. doi: 10.1016/j.pneumo.2015.03.010.
132. Lee JH, Lee HS, Lee YJ. Lung function as a predictor of incident type 2 diabetes in community-dwelling adults: A longitudinal finding over 12 years from the Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Metab*. 2020 Oct;46(5):392-399. doi: 10.1016/j.diabet.2019.12.005.
133. Valli A, Harris AL, Kessler BM. Hypoxia metabolism in ageing. *Aging (Albany NY)*. 2015 Jul;7(7):465-6. doi: 10.18632/aging.100782.
134. Чижова ВП Вікові зміни обміну глюкози та особливості розвитку інсулінорезистентності при старінні. *Проблеми ендокринної патології*. 2018;3:24-37.
135. Polak J, Shimoda LA, Drager LF, Udem C, McHugh H, Polotsky VY, et al. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL/6/J mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep*. 2013 Oct 1;36(10):1483-90; 1490A-1490B. doi: 10.5665/sleep.3040.
136. Doumit J, Prasad B. Sleep apnea in type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2016 Feb;29(1):14-9. doi: 10.2337/diaspect.29.1.14.

137. Craven CL, Sae-Huang M, Hoskote C, Watkins LD, Reddy U, Toma AK. Relationship between Brain Tissue Oxygen Tension and Transcranial Doppler Ultrasonography. *World Neurosurg.* 2021 May;149:e942-e946. doi: 10.1016/j.wneu.2021.01.070.

138. Leão LL, Tangen G, Barca ML, Engedal K, Santos SHS, Machado FSM, de Paula AMB, Monteiro-Junior RS. Does hyperglycemia downregulate glucose transporters in the brain? *Med Hypotheses.* 2020 Jun;139:109614. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109614.

139. Gabryelska A, Karuga FF, Szmyd B, Białasiewicz P. HIF-1 α as a Mediator of Insulin Resistance, T2DM, and Its Complications: Potential Links With Obstructive Sleep Apnea. *Front Physiol.* 2020 Sep 9;11:1035. doi: 10.3389/fphys.2020.01035.

140. Tahrani AA. Diabetes and sleep apnea. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti KGMM, editors-in-chief. *International textbook of diabetes mellitus.* 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2015. p. 316-36.

141. Cao L, Mao C, Li S, Zhang Y, Lv J, Jiang S, et al. Hepatic insulin signaling changes: possible mechanism in prenatal hypoxia-increased susceptibility of fatty liver in adulthood. *Endocrinology.* 2012 Oct;153(10):4955-65. doi: 10.1210/en.2012-1349.

142. Yeo EJ. Hypoxia and aging. *Exp Mol Med.* 2019 Jun 20;51(6):1-15. doi: 10.1038/s12276-019-0233-3.

143. Wei Y, Giunta S, Xia S. Hypoxia in Aging and Aging-Related Diseases: Mechanism and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 25;23(15):8165. doi: 10.3390/ijms23158165.

144. Асанов ЕО, Голубова ЮІ, ДИба ІА, Асанова СО. Особливості стійкості до гіпоксії у хворих похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. пульмонол. журн.* 2021;29(3):36-40.

145. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron Respir Dis.* 2012 Feb;9(1):63-7. Doi: 10.1177/1479972311433766.

146. LaManna JC. Cerebral Angioplasticity: The Anatomical Contribution to Ensuring Appropriate Oxygen Transport to Brain. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1072:3-6. doi: 10.1007/978-3-319-91287-5_1.

147. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1;6(1):a009191. doi: 10.1101/cshperspect.a009191.

148. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8152-61. doi: 10.1002/jcp.27603.

149. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Apr 18;69(15):1952-67. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.064.

150. Hoigné-Perret P. Herzpatient und Höhe: Welcher Herzpatient darf den Ausflug in die Höhe wagen? [Heart patient and height: Can my patient with cardiovascular disease travel to high altitude?]. *Ther Umsch.* 2017;74(10):549-52. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000955.

151. Stenbridge M, Ainslie PN, Boulet LM, Anholm J, Subedi P, Tymko MM, Willie CK, Cooper SM, Shave R. The independent effects of hypovolaemia and pulmonary vasoconstriction on ventricular function and exercise capacity during acclimatisation to 3800 m. *J Physiol.* 2019 Feb;597(4):1059-72. doi: 10.1113/JP275278.

152. Stickland MK. Getting to the heart of the matter: understanding cardiovascular limitations at high altitude. *J Physiol.* 2019 Feb;597(4):987. doi: 10.1113/JP276345.

153. Ординський ЮМ, Денефіль ОВ. Зміни біохімічних показників і функціональної активності серця високо-і низькостійких до гострої гіпоксичної гіпоксії щурів різної статі при іммобілізаційному стресі. *Медична та клінічна хімія.* 2018;20(3):138-44.

154. Lhuissier FJ, Canouï-Poitaine F, Richalet JP. Ageing and cardiorespiratory response to hypoxia. *J Physiol.* 2012 Nov 1;590(21):5461-74. doi: 10.1113/jphysiol.2012.238527. Epub 2012 Aug 20.

155. Войнаровська ГП. Стійкість до гіпоксії та прогнозування тривалості життя у хворих на ішемічну хворобу серця старшого віку. *Здобутки клініч. і експерим. медицини.* 2020;(3):50-60.

156. Ramalho AR, Toscano A, Pereira P, Giraó H, Gonçalves L, Marques C. Hyperglycemia-induced degradation of HIF-1 α contributes to impaired response of cardiomyocytes to hypoxia. *Rev Port Cardiol.* 2017 May;36(5):367-73. doi: 10.1016/j.repc.2016.09.018.

157. Jacob M, Chappell D, Becker BF. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Crit Care.* 2016 Oct 21;20(1):319. doi: 10.1186/s13054-016-1485-0.

158. Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Apr 18;17(1):57. doi: 10.1186/s12933-018-0703-2.

159. Yang C, Weiss AS, Tarakanova A. Changes in elastin structure and extensibility induced by hypercalcemia and hyperglycemia. *Acta Biomater.* 2022 Mar 30:S1742-7061(22)00180-5. doi: 10.1016/j.actbio.2022.03.041.

160. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31;17(1):121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.

161. He ZZ, Ma SQ, Deng L, Wang H, Li XH, Xu Y. Microcirculation characteristics and humoral factors of healthy people from different populations at high altitude (4 100 m)]. *Sheng Li Xue Bao.* 2021 Dec 25;73(6):917-25. Chinese.

162. Bahremand M, Shahebrahimi K, Seyed F, Montazeri N. Relationship between changes in heart rate variability indices and blood glucose control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Revista Latinoamericana de Hipertension.* 2019;14(3):328-31.

163. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018 Oct-Dec;14(4):251-6. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
164. Rastović M, Srdić-Galić B, Barak O, Stokić E, Polovina S. Aging, heart rate variability and metabolic impact of obesity. *Acta Clin Croat*. 2019 Sep;58(3):430-8. doi: 10.20471/acc.2019.58.03.05.
165. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):671-82. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066.
166. Hara M, Fowler JL, Bell GI, Philipson LH. Resting beta-cells - A functional reserve? *Diabetes Metab*. 2016 Jun;42(3):157-61. doi: 10.1016/j.diabet.2016.01.001.
167. Sander M. Does the Sympathetic Nervous System Adapt to Chronic Altitude Exposure? *Adv Exp Med Biol*. 2016;903:375-93. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_25.
168. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108078. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108078.
169. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019 May 7;29(5):1028-44. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
170. Teich T, Zaharieva DP, Riddell MC. Advances in Exercise, Physical Activity, and Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Feb;21(S1):S112-S122. doi: 10.1089/dia.2019.2509.
171. Chang CR, Russell BM, Dempsey PC, Christie HE, Campbell MD, Francois ME. Accumulating Physical Activity in Short or Brief Bouts for Glycemic Control in Adults With Prediabetes and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020 Dec;44(8):759-67. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.10.013.
172. Fleg JL. Aerobic exercise in the elderly: a key to successful aging. *Discov Med*. 2012 Mar;13(70):223-8.

173. Luo B, Li Y, Zhu M, Cui J, Liu Y, Liu Y. Intermittent Hypoxia and Atherosclerosis: From Molecular Mechanisms to the Therapeutic Treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Aug 3;2022:1438470. doi: 10.1155/2022/1438470.

174. Faulhaber M, Gatterer H, Haider T, Linser T, Netzer N, Burtscher M. Heart rate and blood pressure responses during hypoxic cycles of a 3-week intermittent hypoxia breathing program in patients at risk for or with mild COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 11;10:339-45. doi: 10.2147/COPD.S75749.

175. Chacaroun S, Borowik A, Vega-Escamilla Y Gonzalez I, Doutreleau S, Wuyam B, Belaidi E, Tamisier R, Pepin JL, Flore P, Verges S. Hypoxic Exercise Training to Improve Exercise Capacity in Obese Individuals. *Med Sci Sports Exerc*. 2020 Aug;52(8):1641-49. doi: 10.1249/MSS.0000000000002322.

176. Mujika I, Sharma AP, Stellingwerff T. Contemporary Periodization of Altitude Training for Elite Endurance Athletes: A Narrative Review. *Sports Med*. 2019 Nov;49(11):1651-69. doi: 10.1007/s40279-019-01165-y.

177. Асанов ЭО, Полягушко ЛГ, Осьмак ЕД, Дыба ИА. Эффективность применения интервальных нормобарических гипоксических тренировок с использованием автоматизированного программно-аппаратного комплекса “Типотрон-М” в терапии пожилых больных с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Проблемы старения и долголетия*. 2015;24(3-4):340-8.

178. Asanov E, Dyba I, Asanova S, Polygushko L, Belikova M, Golubova J. Efficiency and duration of action of hypoxic trainings in elderly patients with COPD: effect on ventilation and gas exchange in the lungs. *Am J Fundam Appl Exp Res*. 2019;14(3):15-22.

179. Asanov EO, Dyba IA, Golubova YI, Asanova SO, Belikova MV. Hypoxia resistance among the aged patients with chronic obstructive lung disease: possibilities of using hypoxic trains. *Ageing Longevity*. 2020;1(1):12-8.

180. Serebrovskaya TV, Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016 Sep;241(15):1708-23. doi: 10.1177/1535370216657614.

181. Sinex JA, Chapman RF Hypoxic training methods for improving endurance exercise performance. *J Sport Health Sci.* 2015 Dec;4(4):325-32.

182. Янко РВ, Левашов МИ, Литовка ИГ, Сафонов СЛ. Комбинированное влияние прерывистой нормобарической гипоксии и мелатонина на морфологические изменения поджелудочной железы спонтанно-гипертензивных крыс. *Патология.* 2019;16(2):195-9.

183. Muscari C, Giordano E, Bonafè F, Govoni M, Pasini A, Guarnieri C. Molecular mechanisms of ischemic preconditioning and postconditioning as putative therapeutic targets to reduce tumor survival and malignancy. *Med Hypotheses.* 2013 Dec;81(6):1141-5. doi: 10.1016/j.mehy.2013.10.022.

184. Tuter DS, Kopylov PY, Syrkin AL, Glazachev OS, Komarov RN, Katkov AI, Severova LP, Ivanova EV, Zhang Y, Saner H. Intermittent systemic hypoxic-hyperoxic training for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: first results from a single-centre, randomised controlled trial. *Open Heart.* 2018 Nov 10;5(2):e000891. doi: 10.1136/openhrt-2018-000891.

185. Glazachev OS, Kryzhanovskaya SY, Zapara MA, Dudnik EN, Samartseva VG, Susta D. Safety and Efficacy of Intermittent Hypoxia Conditioning as a New Rehabilitation/ Secondary Prevention Strategy for Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(6):e051121193317. doi: 10.2174/1573403X17666210514005235.

186. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J.* 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.

187. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JPH, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2021 Feb;64(2):288-303. doi: 10.1007/s00125-020-05316-z.

188. Rothberg LJ, Lees T, Clifton-Bligh R, Lal S. Association between heart rate variability measures and blood glucose levels: implications for noninvasive

glucose monitoring for diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016 Jun;18(6):366-76. doi: 10.1089/dia.2016.0010.

189. Wen Y, Zhou X, Lu M, He M, Tian Y, Liu L, Wang M, Tan W, Deng Y, Yang X, Mayer MP, Zou F, Chen X. Bclaf1 promotes angiogenesis by regulating HIF-1 α transcription in hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2019 Mar;38(11):1845-59. doi: 10.1038/s41388-018-0552-1.

190. Hepp M, Werion A, De Greef A, de Ville de Goyet C, de Bournonville M, Behets C, Lengelé B, Daumerie C, Mourad M, Ludgate M, Many MC, Joris V, Craps J. Oxidative Stress-Induced Sirtuin1 Downregulation Correlates to HIF-1 α , GLUT-1, and VEGF-A Upregulation in Th1 Autoimmune Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 7;22(8):3806. doi: 10.3390/ijms22083806.

191. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020 Sep;472(9):1299-343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.

192. Veys K, Fan Z, Ghobrial M, et al. Role of the GLUT1 Glucose Transporter in Postnatal CNS Angiogenesis and Blood-Brain Barrier Integrity. *Circ Res.* 2020 Jul 31;127(4):466-82. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316463.

193. Peng W, Tan C, Mo L, Jiang J, Zhou W, Du J, Zhou X, Liu X, Chen L. Glucose transporter 3 in neuronal glucose metabolism: Health and diseases. *Metabolism.* 2021 Oct;123:154869. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154869.

194. He Q, Yang QC, Zhou Q, Zhu H, Niu WY, Feng J, et al. Effects of varying degrees of intermittent hypoxia on proinflammatory cytokines and adipokines in rats and 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One.* 2014 Jan 21;9(1):e86326. doi: 10.1371/journal.pone.0086326.

195. Park HS, Kim JH, Sun BK, Song SU, Suh W, Sung JH. Hypoxia induces glucose uptake and metabolism of adipose-derived stem cells. *Mol Med Rep.* 2016 Nov;14(5):4706-14. doi: 10.3892/mmr.2016.5796.

196. Li Y, Lu Y, Lin SH, Li N, Han Y, Huang Q, Zhao Y, Xie F, Guo Y, Deng B, Tsun A, Du J, Li D, Sun J, Shi G, Zheng F, Su X, Duan S, Zheng SG, Wang G, Tong X, Li B. Insulin signaling establishes a developmental trajectory of adipose

regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2021 Sep;22(9):1175-85. doi: 10.1038/s41590-021-01010-3.

197. Tian Y, Yao J, Liu S, Jiang C, Zhang J, Li Y, et al. Identification and expression analysis of 26 oncogenes of the receptor tyrosine kinase family in channel catfish after bacterial infection and hypoxic stress. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics.* 2015 Jun;14:16-25. doi: 10.1016/j.cbd.2015.02.001.

198. Girgis CM, Cheng K, Scott CH, Gunton JE. Novel links between HIFs, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Aug;23(8):372-80. doi: 10.1016/j.tem.2012.05.003.

199. Mackenzie RW, Watt P. A molecular and whole body insight of the mechanisms surrounding glucose disposal and insulin resistance with hypoxic treatment in skeletal muscle. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6934937. doi: 10.1155/2016/6934937.

200. Chen X, Zhao T, Huang X, Wu L, Wu K, Fan M, et al. Intermittent hypoxia maintains glycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Stress Chaperones.* 2016 May;21(3):515-22. doi: 10.1007/s12192-016-0679-3.

201. Han X, Sun S, Zhao M, Cheng X, Chen G, Lin S, et al. Celastrol stimulates hypoxia-inducible factor-1 activity in tumor cells by initiating the ROS/Akt/p70S6K signaling pathway and enhancing hypoxia-inducible factor-1 α protein synthesis. *PLoS One.* 2014 Nov 10;9(11):e112470. doi: 10.1371/journal.pone.0112470.

202. Портніченко ВІ, Носар ВІ, Сидоренко АМ, Портниченко АГ, Маньковська ІМ. Тривала адаптація щурів до гіпобаричної гіпоксії попереджує стресорну гіперглікемію та оптимізує функціональний стан мітохондрій при гострій гіпоксії. *Фізіол. журн.* 2012;58(5):56-64.

203. Lukyanova LD, Kirova YI. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front Neurosci.* 2015 Oct 1;9:320. doi: 10.3389/fnins.2015.00320.

204. Ismail A, Tanasova M. Importance of GLUT Transporters in Disease Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 4;23(15):8698. doi: 10.3390/ijms23158698.

205. Pickering AM, Vojtovich L, Tower J, A Davies KJ. Oxidative stress adaptation with acute, chronic, and repeated stress. *Free Radic Biol Med.* 2013 Feb;55:109-18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.001.

206. Mondal SC, Singh P, Kumar B, Singh SK, Gupta SK, Verma A. Ageing and potential anti-aging phytochemicals: an overview. *World J Pharm Pharm Sci.* 2015 Jan;4(1):426-54.

207. Patel RV, Mistry BM, Shinde SK, Syed R, Singh V, Shin HS. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *Eur J Med Chem.* 2018 Jul 15;155:889-904. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053.

208. Calabró V, Litterio MC, Fraga CG, Galleano M, Piotrkowski B. Effects of quercetin on heart nitric oxide metabolism in L-NAME treated rats. *Arch Biochem Biophys.* 2018 Jun 1;647:47-53. doi: 10.1016/j.abb.2018.03.041.

209. Chen S, Jiang H, Wu X, Fang J. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9340637. doi: 10.1155/2016/9340637.

210. Khalangot M, Krasnienkov D, Vaiserman A. Telomere length in different metabolic categories: Clinical associations and modification potential. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020 Jul;245(13):1115-21. doi: 10.1177/1535370220931509.

211. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget.* 2017 Jul 4;8(27):45008-19. doi: 10.18632/oncotarget.16726.

212. Burton DGA, Faragher RGA. Obesity and type-2 diabetes as inducers of premature cellular senescence and ageing. *Biogerontology.* 2018 Dec;19(6):447-59. doi: 10.1007/s10522-018-9763-7.

213. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med.* 2012 Jun;44 Suppl 1:S138-42. doi: 10.3109/07853890.2012.660497.

214. De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Andrés V. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 14;72(7):805-13. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.014.

215. AlDehaini DMB, Al-Bustan SA, Ali ME, Malalla ZHA, Sater M, Giha HA. Shortening of the leucocytes' telomeres length in T2DM independent of age and telomerase activity. *Acta Diabetol*. 2020 Nov;57(11):1287-95. doi: 10.1007/s00592-020-01550-4.

216. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019 Sep;47:446-56. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.

217. BBC News Україна. Вбивці людства. ВООЗ назвала головні причини смертності за 20 років [Інтернет]. 2020 Груд 10 [цитовано 2022 Квіт 20]. Доступно: <https://www.bbc.com/ukrainian/news-55248620>

218. WHO. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019 [Internet]. 2020 Dec 9 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.

219. Naka K, Papathanassiou K, Bechlioulis A, Kazakos N, Pappas K, Tigas S et al. Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11(1):127.

220. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):615-23. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.030.

221. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, Song X, Ren Y, Shan PF. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020 Sep 8;10(1):14790. doi: 10.1038/s41598-020-71908-9.

222. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin.* 2019 Sep;35(9):1529-34. doi: 10.1080/03007995.2019.1601455.

223. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health.* 2021 Apr 1;42:59-77. doi: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644.

224. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, Hirsch IB, McDonnell ME, Molitch ME, Murad MH, Sinclair AJ. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1520-74. doi: 10.1210/jc.2019-00198.

225. Chow HM, Shi M, Cheng A, Gao Y, Chen G, Song X, So RWL, Zhang J, Herrup K. Age-related hyperinsulinemia leads to insulin resistance in neurons and cell-cycle-induced senescence. *Nat Neurosci.* 2019 Nov;22(11):1806-19. doi: 10.1038/s41593-019-0505-1.

226. Howangyin KY, Silvestre JS. Diabetes Mellitus and Ischemic Diseases. Molecular Mechanisms of Vascular Repair Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2014;34:1126-35. doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303090

227. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017 Jan;39(1):73-82. doi: 10.1080/01616412.2016.1251711.

228. Richalet JP, Lhuissier FJ. Aging, Tolerance to High Altitude, and Cardiorespiratory Response to Hypoxia. *High Alt Med Biol.* 2015 Jun;16(2):117-24. doi: 10.1089/ham.2015.0030.

229. Lahteenvuo J, Rosenzweig A. Effects of aging on angiogenesis. *CircRes.* 2012 Apr 27;110(9):1252-64. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246116.

230. Gormaz JG, Quintremil S, Rodrigo R. Cardiovascular disease: a target for the pharmacological effects of quercetin. *CurrTopMedChem.* 2015;15(17):1735-42. doi: 10.2174/1568026615666150427124357.

231. Zhao LR, Du YJ, Chen L, Liu ZG, Pan YH, Liu JF, et al. Quercetin protects against high glucose-induced damage in bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct;34(4):1025-31. doi: 10.3892/ijmm.2014.1852.

232. Liu Y, Song Y, Li S, Mo L. Cardioprotective Effect of Quercetin against Ischemia/Reperfusion Injury Is Mediated Through NO System and Mitochondrial K-ATP Channels. *Cell J*. 2021 Jul;23(2):184-90. doi: 10.22074/cellj.2021.7183.

233. Jeong SM, Kang MJ, Choi HN, Kim JH, Kim JI. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutr Res Pract*. 2012 Jun;6(3):201-7. doi: 10.4162/nrp.2012.6.3.201.

234. Grande F, Parisi OI, Mordocco RA, Rocca C, Puoci F, Scrivano L, Quintieri AM, Cantafio P, Ferla S, Brancale A, Saturnino C, Cerra MC, Sinicropi MS, Angelone T. Quercetin derivatives as novel antihypertensive agents: Synthesis and physiological characterization. *Eur J Pharm Sci*. 2016 Jan 20;82:161-70. doi: 10.1016/j.ejps.2015.11.021.

235. Darband SG, Kaviani M, Yousefi B, Sadighparvar S, Pakdel FG, Attari JA, Mohebbi I, Naderi S, Majidinia M. Quercetin: A functional dietary flavonoid with potential chemo-preventive properties in colorectal cancer. *J Cell Physiol*. 2018 Sep;233(9):6544-60. doi: 10.1002/jcp.26595.

236. Zhang S, Lachance BB, Mattson MP, Jia X. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases. *Prog Neurobiol*. 2021 Sep;204:102089. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102089.

237. Brooks GA. Energy Flux, Lactate Shuttling, Mitochondrial Dynamics, and Hypoxia. *Adv Exp Med Biol*. 2016;903:439-55. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_29.

238. Richards P, Hillebrandt D. The practical aspects of insulin at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2013 Sep;14(3):197-204. doi: 10.1089/ham.2013.1020.

239. Li HS, Zhou YN, Li L, Li SF, Long D, Chen XL, Zhang JB, Feng L, Li YP. HIF-1 α protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria. *Redox Biol*. 2019 Jul;25:101109. doi: 10.1016/j.redox.2019.101109.

240. Kim NH. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabetes Metab J.* 2012;36(4):268-72. doi:10.4093/dmj.2012.36.4.268

241. Havalko AV, Asanov EO, Shatilo VB. Response of some indicators of the respiratory system to dosed hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance. *A&L.* 2022;3(1):27-31.

242. Serebrovska TV, Portnychenko AG, Drevytska TI, Portnichenko VI, Xi L, Egorov E, Gavalko AV. et al. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Sep;242(15):1542-52. doi: 10.1177/1535370217723578.

243. Shatylo VB, Serebrovska TV, Gavalko AV, Egorov E, Korkushko OV. Acute hypoxic test in patients with prediabetes. *High Alt Med Biol.* 2016 Jun;17(2):101-7. doi: 10.1089/ham.2015.0117.

244. Shatylo V, Antoniuk-Shcheglova I, Naskalova S, Bondarenko O, Havalko A, Krasniukov D, et al. Cardio-metabolic benefits of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome. *Pharma Nutrition.* 2021;15:100250.

245. Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Чижова ВП, Наскалова СС, Гавалко АВ, Антонюк-Щеглова ІА, та ін. Ефективність інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у хворих літнього віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. *Проблемы старения и долголетия.* 2015;24(3-4):349-62.

246. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Чижова ВП, Наскалова СС, Осьмак ЄД, Грем'яков АВ, Антонюк-Щеглова ІА, Гавалко АВ, та ін. Реакція організму на гостру гіпоксичну пробу у здорових людей і осіб з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. *Фізіол. журн.* 2016;62(1):34-42.

247. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Антонюк-Щеглова ІА, Бондаренко ОВ, Наскалова СС, Гавалко АВ, та ін. Вплив курсового застосування кверцетину на стійкість до гіпоксії у людей похилого віку з метаболічним синдромом. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2020;(4):156-60.

248. Козаренко ТМ, Журавлева ЮБ, Гавалко АВ, Дужак Г.В, Чижова ВП, Шатило ВБ. Функция эндотелия макро- и микрососудов при

инсулинорезистентности у пациентов разного возраста. Лучевая диагностика. Лучевая терапия. 2016;3:19-25.

249. Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Чижова ВП, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Гавалко АВ, та ін. Ефективність курсового застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей похилого віку з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Тези 6-го Національного конгресу геронтологів і геріатрів України, 19-21 жовтня 2016 року, м. Київ. Проблемы старения и долголетия. 2016;Приложение:106.

250. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Чижова ВП, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Серебровська ТВ, Гавалко АВ, та ін. Особливості реакції організму на гостру ізокапнічну нормобаричну гіпоксію у людей похилого віку із переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Тези 6-го Національного конгресу геронтологів і геріатрів України, 19-21 жовтня 2016 року, м. Київ. Проблемы старения и долголетия. 2016;Приложение:80.

251. Гавалко АВ, Асанов ЕО, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Бондаренко ОВ, Чижова ВП, та ін. Вуглеводний обмін при гіпоксії у людей похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози. Тези до VII Національного конгресу геронтологів та геріатрів України, 6-8 жовтня 2021 року, м. Київ. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2021;9(3):45.

252. Гавалко АВ, Асанов ЕО. Стійкість до гіпоксії у людей похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози. Збірник тез доповідей XVIII З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства, 5-6 листопада 2021 року, м. Київ:164.

253. Havalko AV, Asanov EO. Ventililation in hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance. Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Berlin, Germany. 20-22 Feb 2022:54-55.

254. Havalko AV, Asanov EO. Effect of hypoxic training on hypoxia resistance in elderly people with impaired glucose tolerance. Eurasian scientific discussions.

Proceedings of the 4th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain. 8-10 May 2022:44-45.

255. Шатило ВБ, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Бондаренко ОВ, Гавалко АВ, Гриб ОМ, винахідники; ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ», патентовласник. Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом. Патент №145320. 2020.25.11.

256. Чижова ВП, Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Гавалко АВ. Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку. Інформаційний лист МОЗ України. Київ. 2016:5.

ДОДАТОК А

Список публікацій за темою дисертації:

1. Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Чижова ВП, Наскалова СС, Гавалко АВ, Антонюк-Щеглова ІА, Грем'яков АВ, Осьмак ДД, Журавльова ЮБ. Ефективність інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у хворих літнього віку з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Проблемы старения и долголетия. 2015;24(3-4):349-62.

2. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Чижова ВП, Наскалова СС, Осьмак ЄД, Грем'яков АВ, Антонюк-Щеглова ІА, Гавалко АВ, Наумчук НС. Реакція організму на гостру гіпоксичну пробу у здорових людей і осіб з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. Фізіол. журн. 2016;62(1):34-42.

3. Shatylo VB, Serebrovska TV, Gavalko AV, Egorov E, Korkushko OV. Acute hypoxic test in patients with prediabetes. High Alt Med Biol. 2016 Jun;17(2):101-7. doi: 10.1089/ham.2015.0117. **SCOPUS**

4. Козаренко ТМ, Журавлева ЮБ, Гавалко АВ, Дужак ГВ, Чижова ВП, Шатило ВБ. Функція ендотелія макро- і мікрососудов при інсулінорезистентності у пацієнтів різного віку. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2016;3:19-25.

5. Serebrovska TV, Portnychenko AG, Drevytska TI, Portnichenko VI, Xi L, Egorov E, Gavalko AV, Naskalova SS, Chizhova VP, Shatylo VB. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. Exp Biol Med (Maywood). 2017 Sep;242(15):1542-52. doi: 10.1177/1535370217723578. **SCOPUS**

6. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Антонюк-Щеглова ІА, Бондаренко ОВ, Наскалова СС, Гавалко АВ, Гриб ОМ. Вплив курсового застосування кверцетину на стійкість до гіпоксії у людей похилого віку з метаболічним синдромом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;(4):156-60.

7. Shatylo V, Antoniuk-Shcheglova I, Naskalova S, Bondarenko O, Havalko A, Krasniakov D, Zabuga O, Kukharskyi V, Guryanov V, Vaiserman A. Cardio-metabolic benefits of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome. *Pharma Nutrition*. 2021;15:100250. **SCOPUS** Havalko AV, Asanov EO, Shatilo VB. Response of some indicators of the respiratory system to dosed hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance. *Ageing & Longevity*. 2022;3(1):27-31.

8. Шатило ВБ, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Бондаренко ОВ, Гавалко АВ, Гриб ОМ, винахідники; ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ», патентовласник. Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом. Патент №145320. 2020.25.11.

9. Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Чижова ВП, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Гавалко АВ, Грем'яков АВ, Серебровська ТВ. Ефективність курсового застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей похилого віку з переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. *Проблемы старения и долголетия*. 2016; Приложение:106.

10. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Чижова ВП, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Серебровська ТВ, Гавалко АВ, Грем'яков АВ. Особливості реакції організму на гостру ізокапічну нормобаричну гіпоксію у людей похилого віку із переддіабетичними порушеннями вуглеводного обміну. *Проблемы старения и долголетия*, 2016; Приложение:80.

11. Гавалко АВ, Асанов ЕО, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Бондаренко ОВ, Чижова ВП, Шатило ВБ. Вуглеводний обмін при гіпоксії у людей похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2021;9(3):45.

12. Гавалко АВ, Асанов ЕО. Стійкість до гіпоксії у людей похилого віку з порушеною толерантністю до глюкози. *Збірник тез доповідей XVIII З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства*, 2021 листоп. 5-6; Київ. Київ; 2021. с. 164.

13. Havalko AV, Asanov EO. Ventililation in hypoxia in elderly people with impaired glucose tolerance. Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference; 2022 Feb 20-22; Berlin. Berlin: MDPC Publishing; 2022. p. 54-55.

14. Havalko AV, Asanov EO. Effect of hypoxic training on hypoxia resistance in elderly people with impaired glucose tolerance. Eurasian scientific discussions. Proceedings of the 4th International scientific and practical conference. 8-10 May 2022; Barcelona. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2022. P. 44-45.

15. Чижова ВП, Шатило ВБ, Коркушко ОВ, Антонюк-Щеглова ІА, Наскалова СС, Гавалко АВ. Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку. Інформаційний лист МОЗ України. Київ; 2016. с. 5.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дослідження:

- VI Національний конгрес геронтологів і геріатрів України (м. Київ, 19-21 жовтня 2016 р.) – *усна доповідь, публікація тез.*
- VII Національний конгрес геронтологів та геріатрів України (м. Київ 6-8 жовтня 2021 р.) – *публікація тез.*
- XVIII З'їзд Всеукраїнського Лікарського Товариства (м. Київ, 5-6 листопада 2021 р.) – *публікація тез.*
- 9th International scientific and practical conference (Berlin, 20-22 Feb 2022) – *публікація тез.*
- 4th International scientific and practical conference (Barcelona, 8-10 May 2022) – *публікація тез.*

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» Козлов С.В.
 “ _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Чижова В.П., Шатило В.Б., Коркушко О.В., Антонюк-Щеглова І.А., Цаскалова С.С., Гавалко А.В.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)

Інформаційний лист (МОЗ України).- 2016, Київ. – 5 с.

4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) відділення кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота матеріали використовуються в лікувальному процесі

Б) педагогічний процес _____

В) наукова діяльність _____

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):

корекція переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку шляхом проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань

7. Зауваження, пропозиції

Не має

“ 12 ” 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження Бутинець Ж.С.



ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» Козлов С.В.

“ 07 ” 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку

2. Устапова, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Чижова В.П., Шатило В.Б., Коркушко О.В., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Гавалко А.В.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)

Інформаційний лист (МОЗ України).- 2016, Київ. – 5 с.4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) відділення загальної терапії ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота матеріали використовуються в лікувальному процесі

Б) педагогічний процес _____

В) наукова діяльність _____

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):

корекція переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку шляхом проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань

7. Зауваження, пропозиції

Не має

“ 07 ” 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження

Пануга М.С.



ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» Козлов С.В.
 “ 07 ” 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Чижова В.П., Шатило В.Б., Коркушко О.В., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Гавалко А.В.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)

Інформаційний лист (МОЗ України).- 2016. Київ. – 5 с.

4. **Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) відділення клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»**

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота матеріали використовуються в лікувальному процесі

Б) педагогічний процес _____

В) наукова діяльність _____

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):

корекція переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку шляхом проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань

7. Зауваження, пропозиції

Не має

“ 07 ” 12 2021 р. Відповідальний за впровадження

Карасевич Н.В.

Карасевич

ДОДАТОК В.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження
Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення передіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Чижова В.П., Шатило В.Б., Коркушко О.В., Антонюк-Щелюна І.А., Наскалова С.С., Гавалко А.В.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)
Інформаційний лист (МОЗ України).- 2016, Київ. 5 с.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) "МЦ Радомед"
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота: матеріали використовуються в лікувальному процесі
 - Б) педагогічний процес _____
 - В) наукова діяльність _____
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, плапування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):
Корекція передіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку шляхом проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань
7. Зауваження, пропозиції: Не має

А. Л. Сусенко А. Л.

ДОДАТОК В.5



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор НУОЗ України ім. П.Л. Шупика,
член-кор. НАМН України, професор Вдовиченко Ю.
19.05.2016р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження
Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Чижова В.П., Шатило В.Б., Коркушко О.В., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Гавалко А.В.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)
Інформаційний лист (МОЗ України).- 2016, Київ. – 5 с.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) кафедра терапії та геріатрії НУОЗ ім. П.Л. Шупика
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота _____
 - Б) педагогічний процес матеріали використовуються в педагогічному процесі
 - В) наукова діяльність матеріали використовуються в науковій діяльності
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):
Корекція переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку шляхом проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань
7. Зауваження, пропозиції: Не має

Завідувач кафедри терапії
та геріатрії, д.м.н., професор _____

/Дорофєєв А.Е.

ДОДАТОК В.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» Козлов С.В.
 « 07 » 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження
Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Шатило В.Б., Антошок-Шеглова І.А., Наскалова С.С., Бондаренко О.В., Гавалко А.В., Гриб О.М.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)
Патент України №145320, Бюл. №22, 25.11.2020
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) відділення
кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота матеріали використовуються в лікувальному процесі
 - Б) педагогічний процес _____
 - В) наукова діяльність _____
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):
підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом шляхом застосування кверцетину
7. Зауваження, пропозиції
Не має

« 7 » 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження

Бутинець Ж.С.



ДОДАТОК В.7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» Козлов С.В.

“ 07 ” 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Шатило В.Б., Антошок-Щеглова І.А., Паскалова С.С., Бондаренко О.В., Гавалко А.В., Гриб О.М.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)

Патент України №145320, Бюл. №22, 25.11.2020

4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) відділення загальної терапії ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота матеріали використовуються в лікувальному процесі

Б) педагогічний процес _____

В) наукова діяльність _____

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):

підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом шляхом застосування кверцетину

7. Зауваження, пропозиції

Не має

“ 7 ” 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження Папуга М.С.

ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» Козлов С.В.
 «07» 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження
Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Шатило В.Б., Антонюк-Шеглова І.А., Наскалова С.С., Бондаренко О.В., Гавалко А.В., Гриб О.М.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їзді, конференцій, № АС і т.п.)
Патент України №145320. Бюл. №22, 25.11.2020
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) відділення клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
5. Область застосування методу:
- А) лікувально-профілактична робота матеріали використовуються в лікувальному процесі
- Б) педагогічний процес _____
- В) наукова діяльність _____
6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):
підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом шляхом застосування кверцетину
7. Зауваження, пропозиції
Не має

«07» 12 2021 р. Відповідальний за впровадження Карасевич Н.В.

Н.В. Карасевич

ДОДАТОК В.9



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження
Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Бондаренко О.В., Гавалко А.В., Гриб О.М.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)
Патент України №145320, Бюл. №22, 25.11.2020
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) «МЦ Радомед»
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота матеріали використовуються в лікувальному процесі
 - Б) педагогічний процес _____
 - В) наукова діяльність _____
6. Ефективність впровадження (скорочення термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):
підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом шляхом застосування квердетину
7. Зауваження, пропозиції. Не має

AS, Susenko A.L.

ДОДАТОК В.10



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор НУОЗ України ім. П.Л. Шупика,
член-кор. НАМН України, професор Вдовиченко Ю.
"19" "05" 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Бондаренко О.В., Гавалко А.В., Гриб О.М.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)

Патент України №145320, Бюл. №22, 25.11.2020

4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) кафедра терапії та геріатрії НУОЗ ім. П.Л. Шупика

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота

Б) педагогічний процес матеріали використовуються в педагогічному процесі

В) наукова діяльність матеріали використовуються в науковій діяльності

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непридатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):

підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом шляхом застосування кверцетину

7. Зауваження, пропозиції

Не має

Завідувач кафедри терапії та геріатрії, д.м.н., професор

/Дорофеев А.Е.

ДОДАТОК В.11

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник директора
по науково-клінічній роботі
д.мед.н., професор,
Заслужений лікар України
Корнацький В.М.

"24" 05 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Бондаренко О.В., Гавалко А.В., Гриб О.М.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)

Патент України №145320. Бюл. №22. 25.11.2020

4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу) відділ реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» _____

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота матеріали використовуються в лікувальному процесі

Б) педагогічний процес _____

В) наукова діяльність матеріали використовуються для наукових розробок

6. Ефективність впровадження (скорочення термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):
підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом шляхом застосування кверцетину

7. Зауваження, пропозиції

Не має

"24" 05 2022 р. Відповідальний за впровадження _____ Член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Пархоменко О.М.

ДОДАТОК В.12

ЗАТВЕРДЖУЮ



Прокинув науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського,

професор Аркадій ШУЛЬГАЙ
12.07. 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Методика застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань для усунення переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Чижова В.П., Шатило В.Б., Коркушко О.В., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Гавалко А.В.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)

Інформаційний лист (МОЗ України).- 2016, Київ. – 5 с.

4. Впроваджено на (найменування лікувально-профілактичного закладу) кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота _____

Б) педагогічний процес матеріали використовуються в педагогічному процесі

В) наукова діяльність матеріали використовуються в науковій діяльності

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):

Корекція переддіабетичних порушень вуглеводного обміну у осіб літнього віку шляхом проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань

7. Зауваження, пропозиції: Не має

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського,
д.м.н., професор

Ольга ДЕНЕФІЛЬ

ДОДАТОК В.13



ПРИТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського,

професор Аркадій ШУЛЬГАЙ
12 07 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Спосіб підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори:

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67; Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Наскалова С.С., Бондаренко О.В., Гавалко А.В., Гриб О.М.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т.п.)

Патент України №145320, Бюл. №22, 25.11.2020

4. Впроваджено на (найменування лікувально-профілактичного закладу) кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота

Б) педагогічний процес матеріали використовуються в педагогічному процесі

В) наукова діяльність матеріали використовуються в науковій діяльності

6. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я населення, оптимізації процесів керування охороною здоров'я, економічний ефект і інші показники):

підвищення резистентності організму до впливу гіпоксії у людей літнього віку з метаболічним синдромом шляхом застосування кверцетину

7. Зауваження, пропозиції Не має

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського,
д.м.н., професор

Ольга ДЕНЕФІЛЬ

ДОДАТОК Г

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 316 - 2016

Випуск 4 з проблеми
«Геронтологія і геріатрія»
Підстава: Рішення ПК
«Геронтологія і геріатрія»
Протокол № 9 від 11.11. 2016 р.

ГОЛОВНИМ ПОЗАШТАТНИМ
СПЕЦІАЛІСТАМ З ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ -
СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, КАРДІОЛОГІ,
ТЕРАПІЇ, ЕНДОКРИНОЛОГІ
КЕРІВНИКАМ СТРУКТУРНИХ ПІДРОЗДІЛІВ З
ПИТАНЬ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ОБЛАСНИХ,
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ ДЕРЖАВНОЇ
АДМІНІСТРАЦІЇ

**МЕТОДИКА ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРВАЛЬНИХ НОРМОБАРИЧНИХ
ГІПОКСИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ ДЛЯ УСУНЕННЯ ПРЕДІАБЕТИЧНИХ
ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ДУ «ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ
ім. Д.Ф. ЧЕБОТАРЬОВА»

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

ЧИЖОВА В.П.,
ПАТИЛО В.Б.,
КОРКУШКО О.В.,
АНТОНЮК-ЩЕГЛОВА ІА.,
НАСКАЛОВА С.С.,
ГАВАЛКО А.В.

м. Київ

ДОДАТОК Д

